ANALES

DE LA

REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2013 - TOMO CXXX

CUADERNO PRIMERO

SOLEMNE SESIÓN

SESIÓN NECROLÓGICA

SESIONES CIENTÍFICAS

Edita: Real Academia Nacional de Medicina

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

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

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2013

Día 15 de enero de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

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

- Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández, Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina.
- Excmo. Sr. D. Alberto Galindo Tixaire, Académico de Número de la RANM y Presidente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.
- Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto, Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina.
- Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
- Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez, Académico Secretario General Real Academia Nacional de Medicina.

MEMORIA DE SECRETARÍA 2013

Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
Académico Secretario General

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina.
Excmos. Señores. Presidentes de las Reales Academias de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y Nacional de Farmacia.
Excmos. Señoras y señores Académicos.
Ilmos. Señoras y señores Académicos Correspondientes
Dignas autoridades.
Señoras y Señores,

La síntesis en el pensamiento abstracto, se dificulta aún más, si le precede el sentimiento y la emoción del recuerdo.

La obligación estatutaria implica, por vuestra benevolencia, que relate la actividad académica desarrollada en el año 2012.

Comenzó con la Sesión Inaugural, en un día como hoy, con la disertación memorable sobre «Espiritualidad, experiencia religiosa y psicopatología», por el Académico Profesor López-Ibor, seguido en el mismo acto, de la entrega del Premio específico de la Real Academia, y de los de los diversos premios del Curso Académico. Alcanzó el reconocimiento de Académico Senior el Prof. D. Julián Sanz Esponera, al que con tristeza acabamos de despedir hace diez días, y del que con Sesión Necrológica deberemos honrar en fecha próxima. La actividad se clausuró en el mes de diciembre con la actual y oportuna conferencia sobre la sostenibilidad del sistema sanitario en el contexto de la crisis por el Presidente del consejo de administración del BBVA, D. Francisco González Rodríguez.

En este periodo anual se han celebrado **24 sesiones académicas ordinarias**, durante los sucesivos martes del periodo lectivo, dictadas por 27 académicos de número y 18 académicos correspondientes de esta Corporación, cuyos discursos e intervenciones interacadémicas se publican en los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina.

SESIONES AÑO 2012

"Reflexión sobre realidad y gestión de salud", por el Prof. Juan del REY CALERO.

"Meditaciones sobre la vida", por el Prof. Manuel DOMÍNGUEZ CARMONA.

"Aspectos clínicos de la histiocitosis de células de Langerhans en la infancia", por el Prof. Enrique CASADO DE FRÍAS.

"El Derecho Humano a una vida digna", por el Prof. Federico MAYOR ZARAGOZA.

"Canales eléctricos, genética y muerte súbita cardiaca. El síndrome de Brugada como ejemplo", por el Prof. José BRUGADA TERRADELLAS.

"Neurobiología de los Circuitos Neuronales implicados en la Depresión", por el Prof. Fernando REINOSO SUÁREZ.

"Clasificación molecular del cáncer de pulmón", por el Prof. Julián SANZ ORTEGA.

"Aguas subterráneas", por el Prof. Francisco GONZÁLEZ DE POSADA.

"La esquizofrenia y las infecciones premórbidas", por el Prof. José GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ.

"Avances en el tratamiento de las metástatis hepáticas", por el Prof. Enrique MORENO GONZÁLEZ.

"Nuevas estrategias para la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino", por el Prof. José Antonio VIDART ARAGÓN.

"Ingeniería tisular del nervio periférico", por el Prof. Antonio CAMPOS MUÑOZ.

"El fenómeno anancástico en psiquiatría (Anclajes y albures en la vida mental)", por el Prof. Carlos ROJAS MALPICA.

"El Monasterio de Guadalupe y la docencia de la medicina", por el Prof. Luis GARCÍA-SANCHO MARTÍN.

"El Académico D. Pedro Mata en el II Centenario de su nacimiento", por el Prof. Javier SANZ SERRULLA.

"Fármacos que se van y que vienen", por el Prof. Pedro SÁNCHEZ GARCÍA.

"Envejecimiento e inflamación: Klotho, dieta y la conexión renal", por el Prof. Alberto ORTIZ ARDUAN.

"Estado de la Medicina 2012", por el Prof. Manuel SERRANO RÍOS.

"Robert Koch, eminente Bacteriólogo Médico, gran impulsor de la Microbiología Aplicada y su Técnica", por el Prof. Guillermo SUÁREZ FERNÁNDEZ.

"Nueva estrategia de prevención frente a la enfermedad meningocócica: vacuna frente al meningococo B", por el Prof. Ángel GIL DE MIGUEL.

"Las experiencias cercanas a la muerte", Francisco José RUBIA VILA.

"Tratamiento y prevención de la drogadicción tabáquica. La vacuna antinicotina", por el Prof. Pedro LORENZO FERNÁNDEZ.

"Papel actual del PET-TAC en el linfoma difuso de células B grandes", por el Prof. José Luis CARRERAS DELGADO.

"Vitamina D: Visión actual desde la geriatría", por el Prof. José Manuel RIBERA CASADO.

"El Instituto de Academias de Andalucía", por el Prof. Gonzalo PIÉDROLA ANGULO.

"Secuenciación y su utilización en el estudio de los virus fundadores del VIH", por la Profª. Mª del Carmen MAROTO VELA.

"La nueva oncología médica: un fármaco, un biomarcador", por el Prof. Eduardo DÍAZ-RUBIO GARCÍA.

"Cirugía espinal endoscópica", por el Prof. Vicente CALATAYUD MALDONADO.

"Fraccionamiento de la dosis en la radioterapia del cáncer", por el Prof. Vicente PEDRAZA MURIEL.

"Artro-endoscopio sin cables 'WAD Dr. Guillén' (Wireless Arthroscopy Device). Innovación técnica", por el Prof. Pedro GUILLÉN GARCÍA.

"Nueva operación para la corrección del reflujo vesico-ureteral. Estado actual del procedimiento", por el Prof. José María GIL-VERNET VILA.

"Patógenos multirresistentes (PMR) en infección asociada a asistencia sanitaria (I.A.A.S.): Amenaza en ciernes", Francisco CALBO TORRECILLAS.

"Funciones y rasgos de la mujer de hoy y su relación con el trastorno depresivo", por el Prof. Francisco ALONSO FERNÁNDEZ.

"Contribución de los sensores metabólicos sobre la conducta alimentaria y el control del peso corporal", por el Prof. Enrique BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ.

"Nuevas Fronteras en Fisiología: El eje Cerebro-Intestinal. ¿Realidad o ficción?", por el Prof. Manuel SERRANO RÍOS.

"Robótica en neuro-rehabilitación", por el Prof. Juan Carlos MIANGOLARRA PAGE.

Presentación del libro: "Medicina Estética y Antienvejecimiento", por el Prof. Jesús A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ.

"La moderna Microbiología en el manejo clínico de la Tuberculosis", por el Prof. Manuel CASAL ROMÁN.

"Tratamientos alternativos al trasplante cardiaco", por el Prof. José Ramón BERRAZUETA FERNÁNDEZ.

"Efecto residual de los antisépticos y su aplicación en el protocolo 'cero infección de localización quirúrgica'", por el Prof. Rafael HERRUZO CABRERA.

"Prueba de micronúcleos: análisis citómico y biomarcador de salud", por el Prof. José Miguel GARCÍA SAGREDO.

"Reflexiones sobre los récords actuales del deporte de élite", por el Prof. Manuel VITORIA ORTIZ.

"La articulación intervertebral disco-somática puede ser considerada una diatrosis?", por el Prof. Juan JIMÉNEZ COLLADO.

"Pasado, presente y futuro de la Neurocirugía", por el Prof. Gregorio RODRÍGUEZ BOTO.

"Poliquistosis renal: de la genética a la diálisis", por el Prof. Alberto ORTIZ ARDUAN.

Además se han realizado cuatro ciclos de conferencias. Dos de ellos relativos a la conmemoración del año 2012, como el del Año de la Neurociencia; uno de **Inauguración,** dirigido por el Académico Prof. Rubia Vila y otro de **Clausura** por el también Académico Prof. Reinoso Suárez. El ciclo de «**Perspectivas innovadoras en fisiopatología**» por el Académico Prof. Serrano Ríos, y el de **Innovación tecnológica en Oftalmología** por el Académico Prof. García Sánchez.

Se han desarrollado otras tres Sesiones Científicas Extraordinarias que han sido dedicadas respectivamente a la «**Radiocirugía, realidad y futuro**» coordinada por el Académico Prof. Calatayud Maldonado; el de «**Enfermedad inflamatoria intestinal**» coordinada por el Académico Prof. Gómez de la Concha y el de «**Criterios básicos en osteoporosis**» por el Académico Prof. Rodríguez Rodríguez, quien les habla.

A su vez se han celebrado tres Sesiones Científicas Conmemorativas de días mundiales de la OMS: el del **Parkinson** bajo la supervisión del Academico Prof. Portera, el de la **Hepatitis,** coordinado por el Académico Prof. D. Manuel Díaz-Rubio, y una específica sobre el **Estado de la Medicina en el 2012** impartida por el Académico Prof. Serrano Ríos.

En Sesión especial, y como en ocasiones anteriores, Su Alteza Real la Infanta Doña Margarita presidió le entrega del importante **Premio Carlos IV** de Investigación en Medicina Preventiva y Salud Pública, que recayó en esta su 4ª edición, en el Dr. Jorge Alvar Ezquerra.

Se ha desarrollado el **Primer Foro de debate: «El lenguaje médico en español: de la anarquía a la normalización»,** coordinado por la Comisión del Diccionario con sus co-directores Académicos Prof. Campos Muñoz y García-Sancho.

Se han celebrado otras Sesiones de carácter conmemorativo: una en torno a la figura de **Carmen Angoloti, Duquesa de la Victoria**, bajo la presidencia de S.A.R. la Infanta Dª Margarita, y otra ensalzando la figura del **Dr. Fidel Pagés Miravé,** presidida por el Académico Prof. Díaz-Rubio, D. Manuel y con la participación de Dª. Esperanza Aguirre Gil de Biedma.

Unas **Jornadas Científicas sobre la Formación en la Oncología del siglo XXI** coordinadas por el Académico Prof. Díaz-Rubio, D. Eduardo y el **IX Curso sobre «Fundamentos Moleculares de la Medicina»**, coordinado por el Académico Prof. Blázquez Fernández.

A su vez se ha organizado el **Symposium** sobre Prevención de Diabetes, realizado en el marco de la celebración del 7º Congreso Mundial de Prevención de la Diabetes y sus complicaciones.

Como el año anterior, en el 2012 tuvieron lugar en nuestra Sede, sendos Conciertos de música en el marco del **VI ciclo de Conciertos en Palacio**: el primero de ellos en colaboración con la Embajada de la República de **Lituania** y el segundo con la Embajada de **Polonia** a través del Instituto Polaco de Cultura.

Excepcional interés ha tenido la **Reunión de las Reales Academias de Medicina de ámbito territorial** organizada por la Real Academia Nacional de Medicina con la intervención en la Sede de esta Corporación de sus presidentes sobre variados temas de candente actualidad.

En el ámbito internacional, celebró esta Academia la **XX Reunión de la Asociación Latinoamericana de Academias de Medicina, España y Portugal (ALANAM),** asociación en la que nuestra Academia ha ostentado la presidencia en los dos últimos años. En esta importante reunión celebrada entre los días 27 al 29 de septiembre se abordó y publicó, con la participación de los delegados de cada uno de los 15 países representados, el tema de la **Internalización de las Vacunas** que fue coordinado por los Académicos Prof. Piédrola Angulo y Rey Calero, y el tema de la **Epidemiología de la Obesidad** coordinado por el Académico Prof. Serrano Ríos.

Se ha celebrado, igualmente en esta Corporación durante los días 4 y 5 de mayo la **Conferencia de la Federación Europea de Academias de Medicina (FEAM)**, en la que se abordaron también dos importantes

temáticas «Aspectos generales del envejecimiento» y «El espacio europeo para la formación y educación médica» por distintos representantes de la Federación y en cuya reunión se nombró presidente de esta Federación al académico de esta Corporación, Prof. Fernández-Tresguerres.

La participación en ciclos, sesiones, jornadas, cursos y reuniones extraordinarias, ha sido posible gracias a la ingente colaboración de más de 250 ponentes de reconocido e innegable prestigio científico y profesional, en cada campo específico abordado.

Los académicos, personas singulares, y si no fuese yo uno de ellos, diría que todos excepcionales, portan el ser académico de vigente actualidad y conforman en su conjunto una sinergia científica sociocultural multiplicadora.

Por ello, el fallecimiento de sus componentes, produce un desmembramiento de la Corporación, tal como ocurrió el 10 de abril de 2012 con el deceso del Excmo. Sr D. Manuel Armijo Valenzuela, cuya sesión necrológica, tuve el honor de realizar, y la del Excmo. Sr. D. Ángel Nogales Espert, el 12 de septiembre del 2012 cuyas honras serán dictadas el próximo martes del presente año, por el Académico Prof. Casado de Frías.

El cuerpo académico también ha sufrido la pérdida de los académicos de número de Academias de Medicina territoriales autonómicas, y que eran Académicos Correspondientes de esta Real Academia Nacional.

La Corporación se conforma y reestructura. Dos sillones vacantes, el nº 15 y el nº 19, anteriormente ocupados por los profesores Schüller Pérez y Moya Pueyo, transfieren su medalla con la **toma de posesión** - en la materia de Gerontología y Geriatría- del Académico, Excmo. Sr. D. José Manuel Ribera Casado, el 24 de enero. Su elocuente discurso sobre los tiempos de la geriatría es contestado por el Académico Prof. Gracia Guillén. Así mismo el 22 de mayo **toma posesión la Excma. Sra. Dª. María Castellano Arroyo** y su discurso «La construcción de la Medicina legal y forense», lo contesta el Académico Prof. Calatayud Maldonado.

A su vez es nombrado **Académico de Honor** el Profesor Paul Zimmet que tomará posesión en abril de este año y como **Académicos Correspondientes Extranjeros** son nombrados los profesores David Kershenobich y Enrique Graue Wiechers, ambos de México; el Prof. Manuel Luis Martí, de Argentina y el prof. Zoilo Cuellar, de Colombia.

El Académico Prof. Durán Sacristán ha mantenido, bajo su dirección la coordinación de las actividades de la Comisión del **Diccionario de**

Términos Médicos, comisión que ha visto incrementado el número de sus miembros con la incorporación de los Académicos Profesores Casado de Frias, Seoane Prado y García-Sagredo.

Un hito trascendente en relación con esta materia ha sido el acuerdo adoptado por las Academias Iberoamericanas de Medicina, en el marco de la ALANAM, para empezar a desarrollar el gran proyecto de Diccionario Panhispánico de términos médicos.

Así mismo cabe destacar la difusión a través de la Fundación del Español Urgente (FUNDEU) de recomendaciones sobre el buen uso del lenguaje médico.

Además el DTM- Diccionario de Términos médicos (publicado apenas hace un año) ha seguido cosechando premios entre los que cabe destacar el Premio ABC Salud concedido el pasado mes de marzo.

En relación con la Biblioteca y Archivo de la Real Academia dirigidos sucesivamente por los académicos Prof. Sánchez Granjel y por el nuevo académico bibliotecario el Prof. García-Sancho, destacar que se han realizado consultas por parte de más de 1.200 investigadores tanto nacionales como extranjeros. Así mismo se ha desarrollado el programa de gestión del Archivo, de accesibilidad a través de internet, del International Council of Archives. Los fondos digitalizados a través de Google Books han tenido durante este año un número de visitas que supera los 435.000 documentos consultados.

En junio de este año se puso en marcha el **Banco de Imágenes de la Medicina Española,** un nuevo servicio de consulta on-line que permite conservar, catalogar y difundir con fines de estudio, docencia e investigación material gráfico relacionado con la Historia de la medicina española. Esta web contiene una base de datos gráfica con más de 3.000 fotografías tales como retratos, actos, instituciones sanitarias, etc. con acceso directo para cualquier usuario. Esta iniciativa ha sido dirigida y coordinada por el Académico Prof. Manuel Díaz-Rubio y ha contado con la colaboración de nuestro académico correspondiente el Dr. Javier Sanz Serrulla.

El pasado mes de noviembre este Banco de Imágenes obtuvo uno de los Premios Mejores Ideas del 2012 que otorga Diario Médico.

En el ámbito de la comunicación, esta Real Academia ha alcanzado este año el punto máximo de visibilidad de los últimos cinco años: un total de 957 noticias y casi un centenar de comunicados con permanente presencia en la prensa especializada y con un importante impacto en medios generales. Además se han publicado dos números del Boletín de

la RANM, una publicación semestral, dirigida por el académico Prof. Escudero Fernández que recoge la actualidad de la Academia.

La web Televisión RANM TV, emite en directo a través de internet todos los actos científicos de esta Corporación. Además, en sus diferentes «canales» pueden visionarse, bajo demanda del internauta, todas las actividades realizadas desde la fecha de la puesta en marcha de este servicio. En este año esta web Televisión ha tenido más de 9.000 usuarios únicos.

La RANM en las redes sociales también ha tenido incrementos importantes. Destacaré tres datos: más de 1.500 tuits emitidos a través de Twitter, incrementos del 60 % en el numero de fans de Facebook y casi 7.000 reproducciones de los videos en Youtube.

Durante este año se han incrementado el número de **visitas guiadas** para grupos a la sede de nuestra institución. Estas visitas, que son atendidas por el Académico Correspondiente, Dr. D. José Manuel Pérez García se han realizado en un número de 44 durante todo el año, y han ilustrado sobre nuestra historia, a más de 1.200 visitantes.

En otro orden de visitas cabe destacar la de los representantes de la Comisión de Sanidad del Congreso de los Diputados con los que se mantuvo un interesante encuentro de colaboración mutua.

Las exposiciones celebradas sobre **«Otorrinolaringología: la ciencia de los sentidos»** y la de **«Cruz Roja: Pasión por la ayuda»** en la sede de la Academia son preámbulo en el desarrollo del Museo de Medicina «Infanta Margarita». Fondos museísticos de la RANM relacionados con nuestro insigne académico D. Santiago Ramon y Cajal se han cedido para la Exposición sobre Cerebro que se celebra en Granada y que tiene como comisario al Académico Prof. Campos Muñoz.

Destaco, como Académico responsable del Museo, que se han incrementado las donaciones de piezas por parte de instituciones y de particulares, fondo superior en la actualidad a las 3.000 piezas. Han continuado los trabajos de catalogación de los mismos. Actualmente más de 900 piezas están catalogadas según la estricta metodología oficial de la red de Museos del Patrimonio Nacional.

Destacar especialmente el Acto de firma y adhesión de dieciocho Instituciones del ámbito científico Nacional al Museo de Medicina «Infanta Margarita» de la RANM celebrado el pasado mes de febrero y el incremento de instituciones y personalidades en la Asociación de Amigos del Museo «Infanta Margarita» que preside el Académico Prof. Moreno Gonzalez.

Toda la ingente actividad relatada, y que aún así, no es sino la que puede tener más significación, ha sido producida por la Junta Directiva

del año 2012. Esta ha tenido la singularidad de que en el primer semestre la presidía D. Manuel Díaz-Rubio, y la conformaba el Vicepresidente D. Joaquín Poch, el Secretario General D. Miguel Lucas, el Bibliotecario D. Luis Sánchez Granjel, el Tesorero D. Vicente Calatayud, el Contador D. Manuel Escudero y el Secretario de Actas D. Julián Sanz Esponera y el Presidente de Honor D. Hipólito Durán Sacristán.

En Junta de Gobierno de 10 de julio y por elección desde la segunda mitad de año 2012 ha sido producida por la nueva Junta Directiva, con la Presidencia de D. Joaquín Poch, el Secretario General D. Luis Pablo Rodríguez, el Tesorero D. Vicente Calatayud, el Bibliotecario D. Luis García-Sancho, el Secretario de Actas D. Carlos Seoane y recientemente a finales del 2012 con el Vicepresidente D. Manuel Escudero y como Contador a D. Gonzalo Piédrola. Al Prof. Hipólito Durán, le acompaña el Prof. D. Manuel Díaz-Rubio que fue elegido igualmente Presidente de Honor.

La actividad se ha desarrollado por cada uno de los cargos pero en perfecta armonía en Junta Directiva y en Junta de Gobierno. También cabe reseñar los trabajos de las distintas Secciones y Comisiones de la Academia, entre los que cabe destacar la Comisión que ha llevado a cabo la propuesta del nuevo Reglamento de régimen interno que votaremos en los próximos días.

A ello hay que sumar un espléndido trabajo del personal de gestión, administración y servicios de esta Academia, que por abreviar significo en la persona de su gerente, D. Francisco Fernández, especialmente en un año en el que la limitación económica ha sido taxativa y con el anuncio presupuestario, mayor aún para el próximo año. Por lo que es especialmente importante agradecer el apoyo económico de todas las entidades que han colaborado con la Academia en las múltiples actividades y proyectos desarrollados.

Termino Señores Académicos: La luz que ilumina nuestra fachada, cuya nueva instalación tuvo lugar este año gracias al patrocinio de la Fundación ENDESA y que en septiembre fue inaugurada, no es sino el reflejo fiel de los valores de libertad, razón, igualdad, autonomía e independencia con la que se ha actuado y que son la esencia de esta Real Academia Nacional de Medicina.

De todo lo dicho, como Académico Secretario General, doy fe.

ENTREGA DE PREMIOS

ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS
CURSO ACADÉMICO 2012

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 :

«El sistenma dopaminérgico del tálamo. nuevo sistema del cerebro de primates», presentado por Dª. Carmen Cavada Martínez

Premio Conde de Cartagena

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

«Inmunopatogénesis de la gripe pandémica del 2009», presentado por Dª. Raquel Almansa Mora

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:

Dª. Miriam Lobo de Mena

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

Dª. Beatriz Sánchez Moreno

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

D. Pablo Marqués de Marino

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

Dª. Sara Alicia González Porto

Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares a:

Dª. Felisa Vázquez Gómez

Premio de Doctorado al autor de la mejor tesis doctoral aprobada durante el curso 2011-2012

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

«Modulación serotonérgica de las crisis epilépticas temporales en un modelo de kindling químico», de la que es autor D. José Julián Javela González

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

«Papel del factor de transcripción nrf2 en neuroinflamación y neurodegeneración en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson», de la que es autora Dª. Nadia Giselle Innamorato

De la propuesta realizada por la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares a la Tesis:

«Juego patológico, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y ácidos grasos esenciales: estudio de sus relaciones», de la que es autora Dª. Josefa Pérez-Templado Ladrón de Guevara

Beca al mejor proyecto de investigación de la Fundación San Nicolás a:

«Efecto del sevoflurane y la lidocáina sobre la expresión de citoquinas y quinasas de estrés secundaria a la ventilación unipulmonar (olv)», presentado por Dª. Yoko Lucía Olmedilla Ishishi

Premios Fundación López Sánchez

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

«Valoración de la influencia del trasplante hepático en la fecundación

y la gestación. experiencia del Hospital Universitario 12 de Octubre», de la que es autor D. Ignacio Palomo Alvarez

y

«Trasplante intestinal y multivisceral en adultos. Análisis de la primera experiencia en España», de la que es autor D. Jorge Calvo Pulido

Premio Obieta

Otorgado por la Junta Directiva de la Real Academia Nacional de Medicina al **Dr. Octavio Arango Toro,** médico español que se ha distinguido en el ejercicio de su profesión.

Fundación Benavides

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

«Factores pronóstico que determinan la agudeza visual en pacientes con edema macular diabético activo y tras tratamiento con láser y ranibizumab», presentado por D. Javier Benítez Herreros

Premio Doctor Peña

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

«Trasplante renal con riñones procedentes de donantes de edad avanzada. realización de trasplante renal doble o simple en pacientes de edad avanzada», presentado por D. Federico de la Rosa Kehrmann

Premio Doctor Díaz-Rubio

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

«Análisis de los factores predictivos de supervivencia en mujeres con cáncer de mama recurrente recogidas en el estudio poblacional álamo I

y II. construcción e un modelo predictivo de supervivencia. análisis de la recaída locorregional», presentado por D. Javier Puente Vázquez

Premio Doctor Cardeñosa

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

«Los gradientes de frecuencia mantenidos en el tiempo durante fibrilación auricular persistente en modelo animal de oveja se asocian a fuentes estables en la aurícula izquierda», presentado por D. David Filgueiras Rama

Premio Doctor Laguna Serrano

Al mejor trabajo presentado por un médico español sobre un tema relacionado con la Pediatría a:

«Potenciales evocados visuales binoculares y monoculares con estímulo estructurado en lactantes. valores de normalidad», presentado por Dª. Josefina Ruiz García

Premio Profesor Rey Calero

Al mejor trabajo científico sobre vacunas a:

«Vacunas. algunos aspectos prácticos», presentado por D. Eulalio Ruiz Muñoz

DISCURSO INAUGURAL

LA ÚLCERA GASTRODUODENAL. UNA ENFERMEDAD TERRIBLE CON UN FINAL FELIZ [1]

Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio
Académico de Número

Resumen

La úlcera gastroduodenal ha sido una enfermedad trerrible con importantes repersuciones sobre la salud del paciente. Con una clínica complicada y pocas esperanzas de curación las investigaciones para aclarar su etiología y fisiopatología en el ultimo siglo y medio han sido numerosas. Los tratamientos disponibles has sido muy ineficientes hasta la introducción de los inhibidores de la secreción ácida y la cirugía. El descubrimiento del Helicobacter pylori fue determinante para la comprensión y curación de la enfermedad, existiendo en la actulaidad múltiples pautas terapéuticas para la erradicación del germen en el estómago.

Ocupar esta tribuna para pronunciar el discurso de apertura del presente año en la Real Academia Nacional de Medicina es tan alto honor que me siento abrumado. Tanto, o quizás más, que cuando en 1993 ingresé en esta Real Academia. Desde entonces mi vida cambió profundamente entregando a ella cuanto de bueno podía aportar. Convivir y departir con maestros que son una referencia moral y científica de nuestra medicina ha sido apasionante, y una suerte no al alcance de cualquiera, y si todo ello fuera poco llegar a ser Presidente de la Real Academia. Créanme ustedes, un alto honor muy difícil de describir.

---

[1] Esto es un resumen del discurso completo leído el día 15 de enero de 2013 en el acto de inauguración del Curso Académico 2013. El discurso completo *La úlcera gastroduodenal. Una enfermedad terrible con un final feliz* está editado por la Real Academia Nacional de Medicina, Madrid 2013. ISBN 97-84-939753.

Con el recuerdo emocionado e imborrable a nuestro compañero Julián Sanz Esponera recientemente fallecido, debo agradecer a todos la confianza depositada en mi persona a lo largo de tantos años. Me siento bien y en paz por haber cumplido con la responsabilidad de la entrega y la búsqueda de la excelencia, un compromiso que me trasmitió mi padre que también fue Académico. Gran clínico y maestro de la medicina, increíble persona llena de valores, me enseñó entre otras muchas cosas que la aceptación de algo conlleva un compromiso que uno debe cumplir por encima de todo. Creo que a lo largo de mi vida y mi periodo académico he hecho honor a cuanto me enseñó.

En 1996 pronuncié en esta Real Academia una conferencia titulada *Criterios actuales del tratamiento de la úlcera péptica*. En ella esbozaba, no solo los cambios terapéuticos que se habían producido con motivo de la introducción de los antagonistas H_2 y los inhibidores de la bomba de protones, sino un nuevo concepto que impactó en los Sres. Académicos. Frente al viejo aforismo propuesto por Schwarz en 1910 «sin ácido no hay úlcera» planteé otro nuevo «sin *Helicobacter pylori* no hay úlcera». Decíamos que el primero era obligado para entender la patogenia de la enfermedad y el segundo la causa de ella, y además que la enfermedad se curaba en 10 días con un potente antisecretor y 2 antibióticos. Les diré que aquella conferencia sorprendió a algunos Académicos, otros la elogiaron y algunos la criticaron, advirtiéndome que estaba montando un prematuro funeral para la cirugía gástrica y otras pautas terapéuticas.

Hoy todo el mundo acepta que la enfermedad ulcerosa, aún lado la producida por la toma de antiinflamatorios no esteroideos, por otra parte cada vez más frecuente debido al uso a veces indiscriminado de estos fármacos, es debida al *Helicobacter pylori* y se cura en 10-15 días con una pauta de antibióticos y antisecretores adecuada.

La úlcera gastroduodenal ha sido y es una enfermedad terrible. Una enfermedad que invalida al paciente en los periodos de actividad y que cursa con importantes complicaciones, las cuales aún en la actualidad requieren la cirugía en muchos casos, aunque sabemos que si tales complicaciones ocurren en pacientes erradicados son debidas a la toma de AINEs.

Durante 18 años acudí a una consulta en un Ambulatorio de la Seguridad Social, primero en Peña Prieta y luego en Modesto Lafuente, ambos en Madrid. Allí era raro el día que no veía 2 o 3 pacientes nuevos con úlcera gastroduodenal con toda su riqueza sintomatológica y una historia llena de gran sufrimiento. El dolor, síntoma princeps, los morti-

ficaba, dolor que se caracteriza por su periodicidad, ritmicidad e intermitencia. Su aparición a temporadas dejaba claro que pasaban temporadas buenas, pero las malas eran como decimos terribles. El dolor, no solo diurno sino también nocturno, se aliviaba con la ingesta de alimentos, algo de leche o algún alcalino, y reaparecía a más tardar a las 2 o 3 horas. No existían fármacos eficaces y los pacientes sufrían y convivían con la enfermedad como podían, además de presentar complicaciones como hemorragia, perforación o penetración en páncreas u otros órganos. Los pacientes ansiaban encontrar cualquier alternativa terapéutica y dentro de estas la mejor era la cirugía, la cual en buenas manos podía solucionar la enfermedad. Las bajas médicas eran frecuentes y generalmente largas, y el sufrimiento de los pacientes manifiesto, mientras su familia sobrellevaba su enfermedad en un ambiente de tristeza.

Durante muchos años nos ocupamos de esta enfermedad con verdadera entrega. En el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos realizamos multitud de estudios, publicaciones, libros y otras actividades como la puesta en marcha durante los años 1987 y 1988 de un *Programa Nacional para la Prevención de la Úlcera Gastroduodenal*. Paralelamente entre 1987 y 1993, organizamos hasta cuatro cursos del Doctorado sobre úlcera péptica. Se trataba en suma de actualizar conocimientos, acercar a los más reticentes hacia el mundo del *Helicobacter pylori*, y hacer comprender que estábamos en un momento histórico. Sabíamos cual era la causa de la enfermedad y la podíamos curar en pocos días, pero había que convencer a muchos que no lo creían así. Una revolución sin duda.

Con el paso de los años se consolidó el milagro y asistimos a multitud de pacientes que no se creían lo que estaba ocurriendo. De sufrir una terrible enfermedad diagnosticada en su día de incurable, a curarse en tan solo una semana o diez días. Esta era la realidad. Para ello hicieron falta muchos investigadores que entregaron su vida al estudio de la enfermedad y que ha dado a la ciencia nada menos que cinco Premios Nobel: Pavlov en 1904, Fibiger en 1926, Black en 1972, y Warren y Marshall en 2005.

Tras las referencias de Hipócrates, Paracelso y Vesalio, la primera descripción más concreta se debe a Marcellus Donatus en 1586, refiriendo Muralt 100 años después por primera vez la úlcera duodenal. Morgagni en 1737 realizó una mención a datos clínicos de la úlcera duodenal, y en 1799 Baillie hizo una exposición anatomopatológica de la úlcera gástrica y duodenal. En 1825 Cruveilhier realizó su magistral descripción

de los síntomas y la evolución, delimitó la úlcera de otras enfermedades gástricas y en 1846 propuso el nombre de *úlcera redonda*. Más tarde en 1882 Quincke introdujo el término *úlcera péptica* al relacionarla con la secreción gástrica. De ese periodo hay que recordar las observaciones de Rokitanski sobre la frecuente afectación de la región pilórica y las de Brinton sobre la predilección de la úlcera por la curvatura menor.

Uno de los hitos fundamentales relacionados con la úlcera es el descubrimiento por Prout de que el jugo gástrico contenía ácido clorhídrico. Más tarde llegarían los trabajos de Paulov en torno a la estimulación neuro-refleja de la secreción gástrica. A principios del siglo XX en 1906, Edkins avanzó en el conocimiento de la secreción ácida gástrica al descubrir una hormona, la gastrina, capaz de estimular dicha secreción, si bien no se le dio un valor correcto pues se estimaba que la gastrina y la histamina eran lo mismo. Diez años después Popielski demostró que la histamina era el más potente segretagogo conocido y años más tarde Kowalewski desarrolló un test ajustando la dosis exacta para obtener la secreción gástrica máxima. Es por entonces cuando Schwartz acuña la famosa frase ya comentada «*sin ácido no hay úlcera*». La clínica quedó estructurada bajo von Bergmann el cual hizo un gran trabajo de difusión sobre las diferencias entre úlcera duodenal y gástrica y su repercusión clínica.

Otros hitos que han marcado la historia del tratamiento de la úlcera son el descubrimiento de los antagonistas de los receptores H_2 por Black, de los inhibidores de la bomba de protones por Sachs, o del *Helicobacter pylori* por Warren y Marshall.

La historia del pensamiento sobre las causas, mecanismo de producción y tratamiento de la úlcera péptica ha pasado por diferentes momentos en el último siglo y medio. Las teorías para explicar la enfermedad, a un lado las anecdóticas, han sido multitud recordando entre otras, la teoría infecciosa sugerida por Moynihan y Ranvier, la inflamatoria por Cruveilhier y Broussais, la vascular de Virchow, la neuroendocrina de Cushing, la espasmógena y constitucional de von Bergmann, la vagal de Eppinger, la psicosomática por von Weizsäcker y la refleja por Rössle. El nuevo siglo deja a un lado la posible etiología y se vuelca en la fisiopatología quedando marcado por los pensamientos dirigidos a la hiperproducción de jugo gástrico y los derivados de las alteraciones de la barrera mucosa defensiva teoría apadrinada por Davenport.

Pero si las preocupaciones por conocer las causas de la enfermedad ulcerosa fueron importantes, para los clínicos el tratamiento de la enfer-

medad fue siempre el gran objetivo. Las alternativas terapéuticas eran pocas, el efecto sobre los síntomas muy transitorio y las expectativas y esperanzas de médicos y pacientes escasa. Al margen de curiosidades históricas el primer tercio del siglo XX nos trae algunas novedades producto de la nueva medicina experimental, si bien en la mayoría de los casos los resultados fueron decepcionantes salvo los derivados del entusiasmo del proponente.

Por entonces el tratamiento consolidado de la enfermedad se basaba en la dieta y en el uso de alcalinos, atropina y bismuto, y la cirugía. Es imposible, sin haberlo vivido, que las nuevas generaciones comprendan cuanto tenían que soportar el dolor estos pacientes, su cara de sufrimiento y la petición de «poder hacer lo que fuera» para acabar con esa vida que llevaban. Por ello la irrupción de la cirugía fue una solución para muchos pacientes. Por entonces multitud de estudios ya demostraban la existencia de una hiperclorhidria tanto nocturna como en ayunas y que esta situación estaba mediada por el vago y algunas hormonas, y que estudios experimentales en perros ponían de manifiesto que la vagotomía troncular modificaba de forma significativa la secreción gástrica. Estas novedades abrieron sin duda todo el protagonismo a la cirugía.

A lo largo del siglo XX se han ido estableciendo diferentes estrategias en función de los avances que se iban produciendo y de la disponibilidad de diferentes recursos terapéuticos. A principios del siglo XX el propósito fundamental era *aliviar los síntomas*. Entre 1920 y 1970 los objetivos superaban a los anteriores planteándose seriamente la posibilidad de *curar la úlcera* aún a sabiendas de que podía recidivar. Entre 1975 y 1990, el objetivo sube de categoría y se establece en *mantener la úlcera curada*, y finalmente a partir de 1990 éste no es otro que *curar la enfermedad*.

Para conseguir el desarrollo de estas propuestas se fueron estableciendo en el tiempo diferentes objetivos terapéuticos, pudiendo sintetizarse en tres: *neutralizar el ácido*, *proteger la mucosa gastrointestinal*, e *inhibir la producción de ácido*.

La neutralización del ácido fue el primer planteamiento científico. Para ello se recurrió inicialmente a las dietas, la más conocida la de Sippy, con un muy sacrificado seguimiento y resultados variados. No fue una opción buena pero los pacientes la hacían con mayor o menor rigor, aunque muchos la abandonaban.

La segunda opción, de la mano del desarrollo incipiente de la farmacología, permitía hablar de neutralización farmacológica, algo realmente muy novedoso. Los fármacos alcalinos usados fueron numerosos aun-

que con efecto neutralizante muy variable. Además tenían dos problemas fundamentales: su corto periodo de actuación y los efectos secundarios que con frecuencia producían. El más usado en el primer tercio de siglo fue el bicarbonato sódico siendo raro el paciente ulceroso que no lo llevaba en su bolsillo.

A pesar de ello los pacientes seguían sufriendo. Tan solo aliviaban el dolor unos momentos u horas, la enfermedad seguía evolucionando y los pacientes se quejaban de una vida de ínfima calidad y mucho sufrimiento.

¿Qué se podía hacer en estas circunstancias?. En realidad casi nada. Las soluciones que se ofrecían eran escasas con resultados malos, y los pacientes perdían la esperanza, la confianza en el médico y acudían lugares de lo más exóticos, en búsqueda de alguna expectativa para curar su enfermedad que amargaba su vida y la de su familia.

A mediados de siglo los investigadores pusieron la mirada en la protección de la mucosa gastroduodenal orientándose multitud de estudios farmacológicos y clínicos a buscar fármacos que reforzaran la barrera mucosa. Sin embargo los resultados fueron mediocres por no decir malos, aunque en determinados casos unidos a los alcalinos, anticolinérgicos e incluso cirugía, podían obtenerse resultados favorables. La biogastrona, la vitamina C o la denominada vitamina U forman parte del anecdotario terapéutico, uniéndose más recientemente con mejores resultados el sucralfato, el bismuto coloidal, el acexamato de zinc y el misoprostol.

El tercer gran objetivo terapéutico fue sin duda la inhibición de la producción de ácido aunque no existían fármacos eficaces. Debido a ello adquirió un papel fundamental la cirugía que revolucionó el tratamiento de la úlcera péptica. Tras los éxitos de Dragstedt, que demostró como los pacientes intervenidos adecuadamente dejaban de producir ácido de forma llamativa, la cirugía gástrica comenzó a sufrir grandes cambios. La cirugía transformó notablemente las expectativas de médicos y pacientes y evolucionó de forma considerable con la introducción de nuevas técnicas que mejoraban a la anterior. La historia de la cirugía gástrica, desde sus comienzos con Billroth, ha pasado por diferentes fases, marcadas entre otras por la gastrectomía total, la gastrectomía parcial, la gastrectomía parcial más vagotomía, la gastroyeyunostomía para evitar la gastroparesia, la adición posteriormente de la piloroplastia, la vagotomía selectiva y la vagotomía supraselectiva.

Una segunda revolución terapéutica, mayor si cabe que la de la cirugía, tiene lugar con el descubrimiento de los modernos fármacos anti-

secretores. Previamente disponíamos de los anticolinérgicos que actuaban sobre las fibras postgangliónicas como la atropina, la belladona, la hiosciamina y la escopolamina y más tarde aquellos de acción simultánea sobre las fibras pre y postgangliónicas. Con ellos, la methantelina, la banthina, la propathelina y la probanthina, los resultados eran variados ya que actuaban más sobre la motilidad que sobre la secreción. Los antimuscarínicos, en concreto la pirenzepina, aportaron no obstante mejores resultados.

La aparición de los modernos antisecretores, los antagonistas H_2 y los inhibidores de la bomba de protones, fue una auténtica revolución que cambió la historia del tratamiento de la úlcera péptica. Curaban la lesión ulcerosa en pocas semanas y lo que era más importante, con terapias de mantenimiento mantenían curada la úlcera. Su incorporación al arsenal terapéutico fue tan importante que a partir de ella las estrategias quirúrgicas comenzaron a pasar a un segundo plano y disminuyó de forma llamativa las indicaciones quirúrgicas. Los pacientes tenían por fin un buen tratamiento y una excelente calidad de vida, siempre sin dejar de tomar la medicación.

En 1978 se presentó la cimetidina, el Tagamet, el primer antagonista de los receptores H_2 de la historia. Fue descubierta por James Black, a su vez el descubridor del propranolol, un betabloqueante de los receptores adrenérgicos, y Premio Nobel en 1988 por sus aportaciones farmacológicas. Actuan bloqueando la acción de la histamina a nivel de los receptores de las células parietales gástricas, originando una pronta y llamativa reducción de la secreción clorhidropéptica. Este fármaco, utilizado a la dosis de 400 mgs dos veces al día, proporcionaba unos resultados verdaderamente sorprendentes en una enfermedad por entonces prácticamente intratable.

Años después se incorporó la ranitidina, el Zantac. De similar mecanismo de acción, en 1988 era el fármaco más vendido en el mundo. Con su aparición se introdujo y consolidó el concepto de terapia de mantenimiento, lo que a su vez cambió la forma de entender el tratamiento de la úlcera péptica. Más tarde surgirían la famotidina y la nizatidina aunque ninguno consiguió superar en ventas a la ranitidina.

El 1979 se sintetizó el omeprazol, el primer inhibidor de la bomba de protones. Se trataba de una nueva revolución pues la potencia de la inhibición clorhidropéptica era hasta un 80% mayor. Con un mecanismo de acción completamente nuevo la inhibición se produce mediante el bloqueo de la salida de protones en la bomba electrogénica H/K. Pronto

se refirieron algunos efectos secundarios, luego no demostrados, que de alguna forma retrasaron su aceptación masiva. En la actualidad existen pacientes que lo llevan tomando más de 30 años sin los efectos adversos alarmistamente señalados por entonces. Más tarde aparecieron otros IBP, (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) todos ellos fármacos muy seguros y eficaces.

Aunque la teoría infecciosa de la úlcera gastroduodenal rondó durante años en la cabeza de muchos, el momento más trascendente llegó con las observaciones de Warren y Marshall que dio lugar a una espectacular historia llena de enseñanzas y esperanzas consiguiendo desentrañar una de las más misteriosas enfermedades desde el punto de vista etiopatogénico. Tras una primera observación de Warren en 1979 de bacterias espirales en la mucosa gástrica, ambos presentaron una comunicación en 1983 en el Congreso de la Sociedad Australiana de Gastroenterología que les fue rechazada. Deciden entonces comunicarlo a la revista *Lancet*, pero enviando por separado el mismo artículo al no poder pactar entre ellos el orden de aparición, siendo publicados ese año tras las dudas y perplejidad del editor. Es la historia tantas veces repetidas de quien firma primero, quien en definitiva se lleva el honor.

Warren y Marshall comunicaron la observación de bacterias espirales en la mucosa gástrica asociadas a gastritis crónica, refiriendo más tarde que ocurría no solo en los pacientes con gastritis crónica sino también en aquellos con enfermedad ulcerosa, sugiriendo que dicha bacteria podría ser la responsable de ambas enfermedades. Con ello pensaron se cumplía el primer postulado de Koch, es decir la bacteria se encontraba en la enfermedad.

A continuación Marshall abordó el cumplimiento del segundo postulado, consistente en aislar el germen procedente de la enfermedad en un cultivo puro, lo que consiguió con Pearman en el laboratorio de microbiología dirigido por Goodwin.

Cumplidos el primer y segundo principio de Koch, quedaba por demostrar el tercero y cuarto: es decir el organismo aislado en cultivo puro debe reproducir la enfermedad cuando es inoculado a un animal, y que el organismo debe ser aislado nuevamente en el animal experimentalmente infectado. Como si estuviéramos en pleno siglo XIX Marshall tomó una importante decisión: él ingeriría la bacteria. Así lo hizo. Tras ello presentó un cuadro clínico agudo y se realizó una endoscopia con toma de biopsias a los 10 días obteniendo un resultado histológico de gastritis. Dos años después Morris y Nicholson repiten la experiencia con resul-

tados similares, consiguiendo en la biopsia realizada a los 11 días de la ingestión, cultivar el germen.

Conocido inicialmente como *Campilobacter pyloridis* pasó en 1989 a denominarse *Helicobacter pylori*. Es una bacteria Gram negativa en forma de espiral que mide unas 3 micras de largo y tiene de 4 a 6 flagelos que la dota de movimientos para desplazarse por la mucosa gástrica a gran velocidad, resultando ésta un factor de colonización muy importante. Puede adquirir formas cocoides o durmientes, recobrando su forma espiral en condiciones favorables. Requiere oxígeno a bajas concentraciones, y utiliza hidrógeno y metanogénesis como fuente de energía. Contiene unos 1.300 genes y entre sus características destaca su capacidad de formar determinadas enzimas, entre otras ureasa, catalasa, proteasa, fosfolipasa, glicosulfatasa y aldehído deshidrogenesa.

El *Helicobacter pylori* es un gran productor de ureasa hasta el punto de producir más ureasa que todas las especies bacterianas juntas, utilizándose su presencia como fuente estratégica para el diagnóstico. La producción de ureasa le permite neutralizar el ácido, razón de su supervivencia en este medio.

De los múltiples factores de virulencia del *Helicobacter pylori* destacan aquellos denominados de colonización que permiten que la bacteria se asiente en el estómago. Algunos de ellos son la mencionada ureasa, los flagelos y los factores de adherencia. Estos últimos son fundamentales ya que permiten que el *Helicobacter pylori* se adhiera al epitelio gástrico. Se ha descrito una hemaglutinina fibrilar de N-acetil-neuraminillactosa y las adesinas, genes *Bab*A y *Bab*B, que puede jugar un papel primordial en la adhesión de la bacteria a la célula epitelial. Esta adherencia, pedestal de adherencia, resultaría demoledora para el inicio de lesión de la mucosa.

El por qué el *Helicobacter pylori* origina lesiones en el estómago en unos casos y en otros no podría estar relacionado con los denominados factores de lesión tisular, y entre ellos la citotoxina vacuolante, el antígeno asociado con la citotoxina, determinados lipolisacáridos y la proteína inflamatoria de la membrana externa, estando las dos primeras fuertemente asociadas al desarrollo de úlceras gastroduodenales.

El *Helicobacter pylori* segrega multitud de proteínas las cuales atraen a neutrófilos y macrófagos dando lugar a la aparición de inflamación en la zona afectada. Otros productos responsables del daño en la mucosa son el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de activación plaquetaria, el interferón gamma y fosfolipasas. En el año 2000 se comunicó la

existencia de una nueva proteína producida por la bacteria denominada UREL que funciona como un canal de urea con entrada para protones que permite que el *Helicobacter pylori* pueda sobrevivir en las condiciones más hostiles.

La infección por *Helicobacter pylori* está ampliamente difundida en el mundo calculándose que entre el 35 y el 50 % de la población mundial está infectada. En Norteamérica, Australia y Europa se cifra la infección en el 25 % de la población, siendo esta más frecuente en personas mayores de 60 años. La prevalencia de la infección parece estar disminuyendo de forma muy significativa, aunque ello ha sido puesto en entredicho en recientes estudios

Está demostrada la susceptibilidad genética a la infección por *Helicobacter pylori* y confirmada por estudios en gemelos monocigotos. Aunque el mecanismo de contagio es desconocido se piensa que es de persona a persona, siendo el reservorio el hombre y el modo de trasmisión fecal-oral u oral-fecal, intervieniendo en ello factores socioeconómicos e ingesta de aguas no sometidas al control sanitario. La infección tiene lugar en la niñez en los países en desarrollo, en la juventud en los países desarrollados y persiste durante toda la vida, aunque en algunos niños remite espontáneamente.

El *Helicobacter pylori* puede producir una infección de carácter agudo o crónico. La infección aguda se caracteriza por dolor epigástrico y náuseas y se acompaña de hipoacidez. A los 5 días aparece una gastritis de carácter neutrofílico y el cultivo evidencia la presencia de *Helicobacter pylori*. En general la infección cura, aunque un conjunto de individuos permanecen con la infección por *Helicobacter pylori*.

La infección en adultos dura toda la vida a diferencia de la ocurrida en niños. La infección crónica puede originar cuadros clínicos muy diversos y entre ellos úlcera gastroduodenal. Histológicamente puede observarse gastritis crónica atrófica, úlcera, adenocarcinoma gástrico e incluso linfoma gástrico. La asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico es tan profunda que en 1994 la Organización Mundial de la Salud lo clasificó como carcinógeno de clase I. Se ha implicado también en diversas enfermedades extragástricas como enfermedad coronaria, púrpura trombopénica idiopática, anemia por deficiencia de hierro, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, urticaria crónica, obesidad y un largo etcétera.

En relación con la úlcera gastroduodenal sabemos que la infección por *Helicobacter pylori* puede dar lugar a una gastritis crónica activa su-

perficial no atrófica. La gastritis crónica activa origina gastritis atrófica multifocal y debido a ello y a otros factores no bien conocidos dar lugar a úlcera péptica, linfoma MALT o cáncer gástrico.

Un aspecto importante es el referido a las pruebas diagnósticas, unas invasivas y otras no, que ponen de manifiesto la presencia del germen.

El examen histológico, obligado para el diagnóstico de gastritis atrófica o atrofia gástrica, requiere la toma de biopsia gástrica, un histólogo entrenado y la tinción con hematoxilina-eosina para detectar la presencia de *Helicobacter pylori*. Tambien requiere mucosa gástrica el CLO-test, o prueba rápida de la ureasa, la cual se realiza en el curso de la endoscopia colocando la muestra obtenida en un medio rico en urea. Es una prueba rápida, de bajo coste con muy buena sensibilidad y especificidad. El cultivo de una muestra, prueba costosa, se utiliza muy poco en medicina práctica pues el periodo de incubación es largo y es obligado un laboratorio especializado, quedando por ello reservado para el estudio de la sensibilidad antibiótica.

Las pruebas de PCR se están mostrando de una enorme utilidad. Tienen una sensibilidad y especificidad del 95% y detectan el *Helicobacter pylori* en los lugares más insospechados, permitiendonos además estudiar las cepas resistentes, aunque es una prueba con limitaciones importantes en el momento actual.

El test del aliento con urea marcada tiene una especificidad del 95% y una sensibilidad del 98%. Esta técnica se basa en la capacidad del germen para transformar la urea en dióxido de carbono y amoniaco. El dióxido de carbono pasa a la sangre siendo eliminado por los pulmones y determinado por el aire expirado. Es una prueba muy utilizada en la práctica médica diaria, es indicativo de infección activa por *Helicobacter pylori* y se utiliza con el fin de realizar un seguimiento del tratamiento.

La serología no sirve para para la detección de infección activa y apenas es utilizada en la práctica médica al igual que la determinación de antígeno en heces.

El descubrimiento del *Helicobacter pylori* ha cambiado radicalmente el tratamiento de la úlcera gastroduodenal.

La erradicación del *Helicobacter pylori* se consigue mediante la utilización conjunta de antibióticos e inhibidores de la secreción ácida gástrica. Las pautas más clásicas combinan un IBP, cualquiera de los disponibles, con dos antibióticos, generalmente la amoxicilina y la claritromicina o incluso el metronidazol, aunque otros antibióticos u otros agentes resultan también efectivos tal es el caso de la tetraciclina, la fura-

zolidona y los compuestos de bismuto. Debido a la resistencia a algunos antibióticos debemos recurrir en ocasiones a una cuádruple terapia.

A lo largo de los años se han ido estableciendo diferentes pautas según los países y las resistencias a antibióticos, así como recomendaciones de diversos consensos tanto nacionales como internacionales. De todos ellos los que más impacto han tenido han sido los denominados Consensos de Maastricht.

Sin incidir al detalle en los diferentes regímenes terapéuticos que a lo largo de estos últimos 20 años se han ido estableciendo, resulta de interés resaltar aquellos que han sido más aceptados y usados con buenos resultados. Las pautas más utilizadas, en las que obviamos en estos momentos las dosis que quedan recogidas en el discurso completo, han sido aquellas que incluían un IBP junto a amoxicilina y claritromicina durante 7 o 10 días. Otra posibilidad sería un IBP más metronidazol, tinidazol y claritromicina, y una tercera pauta contempla la administración de un IBP, amoxicilina y metronidazol también durante 7 o 10 días. Con estas pautas recomendadas en muchos consensos, se obtienen resultados que oscilan entre 81 y 91% de erradicación.

Sin embargo no todos los pacientes responden a la terapia erradicadora. La falta de cumplimiento terapéutico, consumo de tabaco, edad avanzada, coexistencia de otras enfermedades, alto grado de actividad en la gastritis, úlcera gástrica, tratamiento inadecuando, resistencia a los antibióticos y reinfección son *factores que afectan a la erradicación*. El tratamiento de rescate tras el fracaso del primer tratamiento se realiza con un IBP más subcitrato de bismuto coloidal, tetraciclina y metronidazol durante 14 días. Otra alternativa sería un IBP más ranitidina citrato bismuto durante 7 o 10 días. Con estas pautas, y otras que incluyen rifabutina, levofloxacino, moxifloxacino, furazolidona y un largo etcétera, se pueden obtener respuestas entre el 80 y 95%.

En el último Consenso de Maastricht, celebrado en 2010, se analizó en profundidad lo acontecido en los últimos años y proponiéndose nuevas alternativas de acuerdo con las peculiaridades de cada país y la aparición de resistencia.

El clásico tratamiento de primera línea, un IBP y dos antibióticos, sigue siendo el más empleado aunque las tasas de erradicación han ido cayendo en los últimos años a pesar de la utilización de altas dosis de amoxicilina. Últimamente se están imponiendo otras modalidades terapéuticas como la *terapia secuencial* y la *terapia concomitante*. Se administran 3 antibióticos de forma secuencial más el IBP con una determinada

cadencia de días, o bien los 4 fámacos a la vez. Veremos en un futuro si estas pautas se incorporan definitivamente a nuestro día a día.

El fracaso de los tratamientos de primera línea nos lleva inexorablemente a los de segunda, tercera o incluso cuarta línea. Se trata de *tratamientos de rescate* con los que se obtienen gradualmente nuevas tasas de erradicación. Se han utilizado las cuádruples terapias incluyendo el bismuto junto con tetraciclina, metronidazol y un IBP durante 7 o 10 días u otros fármacos como el levofloxacino, sitafloxacino o rifabutina. Cuando fracasan los tratamientos de segunda línea debe realizarse un cultivo bacteriano de una muestra de la mucosa gástrica y un antibiograma.

Las *resistencias bacterianas*, muy diferente de unos países a otros, nos obliga a cambiar las pautas erradicadoras, siendo imposible por ello la universalización de una pauta concreta. En España la resistencia a la claritromicina es del 49 % y al metronidazol del 32 %, cifras sin dudas muy altas. El problema de la resistencia a estos antibióticos es un fenómeno aparentemente imparable que afecta al éxito de los tratamientos, así como a las diferentes pautas de rescate, cada vez menos exitosas. El uso indiscriminado de antibióticos de forma ambulatoria está haciendo cada vez más frecuentes las resistencias por lo que este aspecto debe ser contemplado en la práctica diaria de forma muy seria. En cuanto a una posible vacuna contra el *Helicobacter pylori* se sigue trabajando siendo difícil prever para cuando se podrá disponer de ella.

A lo largo de los últimos 30 años hemos vivido de cerca cuanto ha acontecido desde el descubrimiento del *Helicobacter pylori* y su implicación en la génesis de la enfermedad ulcerosa. Hemos de decir que tras una primera fase de sorpresa y negación que duró varios años estudios posteriores configuraron un marco absolutamente creíble.

En España vivimos momentos confusos y las discusiones sobre el tema fueron tomando poco a poco una sistemática entendible. En este proceso de unos pocos años, casi una década, debemos reconocer el papel que jugó José María Pajares García, un auténtico pionero en España y absoluto convencido de la relación entre el *Helicobacter pylori*, la gastritis y la úlcera péptica, que lideró de forma importante este movimiento entre todos nosotros. La comunidad científica española debe reconocer y estar agradecida a sus esfuerzos, sus trabajos de investigación en este campo, su labor divulgadora y su humildad en las discusiones. Yo al menos así lo reconozco.

Muchos médicos asistieron con escepticismo a los primeros pasos y aun todavía algunos lo niegan. Es cierto que intereses muy diversos

retrasaron su aceptación, así como la dificultad de reconocer un cambio en algo tan elemental como era decir que la úlcera gastroduodenal, no ligada a AINES, era una enfermedad infecciosa. Los médicos pensaban que la era de esplendor bacteriológico había descartado tal probabilidad y muchos científicos dudaban que se cumplieran los principios de Koch y que se pudiera demostrar la relación de tal bacteria con la enfermedad. Además los clínicos estaban satisfechos con los nuevos antisecretores que habían cambiado la vida de los pacientes, y los cirujanos seguían defendiendo que la úlcera gastroduodenal era una enfermedad eminentemente quirúrgica y que cualquier otra propuesta estaba abocada al fracaso.

Sin duda fueron años de perplejidad que fueron dejando paso a una gran ilusión. En todos los foros, encuentros, reuniones, congresos, cursos, etc., el tema estrella siempre era el *Helicobacter pylori*, y que la úlcera se podía curar en siete o 10 días con la terapia adecuada. Una revolución sin duda que dejó en el camino a muchos que no aceptaron tantos cambios, y salvó la vida a muchos pacientes que por fin vieron la luz en una enfermedad que se consideraba terrible por tantos sufrimientos como acarreaba.

En la actualidad multitud de investigadores continúan trabajando sobre el tema, esperando con gran ilusión la aparición de una vacuna que evite la enfermedad ulcerosa. El número de publicaciones sobre *Helicobacter pylori* en revistas indexadas sigue creciendo de forma impresionante superando en la actualidad los 32.600 artículos.

La úlcera gastroduodenal ha marcado sin duda parte de la historia de la medicina. Las soluciones finales a los enigmas que planteaba son consecuencia de los valores inherentes a nuestra ciencia y profesión, y entre otros la observación, la humildad, la perseverancia, la convicción, la renuncia y el compromiso.

Lo que hoy hemos contado es al fin y al cabo la historia de otras muchas enfermedades, simbolizado en la úlcera gastroduodenal. Una enfermedad temible, millones de pacientes sufriendo y muriendo, más de un siglo de investigación, miles de profesionales esforzados y cinco Premios Nobel.

Esta es la pequeña historia de la úlcera gastroduodenal, una enfermedad terrible con un final feliz, y un germen protagonista: el *Helicobacter pylori*.

He dicho

HOMENAJE POR ANTIGÜEDAD ACADÉMICA AL PROF. D. DIEGO GRACIA GUILLÉN

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. Diego Gracia Guillén, que recibe de manos del Excmo. Sr. Presidente, Prof. D. Joaquín Poch Broto, la placa conmemorativa.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Quisiera en primer lugar expresar mis mejores deseos en el nuevo año para todos los Académicos y asistentes a este acto. El Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez 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.

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 que 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.

Felicitamos entusiastamente al Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio por su magnífico discurso sobre la úlcera gastroduodenal y también al Excmo. Sr. D. Diego Gracia Guillén por el reconocimiento como Académico Senior que acaba de recibir.

Las felicitaciones deben extenderse a todos los premiados y especialmente a la Dra. Carmen Cavada Martínez que ha adquirido la condición de Académico Correspondiente.

Esta Real Academia desarrolla y acomete proyectos de envergadura que intentan colocar a nuestro país, en la vanguardia de la investigación, el conocimiento médico y el desarrollo de la medicina. son fundamentales para nosotros el desarrollo del Museo Nacional Infanta Margarita, que tan querido y crucial es para esta corporación y para la medicina de este país, así como otros muchos proyectos de gran calado como el Diccionario de Términos Médicos, único y excepcional en el mundo de habla hispana.

Contamos con el apoyo y trabajo del resto de Académicos, de impulsar, potenciar y reorientar estos proyectos, así como generar nuevas vías de trabajo y colaboración, que posibiliten la autentica incardinación de

esta noble institución en el mundo científico y en el tejido social. Esta Ilustre institución, tiene como objetivo fundamental, participar en la vertebración de la sociedad civil, para poder conseguir una sociedad más culta, de elevados valores y en definitiva más democrática y libre. Para conseguir este objetivo, es fundamental buscar denodadamente la excelencia y las más altas cotas en el pensamiento científico.

Para terminar, estoy seguro que la mayor parte de ustedes han disfrutado con esta solemne sesión y por lo tanto, en nombre de S.M. el rey D. Juan Carlos I, queda inaugurado el curso Académico 2013 de la Real Academia Nacional de Medicina.

Se levanta la sesión.

SESIÓN NECROLÓGICA

EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. ÁNGEL NOGALES ESPERT

DÍA 22 DE ENERO DE 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

DISCURSO DE PRECEPTO

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

Académico de Número

INTERVENCIONES

— Prof. Ribera Casado
— Prof. Escudero Fernández

EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. ÁNGEL NOGALES ESPERT

Por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías
Académico de Número

Hace unas semanas, la Junta Directiva de la Real Academia acordó designarme como Académico Numerario que glosara la figura de nuestro amigo y compañero Ángel Nogales, en su sesión necrológica. Y créanme que voy a cumplir el acuerdo con sincera emoción. Con él tuve una muy estrecha relación por muchas cosas; no sabría decir cuales fueron exactamente. No sé que fue más, si discípulo, compañero, colaborador, consejero, lo que si se es que fue un amigo entrañable. Conviví estrechamente con él a lo largo de muchos años, manteniendo constantemente, y hasta sus últimos días una íntima relación afectiva. Ésta relación fue fácil de mantener, pues Nogales era una persona próxima, generosa, cordial y entrañable, sensible, comprensiva, de acendrada religiosidad como era la de toda su familia, ... en su conjunto, perdónenme la expresión, un gran tipo.

Valenciano en su origen, había nacido en Alcudia, en el seno de una familia de amplia tradición médica. El padre y el abuelo fueron médicos, y ejercieron con toda dignidad su profesión en la ciudad natal de Ángel. No es difícil comprender el porque eligió ser médico. Su ambiente familiar fue, sin duda, determinante. No obstante, yo he pensado, y así lo he dicho en alguna ocasión, que tal vez existiera también una implicación genética. Porque no fué solo él en su familia quien siguió por tales derroteros. Su hermana, Amparo, que había obtenido las más altas calificaciones en su tesis doctoral en la Universidad de Valencia, deriva en lo profesional a la enfermería, profesión en la que llega a alcanzar un distinguidísimo nivel.

Ángel termina sus estudios en la Universidad de Valencia, e inmediatamente dirige sus pasos hacia la Pediatría. Nunca me dijo porque se decidió por este camino. Creo que debió ejercer una gran influencia su gran amigo, distante en edad, el Dr. José Selfa.

Selfa era, por entonces, Director de la Escuela Departamental de Puericultura y del Hospital del Niño, desde donde estaba desarrollando un trabajo ejemplar. Su Escuela de Puericultura, no era una más de las que estaban dispersas por España; era una de las más prestigiosas y eficaces. Ha sido lastimoso que con el paso de los años fuesen clausuradas estas Instituciones; lastimoso, porque desempeñaron un papel

importantísimo en la Pediatría Nacional. Pues bien, hasta aquella Escuela conduce Selfa a Ángel Nogales que, de inmediato, se percata de la trascendencia de la labor que allí se realiza, y a la que se incorpora con el mayor entusiasmo. Es una época en la que la Puericultura Nacional, luego hasta se suprimiría el término de Puericultura, está manteniendo una lucha denodada frente al mayúsculo problema que era en nuestro país la mortalidad infantil. Y ésta batalla se está ganando, en gran medida, debido al trabajo de las Escuelas de Puericultura y de la Puericultura de Estado, Instituciones ambas en las que destacan dos figura señeras, ambas valencianas, los Dres. Selfa y Bosch Marín. Los dos, por cierto, amigos y valedores de Nogales.

Todavía en aquellos días, la mortalidad infantil es atroz en España. Desde tasas tan escalofriantes como alrededor de 100 por 1000 se ha logrado un descenso hasta de un 40 por 1000, que es la existente cuando Nogales accede a la Puericultura. Los resultados que se han venido consiguiendo no pudieron por menos de entusiasmarle; un motivo más que sobrado para incorporarse a aquella lucha. De momento, Ángel es un estudiante más, pero pronto se convierte en un indispensable colaborador de Selfa.

En esto esfuerzos por reducir la mortalidad infantil era esencial el análisis de sus causas. En todos los países similares al nuestro, la etiología venía a ser la misma, la que Moriquand, unos años antes, la había sintetizado en sus conocidas tres rúbricas: el peligro infeccioso, el peligro alimenticio y el peligro congénito. En otras palabras, los niños enfermaban y fallecían de infecciones, respiratorias con gran frecuencia, de lo que entonces se llamaban trastornos nutritivos, es decir, malnutrición y diarreas determinantes de graves deshidrataciones, y de problemas derivados de malos embarazos, partos traumáticos, nacimientos de bajo peso etc. Y estos temas fueron las grandes preocupaciones de las Escuelas; su solución tenía dos vertientes: la terapéutica que se aplicaba a los enfermos, y la más importante, las actuaciones preventivas sobre el conjunto de la infancia, como eran las vacunaciones, la adecuada alimentación del pequeño, la difusión y recomendación de la lactancia materna, las disponibilidades de lactarios, la correcta asistencia a las embarazadas, al parto y a los recién nacidos.

En este ambiente, y con sus inquietudes, dio Ángel sus primeros pasos en la Pediatría; le impresionaron tanto que le dejaron marcado para siempre. Suscitaron en él un gran interés los problemas respiratorios, y muy especialmente las actuaciones sanitarias, preventivas y

sociales. Yo conocí de cerca, y muy bien, a Ángel Nogales, y siempre reconocí en él sus grandes y amplias dotes profesionales, pero igualmente creí que la Pediatría que más le interesó a lo largo de toda su vida, y en la que a mi juicio fue un destacadísimo profesional, fue la Pediatria Social, lo que años atrás se llamaba Puericultura. No solo es que le interesaba en todos sus detalles, es que tenía la sensibilidad y el talento necesarios para descubrir el meollo de los problemas del niño, incrustado en una Sociedad que no siempre se comportaba a la altura de las circunstancias.

Se creó así en Ángel, y desde el inicio de su formación, una vocación por la Pediatría Social. Mas no fue ésta el solo estímulo vocacional que recibió en aquella Escuela de Puericultura, dado que ésta era al mismo tiempo una institución docente. Allí se impartían clases teóricas y prácticas para formar Médicos Puericultores, Enfermeras Puericultoras, Matronas y Diplomadas en Puericultura. Todo un elenco que fue decisivo difundiendo la cultura aprendida y mejorando así las condiciones sanitarias de la población infantil. Y ésta tarea, en la que también se implicó Ángel, le suscitó un enorme interés por la docencia; el mismo se dio cuenta, y así me lo manifestó en alguna ocasión, que se reconocía dotado de cualidades para su ejercicio y que, además, le atraía tal función y le gustaba su desempeño.

Llegado a este punto, Ángel había consolidado una doble o triple vocación: le gustaba la clínica, su conciencia le exigía acciones pediátricas sociales y le encantaba la docencia. Todo esto había llenado su vida hasta entonces, pero empezó a entender que todo aquello se le quedaba corto; ambicionaba mayores horizontes. De todo esto se dio cuenta el Dr. Selfa, y de común acuerdo con Ángel consideró que había llegado el momento de desplazarse a un centro de mayor relieve e importancia. Decidieron conectar con el Prof. Laguna, buen amigo de aquél, y por entonces Catedrático de Pediatría de la única Facultad existente en aquella época en Madrid, ubicada en el viejo Hospital de San Carlos de la calle Atocha. Allá llegó Nogales. Había finalizado una primera etapa de su vida profesional e iba a comenzar otra mucho más larga, incómoda, incierta, con dificultades, lejos de su familia y de su tierra, pero llena de promesas. Junto a Laguna permaneció Nogales alrededor de 10 años en los que consolidó su formación clínica y desarrolló su afanes docentes. El Prof. Laguna no gozó en su época de buena prensa, pero yo, que lo conocí de cerca, puedo afirmar sin ambages que tal vez no fuera un gran docente en la exposición de la teoría pediátrica, pero sí que fue un formidable clínico, probablemente

el mejor que yo haya conocido, incluidos los grandes maestros con los que yo tuve la suerte de trabajar a su lado en diversos países; y todos ellos eran de renombre mundial. Nogales tuvo a lo largo de esos diez años una gran oportunidad, y la aprovecho a conciencia. Se formó a fondo en Pediatría clínica, interesándose especialmente en la patología respiratoria y alérgica; se convirtió en un excelente y complejo pediatra.

Siguen pasando los tiempos, y con la jubilación del Prof. Laguna, soy yo mismo nombrado el siguiente Catedrático de Pediatría de la Complutense. Si hasta entonces mi relación con Nogales había sido siempre cordial, no lo había sido íntima. Es a partir de mi regreso a Madrid cuando aquella se estrecha, cuando descubro las enormes virtudes de Ángel Nogales. Es la persona ideal que uno desea tener en su Servicio. Su entrega y su dedicación al trabajo son absolutas. Su jornada se extiende de la mañana a la noche; el día entero se halla ocupado en todo género de actividades. Se ocupa de las consultas externas, de las urgencias, de la atención a los alumnos en la entonces Escuela Profesional existente, de los MIR, de las clases teóricas y prácticas a los alumnos de licenciatura, de la biblioteca de la Cátedra. Para todo se halla disponible, pero muy especialmente para las tareas docentes. No ahorrará esfuerzos ni sacrificios. Es la época en la que la Facultad de Medicina Complutense inicia su dispersión docente hacia otros hospitales, a los que convierte en universitarios. El primero de ellos es el 12 de Octubre. Allí se han desviado estudiantes para realizar estancias y prácticas clínicas, pero no disponen todavía de docentes adecuados para la formación teórica de aquellos, y la Facultad ha de desplazar a diario a personal docente hasta aquel centro. Todos conocemos la distancia que media entre la Ciudad Universitaria y el Hospital 12 de Octubre. Hay que recorrer Madrid de punta a punta, lo que supone una gran incomodidad y una gran pérdida de tiempo. Pocos profesores se hallan interesados en tales cometidos. Pero no es el caso de Nogales. Está deseando ejercer docencia aún a costa de lo que sea.

Pero es en estos años en que colaboramos juntos, cuando Ángel da el gran salto cualitativo en su vida profesional.

De una parte, alcanza las más altas cotas en la docencia universitaria. Tras mucho trabajo, esfuerzo, privaciones y estudio consugue alcanzar la plaza de Profesor Agregado de Pediatría en la Universidad Complutense. Su forma de acceso fue a través de las denostadas oposiciones, lamentablemente suprimidas actualmente. Poco tiempo después, y ya por nombramiento directo el Prof. Nogales ascendería al máximo escalón de la docencia, a Catedrático de Pediatria. De

momento permanece y ejerce ya la docencia de forma completa en el Hospital de San Carlos. Muy pronto, no obstante, logrará conseguir su segundo y formidable hito profesional. Y en ello, sí que tuve yo alguna intervención.

Se había construido unos años antes un magnífico hospital infantil en la Ciudad Sanitaria 12 de Octubre, y aunque dotado de muchas cosas, y también de bastante personal competente, por razones diversas había carecido de una cabeza rectora, de un Director. La consecuencia de ésta ausencia era clara; la vida del hospital en cuestión venía siendo lánguida y poco cohesionada. Habiéndome persuadido personalmente de ésta situación consideré penoso que un instrumento clínico de tanta importancia estuviese en marcha sin que se obtuvieran todos los resultados posibles. Creí, y creo que acerté, que sería una gran cosa que se le proporcionara a aquél un Director adecuado. Con este deseo «in mente» giré una visita al entonces Subsecretario de Sanidad (no existía a la sazón Ministerio de Sanidad). Le planteé el tema y me mostró su preocupación por el mismo; se hallaba indeciso sobre que resolución adoptar. Yo le sugerí, y adoptó, lo que en aquellos años era lo lógico hacer: convocar una oposición para su nombramiento, y que lo obtuviera el más capacitado. Así se hizo, y Ángel Nogales, brillante en la ejecución de aquella, logró la plaza. Debo decir, y dejar claro, para evitar suspicacias, que yo nada tuve que ver ni con el tribunal que juzgó aquella oposición, ni en sus ejercicios, antes al contrario, en aquél estuvo algún juez nada próximo a mi persona. Nogales se ganó el nombramiento en buena lid.

A partir de este momento Nogales desempeña una frenética actividad clínica, de investigación, docente y organizativa. Reordena, reestructura el hospital, incorpora a su plantilla a colaboradores jóvenes que el mismo había formado durante su etapa MIR en el Hospital de San Carlos, desarrolla las subespecialidades pediátricas ya existentes, y crea algunas nuevas, constituye, en fin, un hospital pediátrico de primera magnitud, referente con otros, por supuesto, de la moderna Pediatría en nuestro país.

Se afana en la clínica y despliega todo su interés en lo que ya años atrás eran algunas de sus aficiones más queridas: la patología alérgica y respiratoria. Pero le interesa todo, incluidas las patologías más abandonadas, como eran las enfermedades raras o la patología metabólica. Es la época, además, en la que se muestra como un publicista clínico de primera magnitud. Personalmente, yo había publicado unos volúmenes de Pediatría, principalmente con intenciones docentes, y ya en

su 4ª edición por haber tenido un cierto éxito. Ángel Nogales colaboró en ésta última de forma tan importante que me pareció de justicia el que figurase como coautor de la misma, y así lo hice. Por entonces, escribió junto a Rosa Merino el libro titulado «Pautas diagnósticas y terapéuticas en Pediatría», el cual, junto a «Monografías de Pediatría» (de las que aparecieron muy variadas presentaciones: tiroides, tuberculosis, vacunaciones, etc.) se convirtieron en clásicos de la Pediatría. Más no puedo olvidar, él nunca lo olvidó, el interés que sentía por la alimentación y nutrición del niño pequeño; su «Vademecum de dietética infantil» es una prueba de ello, más no la única. Escribió numerosos artículos y capítulos de libros, todos referentes al mismo tema, pero entre los que destacaron, a mi juicio, aquellos que se ocupaban de la lactancia materna y de la leche de mujer y que fueron publicados en revistas nacionales y extranjeras del mayor prestigio, como alguno editado por la prestigiosa editorial suiza Karger.

Paralelamente a esta actividad desarrolló una fecundísima labor docente. Nogales se ocupó, como no podía ser menos, de los estudiantes de licenciatura, de sus clases teóricas y prácticas, y también de algo que fue importante y que luego sería abandonado por la propia Universidad. Me refiero a las tesinas de licenciatura que durante años fueron exigidas por la Facultad si se deseaba revalidar el título de licenciado. La elaboración de aquellas tenía que ser dirigida por un director, y Nogales desempeñó este papel hasta en 112 ocasiones; todo un record.

Pero con ser importante esto último, lo fue mucho más su participación en los programas de doctorado en Medicina. Dictó y dirigió cursos para el mismo que fueron seguidos por numerosos doctorandos, a la par en que desarrolló una actividad que le fue muy querida y que cabalgó entre la docencia y la investigación; tal fue la dirección de tesis doctorales. Tarea ésta difícil, en la que el Director sugerirá un tema de investigación original, marcará las pautas a seguir, criticará las eventuales conclusiones y cuidará de su redacción final así como de su presentación. Todo esto le apasiona a Nogales. Tanto, que fue el profesor de la Facultad de Medicina que más tesis doctorales dirigió durante un largo periodo de años, muchas de ellas galardonadas por su brillantez con el Premio Extraordinario del Doctorado, como así le fue reconocido por la propia Universidad. Gran parte de éstas tesis fueron objeto de conferencias pronunciadas por Nogales dentro y fuera de España, así como de múltiples publicaciones en revistas de investigación. Sería prolijo hacer referencia los temas que fueron investigados. Dastacan por su interés los dedicados a la patología respiratoria y a la

neopterina, como marcador biológico en muy variadas contingencias, como fue en los trasplantes de hígado y corazón.

Completó todas estas actividades docentes con otra que le producía gran ilusión: la celebración de cursos monográficos sobre problemas actuales dirigidos a médicos que deseaban mantener su formación continuada. Fueron dictados con gran frecuencia durante muchos años.

Pero su entrega a la docencia y a la Universidad no finalizó con todo lo anterior. Estuvo muy interesado en funciones directivas y gerenciales, desempeñando numerosos cargos de responsabilidad: fue Director de la Unidad Docente del 12 de Octubre, Vicedecano de la Facultad, Jefe de Estudios del Hospital 12 de Octubre, Coordinador del programa Erasmus, Director Académico de los Hospitales Universitarios de la Facultad Complutense, y Presidente de la Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla la Mancha.

Pero aún no había concluido todo su servicio y entrega a la Universidad. El Profesor Nogales fue, finalmente, elegido Decano de la Facultad; permaneció en el cargo ocho años durante los que desarrolló una labor brillante y eficaz reconocida por todos los profesores. Fue promotor de la investigación y de la excelencia universitaria, dialogante, organizador de numerosos actos sociales y académicos en los que participaron las más altas Instituciones del Estado.

Todavía quiso prestar un postrer servicio a la Universidad. Pretendió ser su Rector. Fracasó en el intento. No consiguió su propósito, pues ingenuaminte no se apercibió que para tales empresas influyen más las circunstancias políticas que los méritos académicos.

Brillante fue, como se ve la ejecutoria profesional de Ángel Nogales, pero aún le quedaba un broche final excepcional. En 1996, Ángel Nogales es elegido Académico de Número de la RANM. Un verdadero broche de oro. Como en toda su vida, Ángel se entrega apasionadamente a sus nuevas obligaciones. Se convierte en un activo participante en sus sesiones científicas y llega a integrarse en su Junta Directiva; y fue en esta fase de la vida donde puso de manifiesto el gran pediatra social que llevaba dentro. Lo dejó bien patente en su discurso de ingreso en 1997. «El niño en los albores del tercer milenio». El libro que escribió es un libro de referencia ineludible para todo aquél que esté interesado en los temas de Demografía y Pediatría Social. Superó con creces la «Puericultura Social» del Dr. Bosch Marín, en el que posiblemente pudo haberse inspirado. Es un auténtico monumento de Pediatría Social donde se analiza la morbilidad y la mortalidad infantil con todo detalle, la natalidad, los aspectos nutricionales del

niño, los problemas de los adolescentes, la situación familiar actual, las iniciativas de protección a la infancia, etc.

Más adelante y tras este hito académico, continuó con sus preocupaciones sociales referidas a la infancia en una larga serie, ya de tipo monográfico: el maltrato infantil en el más amplio sentido de la palabra, tan frecuente en esta sociedad, proclive a mejorar la situación de los niños, y al tiempo, tan paradójicamente cruel y abusiva con ellos en muchas ocasiones; las nuevas vacunaciones en la infancia, aportando cuestiones tan novedosas como las vacunas con tecnología DNA recombinante, las de epítopos, o las de oligonucleótidos codificantes de epítopos, la vacunología reversa, etc.; el dolor y el sufrimiento en el niño, tantas veces valorado y considerado en los adultos, y tan pocas en la infancia; los problemas que sufren y amenazan a los adolescentes; una vez más los problemas nutricionales y la lactancia, etc.

Paralelamente a estas inquietudes y preocupaciones, Nogales no podía olvidar sus afanes docentes. Utilizó el importante foro de la Academia para expresar en él sus ideas sobre la enseñanza. Tales fueron los problemas a subsanar para lograr una buena formación de médicos; las actitudes a seguir para minimizar los frecuentes errores que el médico comete en su práctica clínica; o el análisis crítico que sobre habilidades y conocimientos que las Facultades deben proporcionar en relación con la enseñanza de la Medicina adaptada a la que se pretende en el espacio europeo, todo ello comentado a la luz del libro blanco producido por los Decanos de las Facultades de Medicina de España.

No debería finalizar, creo, este recorrido por la vida profesional de Ángel Nogales, sin añadir, brevísimamente, algunas referencias muy personales. Ángel Nogales fue un apasionado de su patria chica. Le entusiasmaba el clima brillante y cálido de su región levantina, disfrutaba con su gastronomía, gozaba de las manifestaciones estéticas, artísticas y culturales de sus ilustres paisanos como Blasco Ibáñez, o Sorolla, o Boix y tantos otros, y le conmovía la música popular producida por las numerosas bandas que existen por doquier en la región levantina, sin que podamos omitir su amor por la Sierra de Irta, sobre la que se halla erigida su casa de vacaciones, y desde cuyo jardín contemplaba con arrobo el azul del Mare Nostrum.

Se nos fue el Profesor Nogales, pero nos deja el ejemplo de su noble y bello esfuerzo en favor de la infancia, de la Universidad, y de la Real Academia, ejemplo digno de ser imitado por cuantos transiten en el presente y en el futuro por similares caminos.

INTERVENCIONES

Prof. Ribera Casado

Yo también quiero sumarme al homenaje a nuestro compañero Ángel Nogales. Lo hago añadiendo a las cualidades y características que ya se han destacado esta tarde dos breves comentarios sobre su personalidad. El primero tiene que ver con su empatía. Su capacidad para sintonizar con la gente. Fue un hombre abierto, asequible siempre y con quien resultaba fácil la comunicación. En unos momentos en los que el gesto hosco y la mala respuesta parece que constituyen un valor social, encontrar una persona positiva de carácter agradable, dispuesta a escuchar y siempre abierta al diálogo merece la pena ser destacado. La otra característica sobre la que deseo poner énfasis tiene que ver con su sentido de la responsabilidad. Algo que se traducía en la constancia en el trabajo y en la respuesta positiva a cualquier petición de ayuda o colaboración profesional. En su periodo al frente del decanato tuve repetidas ocasiones de corroborar esta conducta. Son valores importantes que supo transmitir a sus alumnos y a todos los que por cualquier motivo tuvimos ocasión de relacionarnos con el Prof. Nogales.

Prof. Escudero Fernández

Yo me levanto porque no quiero dejar la ocasión de contribuir a rendir tributo y ensalzar la figura de un gran universitario y académico y además muy amigo mío, como lo fue el Prof. Ángel Nogales.

La semblanza que ha hecho magníficamente de él el Prof. Casado ha sido excelente. Gracias Enrique. Te felicito por como has tratado su memoria.

Ángel Nogales ha sido el paradigma del hombre de excepción por su gran espíritu profesional, universitario y académico, como lo demostró en su cátedra y departamento asistencial y después como Decano de la Facultad y como académico de número. En todos sus cargos se entregó con la máxima ilusión y decicación.

Quiero en especial referirme a su «hombria de bien» y a su gran concepto de la verdadera amistad. A mi y a mi familia siempre nos honró con un profundo cariño que yo quiero corresponderle expresando mis sentimientos más sinceros a su recuerdo.

Quiero por fin unirme al dolor de su familia. Podéis estar orgullosos al recordarlo y tener la seguridad que Dios lo tiene en su gloria.

I SESIÓN CIENTÍFICA

Día 29 de enero de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

CONMEMORACIÓN DEL BICENTENARIO DE LAS CORTES DE CÁDIZ. ENTRE EL ASEDIO Y LAS EPIDEMIAS

COMMEMORATION OF THE BICENTENNIAL OF THE COURTS OF CÁDIZ. AMONG THE SIEGE AND EPIDEMICS

Por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero

Académico de Número

Resumen

La Constitución liberal elaborada en Cádiz 1812 representa una gran efeméride para los españoles de ambos hemisferios. Antecedentes fueron la norteamericana de 1776, y la Declaración de los Derechos del hombre y del ciudadano francesa de 1789. La Constitución de Cádiz, sitiado durante la guerra de la Independencia, y con las secuelas de un epidemia de Fiebre amarilla en 1800. Se establece un nuevo modelo, que acaba con el Antiguo Régimen, en el concepto de Nación en la que reside la soberanía nacional, la separación de poderes, la libertad de prensa, abolición de la Inquisición, un nuevo modelo social que consigue la igualdad por la educación. Este modelo liberal se extiende y asume por otros países.

Abstract

The 2 Centennial of liberal Constitution at Cadiz is a great commemoration for spanish people of both hemispheres. Just to be USA Constitution 1776 and

Declaration of human and citizen Rights 1789 France. Constitution 1812 at Cadiz, siege in Independent war and the consequently of Yellow fever epidemic 1800. This Constitution show the new concept of Nation, national sovereignty, power separation, press freedom, Inquisition abolish, new social model, the equality gets it by education. This patterns spread and taken up to other countries.

Celebramos lo que fue para los españoles de ambos continentes la Constitución de 1812. La Nación se relee en su bienio constitucional. El sexenio decisivo de las Juntas desde 1808, subsanando el vacío de poder y la reorganización frente al invasor, entre la Jornada inaugural del 24 de Septiembre de 1810 y la última de las Cortes de 1812 se tomaron decisiones muy importantes sobre la soberanía nacional, la división de poderes, la libertad de imprenta (1810), señoríos (1811), abolición de la Inquisición (1813). La Constitución 1812,con 384 títulos redactados en 36 meses por los diputados peninsulares y ultramarinos, en la ciudad sitiada durante 2 años y 200 días, sin que los franceses pudieran atravesar el mítico puente de Zuazo. En 1835 el Conde de Toreno inicia la publicación «*Historia del levantamiento, guerra y revolución de España*», es pues el levantamiento del pueblo, la guerra por su independencia y la revolución pendiente, con destrucción del Antiguo Régimen y construcción del Estado liberal de la Constitución. Se hace la compleja transición entre dos mundos: de la Ilustración al Romanticismo, de lo tradicional a lo liberal, lo religioso a lo anti-inquisitorial, de lo intelectual-teórico a lo práctico, la lucha bipolar de las Españas enzarzadas entre ambos extremos.

Se había gobernado bajo una Monarquía absoluta, con un sistema polisinodal de los Consejos. Gaspar de Guzman,el Conde Duque manifestaba en 1624 «*la división presente de fueros y leyes enflaquece el poder*», hasta que Felipe V acaba con los privilegios territoriales, con los Decretos de Nueva Planta, supuso una homogenización legislativa y fiscal de los territorios españoles, con la excepción de los vascos y navarros...

Jovellanos, el hombre que soñó la España moderna libre asentada sobre el esfuerzo y el saber, resalta ante la invasión Napoleónica «la nación se declara como una energía al verse cruelmente engañada y escarnecida... No somos apatridas sin denominación de origen, sino españoles de primera categoría , empeñados en trazar las coordenadas de convivencia. Una convivencia basada en la defensa de una idea de la nación española, que coincida con modernidad, libertad y razón. Nos hicieron mas españoles, en un gran movimiento de pedagogía nacional... Existe Nación donde se encuentran ciudadanos que conocen su circunstancia y sus derechos».

La revolución se inicia en el 1808 con el motín de Aranjuez, renuncia de Bayona, el grito de cólera del 2 de mayo contra la invasión napoleónica, concluye en 1814 tras la batalla de Vitoria, el tratado de Valençay, y el golpe absoltista de Fernando VII.

En Bailen se lucha heroicamente. Un caballero jerezano prepara garrochistas que perturban la compacta caballería francesa. En primera línea asisten las aguadoras como Mª Bellido la *culiancha*. Vence el general Castaños y también muchos españoles americanos como José de San Martín, futuro libertador del Río de la Plata ,tan próximo al ilustrado Solano, ambos de la Logia de Cádiz, aquel se ganó las charreteras de coronel en Bailen. *La guerra es las partera de la Historia* (K. Marx), y surge el «*grito general de nación*». Con la rebelión del 2 de mayo, del 1808 al 12 la Junta Central de Sevilla replantea el enfrentamiento frente al invasor francés, y las Cortes de Cádiz 1812, surge el *nacimiento de una nación*, en realidad fue un parto múltiple, pues nacieron las naciones de la América hispana con el discurso liberal, representado por Quintana, Blanco Antillón, con los hombres que lanzan la *idea de libertad* para combatir el Antiguo Régimen y siguen hasta 1810, y los hombres que lo institucionalizan, Argüelles, Mexía Lequerica, Muñoz Torrero, el determinismo de Toreno etc., ideólogos e institucionalistas de las Cortes de Cádiz de 1812, con sus 305 diputados 90 de origen americano, con idealismos y jacobinismo, a lo Montesquieu y Rousseau . Los españoles de ambos hemisferios reconocen la Constitución que el poder reside en el pueblo.

> Hay tres Constituciones claves en 1776 la de la Independencia norteamericana firmada en el *Independent Hall* de Filadelfia, con derecho a la libertad religiosa que se funda en Dios Creador.) Hace 236 años que conservan esta Constitución.
>
> Los Derechos del hombre y del ciudadano de 1789 y la constitución francesa «*liberté, egalité, fraternité*». Libertad surgida de los Derechos del hombre, igualdad ante las leyes sin privilegios de clase, fraternidad a lo que llamamos solidaridad. Condorcet erige un monumento a la enseñanza.
>
> Se estrena esa metáfora contagiosa de la libertad. Del patrimonio exclusivo del Estado «*l´Etat c´est moi*»(Luis XIV) se pasa a la libertad individual.

El liberalismo, fragua de la libertad de la Constitución de Cádiz, en una ciudad ilustrada, liberal y cosmopolita. Cada pueblo tiene una forma

peculiar de luchar frente a la adversidad, para minimizar sus efectos y estimular la fortaleza de la lucha. La gente Cádiz tiene su modo especial de combatir el desánimo haciendo chacota de sus pesares, no con himnos patrióticos o sacros sino con la burla de su fina ironía, que convierte penas en alegrías, así se llama la copla. Frente al «Castillo de Sta Catalina se construye una plaza de toros, y cuando se retiran los franceses se celebran »*Los toros de la libertad*» (G.Boto). Esperemos que otros que propugnan guerras de Independencia, cuando se vayan se vuelvan a estrenar «*toros en libertad*». Ante las bombas de Jean de Dieu Soult, fanfarrón de su potencia bélica, que revientan en espirales de plomo, surgen las alegrías:«*Con las bombas que tiran los fanfarrones, se hacen las gaditanas tirabuzones/ Que las hembras cabales en esta tierra/ cuando nacen ya vienen/pidiendo guerra, guerra, guerra/ y se ríen alegres de los mostachos/ y de los morriones de los gabachos/ y hasta saben hacerse tirabuzones/ con las bombas que tiran los fanfarrones*» Las noches y días de vela las convierten en fiesta, cuenta Alcalá Galiano en «*Memorias de un anciano*»y aquí «*ni humildes, ni soberbios se practica la igualdad social*»…

Esta es la psiquis de este pueblo, de esta ciudad alargada como la silueta de las velas blancas de un navío, Cádiz es mar y es luz, aquí la Historia es agua si la mar es tiempo, «*dame oh mar la sutileza, la gracia de tu ritmo renovado*» que se defiende desde sus murallas con las canciones por alegrías, superan a los bombardeos de su asedio, mientras defiende su libertad y sus valores, Con la escuadra francesa estacionada en Cádiz, bajo el mando del almirante Rossilly, debía ser vigilada encomendando al castillo de Puntales impedir su desembarco. El mariscal francés Victor intentó penetrar por la Bahía, pero el fuerte del Puntal consiguió pararlo, allí brillantemente lo defendían del bombardeo los Voluntarios *lechuguinos*, procedentes de las huertas y los perejiles, por su indumentaria verde, en una lucha heroica .Cada noche se reparan los destrozos de los proyectiles enemigos, con su comandante al frente José Macías, fueron condecorados *por su acreditado valor los artilleros*.

Se pasa del despotismo ilustrado del Antiguo Régimen al Nuevo, lo que supuso el nacimiento del constitucionalismo actual . Hay una modernización del modelo de Estado que rompe con el Antiguo Régimen basado en: a) la concepción absolutista y paternalista del poder, b) una estructura política dual: Gobierno/iglesia, c) una sociología organicista: rentistas, propietarios, desposeídos con notable desigualdad ante la Ley,y gritos de protesta en el motín de Esquilache *¡pan barato!,* el de Aranjuez etc. El Derecho natural aboga por resistir las Leyes injustas. ya lo afirma-

ba Descartes «*populi securitas et salus suprema monarchiae lex ese*» Olavide pretende «*una sociedad sin diferencias de clase sin manos muertas ni privilegios, los que hoy son inútiles pueden trasformarse en vecinos útiles* «que aflora con marcados rasgos en el «problema andaluz». Se va fraguando la Revolución al quemar el aparato jurídico del Antiguo Régimen con la modernización del Estado. Platón ya lo indicó «*infeliz República, donde la Ley no sea superior al Principe*».

En la evolución histórica de aquellas fechas podemos señalar 3 etapas.

1. De 1808 -1809 se apresan los barcos franceses en Cádiz (comandados por el Almirante Rosilly) y la primera derrota en campo abierto del ejercito invicto, hasta entonces de Napoleón en Bailen.

2. De 1809 al 1812 la derrota francesa en Talavera, pero se pierde en Ocaña. Wellington obtiene una gran victoria en Arapiles (julio 1812)

3. Se arrinconan a los franceses San Marcial, San Sebastian. Esta guerra para Napoleón, como confiesa, es su »úlcera sangrante».

Con la batalla de Ocaña perdida por los españoles noviembre 1809, queda franco el paso hacia el Sur, de los franceses y el 20 de enero 1810 atraviesa Despeñaperros el mariscal Soult. Las defensas de la isla de León estaban en casi absoluto abandono, pero el Duque de Albunquerque desde Extremadura se presenta a marchas forzadas con su ejercito de 10,000 hombres, se protege el brazo de mar desde la Carraca a Sancti Petri, se apuntaló Cortadura, a cuyas obras acudió todo el pueblo. Se encomienda a M. Gil de Bernabé la apertura de la Academia Militar, nombrado director 11 de abril. El 6 de marzo se nombra embajador inglés Henry Weslley, hermano del duque de Wellington.

Se convocan las Cortes en la Isla de León, 24 septiembre 1810, en el Teatro Cómico, con el nombre de las Cortes, el sacerdote Diego Muñoz Toreno, diputado por Extremadura, proclama la soberanía nacional, la división de poderes, y las bases de la futura Constitución. Eran unos 305 diputados 1/3 clérigos de ellos 7 Obispos, 1/6 militares, el resto comerciantes, profesionales, funcionarios y el 30% de Ultramar. Acuden a la Isla de León , ya es S. Fernando, y a Cádiz ,muchos forasteros y empleados y el diputado por Gerona Francisco Calvet y Rubalcaba exige que sean éstos depurados.

Pero no era lugar seguro, hubo que trasladarse a Cádiz, la fiebre amarilla, que desde 1800 había causado estragos, en 1810 producía allí medio centenar de víctimas.

Parlamentarios con ideales nuevos establecen, un aparato político la Constitución liberal de 1812, «*la Pepa*», faro de proyección trasatlántica,

de igualdad y soberanía «*la soberanía surge: del pueblo, la libertad de expresión, de imprenta y la división de poderes*», abolición de la Inquisición *¡ha muerto La Santa!* ¡*Viva la Pepa muere la Santa!* Es saludable la *libertad de imprenta*. Los periódicos actúan de intermediarios entre las Cortes y el pueblo, hacen proselitismo de la causa patriótica y lucha contra el francés. Así lo hacen la «*Tertulia patriótica*», «*El Memorial literario*», *el* «*Observador*» *el*«*Revisor político*», «*El Diario mercantil*», «*El Semanario Patriótico*», «El *Conciso*», *El Censor español, La abeja española*, *El Redactor General*», «*El Telégrafo americano*». Surge una prensa anticlerical caracterizada por la difamación y la omisión tendenciosa de lo esencial, como ha puesto en evidencia Manuel Bru. «*En tiempo tan desgraciado/ todo lo que ha sucedido/ es malo para sabido/ y bueno para olvidarlo*». «*La abeja española*» y el «*Duende de los cafés*» son satíricos, pasan de la crítica a la burla, de la burla al desprecio, del desprecio a justificar la violencia, y de ésta a la amenaza, con aspectos interesados desinformativos. En la evolución del anticlericalismo se pueden identificar las etapas: 1. La evolución liberal (1808-1843) con una prensa liberal satírica. 2. Lucha entre liberales moderados y radicales (1844-74). 3. La restauración Alfonsina (1875-1931). 4. El laicismo agresivo de la República (1931-36). 5. El periodo del franquismo (1936-75). 6. La democracia (desde 1976).

«*Que si libertad, que si comercio, que si mandangas/para sus cosas que solo buscan , tan solo gangas/ Conservadores, o los masones o liberales,/ que en engañar a este pobre pueblo tos son iguales*».

Hay una persecución a todo lo afrancesado, en la plaza de San Juan de Dios se ejecuta al general Solano, pertenecía a la Logia de Cádiz, apadrinó a San Martín. Antes había militado en el ejercito francés y conocedor de sus tácticas le sirvió para conseguir el triunfo del ejercito español en Setubal. En 1803 fue nombrado gobernador interino de Cádiz. y por su capacidad para combatir y erradicar la Fiebre amarilla, se le nombró Capitán General, pero los exaltados al tacharlo de afrancesado, acabaron con su vida.

También es ajusticiado en Cádiz el alcalde de Madrid Domingo Rico Villademoros acusado de bonapartista, posible revancha de un exaltado guerrillero de la Mancha.

Pero había un grito de lucha «*Aquí entre laureles/ y rosas fragantes/ las palmas triunfantes / nacer se verán/Aquí los valientes/lidiando murieron; aquí consiguieron/la fama inmortal.* «*Son de piedra y no se nota las murallitas de Cai/ son de piedra y no se nota/ para que allí los franceses se rompan la cabezota*».

Se establece la División de Poderes. A la Jefatura del Estado compete el poder de Dirección, al Poder Ejecutivo corresponde la Administración Central y periférica.

Un poder legislativo se otorga a las Cortes representativas «*lo que a todos toca, todos lo deben aprobar*» (Justiniano). Hay un poder Judicial debe ser «*metódico, sencillo, claro y bien ordenado*». Es un principio básico «*Nulla pena sine lege*». Se establece el Tribunal Supremo. La Juticia tiene una Etica «*constans et perpetua voluntas ius suum cuique tribuendi*» *(Ulpiano), «ars boni et aequi» (Celso).*

En Síntesis el modelo liberal de la Soberanía Nacional es constituyente del Estado. La Monarquía tiene un poder limitado. Se eliminan los términos Monarquía, Reino y Realeza por el de Nación. El Cap. I. La Nación es la reunión de españoles de ambos hemisferios. Cap. II. La Nación española libre e independiente y no puede ser patrimonio de ninguna familia. Cap. III. La Soberanía reside esencialmente en la Nación. Cap. IV. La Nación está obligada a conservar y proteger por leyes sabias y justas la libertad civil, la propiedad y los demás derechos legítimos de los individuos que la componen. Se exoneran los privilegios personales, territorial, con igualdad ante la Ley Racionalización de la Administración Pública. Hay una serie de obligaciones, como la de ser «*justos y benéficos*» el *amor a la Patria*, fidelidad a la Constitución, respeto a las Leyes, *contribución a los gastos estatales* sin distinción alguna en proporción a los haberes, y participación en la *defensa de la Patria*, cuando sea llamado por Ley (art. 6-9).

Para sufragar los gastos se pide plata a la Iglesia, el Obispo de Cádiz se niega, era catalán, la Diócesis entrega ½ tonelada de plata para sufragar Bailen. Concede un préstamo el Gobierno británico de 20M de reales, quizás sin rescate. El Obispo de Coria asesinado por los franceses cedió a la Patria cuanto tenía y pidió licencia a la Junta para vender fincas de la iglesia diciendo que no necesitaba las bulas del Papa.

En cuanto a lo religioso: Las sesiones se abren utilizando la invocación de la formula Trinitaria «*En el nombre del Dios todopoderoso, Padre, Hijo y Espíritu Santo*» La Religión que se pregona es la católica «*única verdadera*», «*esencia de la Nación española*», adquieren el compromiso de «*su defensa y conservación de no admisión de ninguna otra*». La reforma de la Iglesia lleva la abolición del Santo Oficio, del voto de Santiago y la reforma del clero regular *¡ha muerto La Santa!* ¡*Viva la Pepa*!

El diputado liberal sacerdote Diego Muñoz Torrero, rector de Salamanca pronuncia en la inauguración del Congreso quizás el discurso

mas trascendental, a la vuelta de Fernando VII fue encarcelado, pero en el trienio liberal (1820-23) fue nombrado obispo de Guadix, luego fue de nuevo perseguido, muere por las heridas sufridas en 1829.

Su antítesis el Obispo de Orense D. Pedro de Quevedo, no conforme con la evolución de las Constitución, se resiste a jurarla, fue nombrado arzobispo de Sevilla y Cardenal.

Fray Velez capuchino, acérrimo defensor del absolutismo nombrado obispo de Ceuta, en el trienio liberal lo confinan en un convento de Córdoba, después arzobispo de Santiago, confinado a Mahon, liberado por el nacionalismo: «Alma, Rey, Patria y racismo».

Los domingos los diputados liberales acudían a la Iglesia del Rosario por las platicas libertarias, y los absolutistas (persas) a la Catedral por el conservador magistral Cabrera.

Posteriormente el Manifiesto de abrogación de Fernando VII de 4 de mayo de 1814 de fuerzas retrogradas propiciarían un cierto anticlericalismo La reforma eclesial lleva la abolición del Santo Oficio, del voto de Santiago y la del clero regular.

La *Revolución política* no se entiende sin una resolución cultural. Hinojosa del Duque plantea la creación de una Cátedra de la Constitución, que se incluiría en los Curricula de las Universidades de Madrid y Valencia.

Se construye pues un *nuevo modelo social* . Se contrapone la capacidad del individuo en el uso de sus funciones y la igualdad ante la Ley. La Nobleza queda descalificada. La Educación nos iguala. Educar al país en austeridad y en el trabajo. En Cádiz se intenta hacer una España digna, libre y justa.

El *liberalismo económico* implica un régimen comercial: El revisionismo gaditano. La contribución directa única proporcional según el revisionismo de Alcalá Galiano.

El *problema americano:* Como consecuencia de estos vientos de libertad se propaga las ansias de Emancipación con el recelo de los criollos frente a la injerencia borbónica ante la figura del Intendente. La expulsión de los Jesuitas causa odio a los Oligarcas y quieren controlar la ambición de los hacendados. Hay pues: 1º. un *americanismo* frente a la Monarquia hispana. S. Bolivar en el Manifiesto de Cartagena, y la declaración de Aguacatil en Mexico. Bolivar proclama «*hemos ganado la independencia y hemos perdido todo lo demás*» 2º. El *indigenismo* como levantamiento. 3º. la abolición de la esclavitud y la *igualdad de derechos y representación*.

En la España solo queda Cádiz sitiado por Napoleón. Si Francia gana a España, esta despareceria. Si sucede lo contrario, la España luminosa y moderna sucumbiría con un Fernando VII que traería el oscurantismo y atraso , como paradoja para algunos la verdadera España quedaba en América. Muere Fernando VII renace la memoria liberal de Toreno (levantamiento, guerra, revolución), los recuerdos de la revolución posible, los de la nación indomable: «*Cuantos muertos desde entonces/ peleando dos Españas/ la una contra la otra,/ por ver cual tiene razón*». «*A la Constitución la están paseando/ y ahora está por el Puerto de contrabando/ si la llevan en barca por tos los laos/ no me extraña de que esta acabe en papel mojao*».

Laín considera ante la América hispana, una *acción política*, para no desdeñar una acción de Historia compartida durante 3 siglos, una *acción intelectual* para reconocer lo positivo de nuestros valores comunes a pesar de las diferencias, y una *acción religiosa*, que confiere las creencias en su «*último destino*»,con el asentimiento racional de la fe. Se ha dicho la Religión es una vocal, la Historia una consonante, las dos forman las sílabas, la consonancia sintáctica de la fe, de hechos y experiencias en torno a Jesús, consonancia de testimonio y razón, de inteligencia y libertad, de amor y de esperanza. La razón es luz que nos ilumina, pero existen verdades que trascienden la experiencia, que buscan el sentido de la vida y la dimensión metafísica de la realidad «*la fe y la razón (fides et ratio) son como dos alas con las cuales el espíritu humano se eleva hacia la contemplación de la verdad*» J. Pablo II. La accesibilidad de Dios hacia nosotros» *Gott undunsere Erlösung*» (Studer). Dios entra en el tiempo del hombre, el Emanuel, ante los ídolos e ideologías del mal, nos trae la buena nueva de la salvación y de la esperanza.

Es el legado para la «*América ingenua que tiene sangre indígena/que aún reza a Jesucristo/y habla en español*» este es pues un legado esencial, frente a reduccionismos sectarios, como vinculo de hermanamiento de millones de hombres que expresan sus valores y creencias con la misma lengua. Nebrija ante la reina Isabel, en Salamanca expresó: «él *hacía tanto con su trabajo de Gramática por el Imperio, como pudieran hacerlo los capitanes con su espada*». Andrés Bello la considera «*como un medio providencial de comunicación*». No es la lengua de un imperio, sino el imperio de un pueblo, que lo fue haciendo a lo largo de los siglos. Con canciones de ida y vuelta «*La Habana es como Cádiz con mas negritos / Cádiz es como la Habana, con mas salero*».

Son 3,000 años de civilización, y 2,000 de greco-romana, La dura y rigurosa sobriedad es distintiva de lo hispano, (*dura et adstricta parsimo-*

nia, atribuyo Trogo Pompeyo) desde los tiempos de Augusto, establecida en el senequismo. Son 1,500 de independencia nacional, 500 de estado nación para Menéndez Pidal, 200 de Constitución. «*En la Historia de España la salida a América, la conquista y civilización de América, no constituye un accidente mas o menos fortuito, sino un rasgo que necesariamente brota de lo mas profundo del alma española» (Garcia Morente)*.

Las diferencias con el tiempo se superan con la madura reflexión , y sustituir la razón de la fuerza, por la fuerza de la razón. La cultura es la fuerza de continuidad en la biografía colectiva de una comunidad y a la vez un acto de individualidad. Vamos juntos al compartir sangre y lengua. Está prohibido olvidar nuestra común historia.

En Cádiz se tiene especial preocupación por la enseñanza de la Medicina y Cirugía. Recordemos como en el sitio de Gibraltar se conocen Pedro Virgili y Jean La Combe, llamado por Felipe V para elevar el nivel de los cirujanos de la época. «*Es importante que los cirujanos sepan Medicina, y los médicos cirugía*». Funda Pedro Virgili el Real Colegio de Cirugía en Cadiz en 1748,con un escudo de un ojo sobre la palma de la mano y un lema «*manu qua, auxilio quo*» según la mano o preparación, así el auxilio Posteriormente se crea el Colegio de Barcelona 1764, y discípulos suyos A. Gimbernat y Mariano Ribas el de San Carlos en Madrid 1780. J. Celestino Mutis llevaría estos planes de estudios a Nueva Granada en Colombia.

El primer Director del Colegio de Medicina y Cirugía fue J. Salvaresa, le sigue Domingo Vidal (1796-1800) muere por la Fiebre amarilla de 1800, José Sabater (1804-04), afectado también por la Fiebre amarilla, Carlos Francisco Ameller (1805-35). Las epidemias de Fiebre amarilla y dengue provenientes de América que brotan en la península, son combatidas con ahínco y mas de un Director del Real Colegio se contagia. Las epidemias de Fiebre amarilla (Yellow Jack, por las banderas amarillas de los navíos afectados) se prodigan en la epidemia de 1800. Cádiz tenia 71,500 habitantes, enferman 48,500, mueren 7,386.

En la Declaración de Compromiso de las NU y en la Conferencia de Monterrey se indica que «*el desafio del S XXI es el hambre y la Exclusión social*», a quienes sufren el dolor y muerte prematura, y dar voz a los que yacen en el surco del silencio.

El informe «La Salud en el mundo 2012» se contempla los trastornos ocasionados por la crisis. En España aumentaron las urgencias por problemas de ansiedad 10%, depresión 15%, abusos de alcohol 20% y drogas, así como aumento de suicidios, agresiones y atenciones psíquicas, como consecuencias del Gasto sanitario.

Es pues importante que ante aquella premisa de las Cortes «*la Educación nos iguala*» trabajemos conjuntamente para lograr una mejor Educación. Educar es conducir hacia adelante, dejar atrás la ignara puerilidad. Los informes Mc Kinsey exponen como un Sistema educativo puede pasar de bajo a alto rendimiento en 3 a 5 años. Hay pues que mejorar la información (inteligencia cognitiva), comprender las emociones (inteligencia emocional), y elegir la toma de decisiones (inteligencia ejecutiva). «*La tarea de todo ser humano es ser hacedor de su propia vida, el hombre debe hacer de ella una obra de arte* (Juan Pablo II). Hay pues que crear elites intelectuales en nuestros Centros donde aprendan la cultura del esfuerzo y del trabajo, donde aprendan a ser, donde aprendan a vivir sanamente y a convivir, pues así aprenderán a servir, como dice la monja de Calcuta «*el que no vive para servir, no sirve para vivir*». El cambio de Bolonia, se experimenta la mas grande trasformación del aprendizaje desde los tiempos de aparición de la imprenta» (O.T. Reilly).

El Informe Panorama de la Educación 2012 señala el 23,7% de los jóvenes españoles de 15 a 29 años son ni-ni (ni estudian ni trabajan) frente al 15,8% (OCDE), lo que nos cuesta 15,000 M€, 333€ por cada uno. El 28% de abandono escolar frente al 14% (OCDE), un 26,5% de fracaso escolar frente al 13%, y un 3% de alumnos excelentes 8% europeo. Hay una relación entre las carencias educativas de la Primaria, el fracaso escolar de Secundaria y el vandalismo callejero. Factores causales son un inadecuado sistema educativo, con diferencias en las CCAA, un sistema laboral rígido, y los recursos económicos. Con un paro juvenil del 50% (12% UE). Las LOGSE 1990, LOE 2004 y las 7 Reformas educativas de la democracia habiendo, duplicando la inversión pública de 25,668 (1999) a 53,000 M€ (2010) no han mejorado el sistema educativo, introduciendo ideologías. Se requiere un ambiente escolar que prime el trabajo, el esfuerzo, la buena instrucción y el pleno desarrollo de la personalidad, implicando a las familias.

Hay que actuar sobre los Factores de Riesgo como la Obesidad «epidemia siglo XXI», un 23,5% de niños con sobrepeso de 3 a 5 años (estudio Fundación Thao, 38,000 niños en municipios españoles) tienen obesidad 7,3%, por lo que se exige actuar a estas edades. Entre 3 a 12 años un 8,3 con obesidad y un 27,15 sobrepeso. De de 10 a 12 años bajan las cifras de obesidad al 6,6% y 32,2% sobrepeso por las chicas.

En encuesta UAM en chicos sobrepeso el 32% y obesidad 10,2% en chicas 28,6 y 8,9%. Conductas relacionadas con la Salud como actividad física diferencias desde la infancia. Los hábitos relacionados con la salud

no solo dependen de condiciones individuales sino del entorno físico y social. Niños españoles con riesgo de pobreza 2,2M. Hay que mejorar las condiciones de vida, luchar contra desigualdades sociales los.

Quisiera finalizar distinguiendo 3 aspectos, que aúna nuestra profesión: 1º. el aspecto científico de la Medicina y como tal ciencia «*cognitio rerum per causas*», la causa eficiente produce y explica el efecto, «*aitia*» de los griegos o la *etiología*. Como se ha insistido desde la OMS, no basta con combatir las enfermedades, hay pues que *evitar los Factores de riesgo* que las desencadenan.

Según *Estudes2010* (Encuesta Nnal. Enseñanza Secundaria) nuestros adolescentes se inician en el hábito de fumar a los 13,3 años, un 15% fuma a diario. El 3% fuman a diario *Cannabis* y el 17% el último mes de 14 a 18 años, y en algunas veces hasta el 50%, correlacionándose en estas edades tempranas con la baja *del CI y con la esquizotipia*. El 5% ha consumido cocaína mas de una vez. El *binge drinking* atracón de alcohol el 21,85 de los chicos y el 17,2% de las chicas se han emborrachado el último mes. Ha disminuido el consumo de drogas pero ha aumentado el consumo de ansiolíticos y tranquilizantes. El estudio de la *Fundación Galatea* realizado en el 4º año de estudiantes de Medicina catalanes en un 47% sufren *distres con riesgo psicopatológico*, y consumo de tóxicos y ansiolíticos. (compensan el estrés el 24,3% como bebedores de riesgo, 56,8% moderados, el 55% consumen Cannabis, el 4,8 % cocaína, el 33,5 % usan Tranquilizantes. Poco fumadores 11,7%, el 70% no han fumado. Las actuales *diversiones juveniles con absoluta desinhibición*, diluidas en el grupo, botellón o drogas, como en las tumultuosas Macrofiestas.

2º. aspecto el *concienciarnos con nuestra profesión «la ciencia sin conciencia es la ruina del alma»*. La profesión indica una orientación vocacional, con cierta analogía semántica con la palabra profeta, el llamado en su mundo a lanzar un mensaje de salvación. Vivimos en un mundo donde aflora una nueva pobreza. Se habla mucho de crisis económica, pero tan peligrosa o mas es la crisis de valores y la desmoralización social. En una sociedad con un 55% de paro juvenil, surge la desmotivación y desintegración social. Hay voces violentas de enfrentamientos, «*mecanismos de voz*» (V. Perez Diaz) que confunden e inducen a una pasividad cívica o acciones violentas, y proteger de este «SIDA mental» (Louis Powels). Los *problemas económicos se arreglan con dinero, ¡los educativos y morales no!* Insistimos en la educación con el *fortalecimiento y compromiso de la familia, en la ética y perspectivas de la filosofía moral*. Hay pues que priorizar estrategias sistemáticas para garantizar escuelas

seguras, no violentas que promuevan alimentación saludable, actividad y ejercicio físico, prevención del consumo de drogas y accidentes, conductas saludables desde la comunidad escolar. Implicando a las familias en la promoción de la Salud.

Un 3er aspecto es el *compromiso* para apostar por esa educación en la *cultura* de la *austeridad y el esfuerzo*. No basta solo lo útil hace falta orientar hacia el bien moral, en el ámbito de la educación en los valores determinantes de la *salud individual y colectiva*, con equipos de trabajo en que los educados se sientan protagonistas y adquieran estos compromisos «*La Educación nos iguala, educar al país en austeridad y en el trabajo*» de las Cortes de Cádiz. Esta es la grandeza del compromiso pero según Churchill «*el precio de la grandeza es la responsabilidad*». Así se forja el modelo solidario de la identidad hispana: «*Mas otra España nace,/ la España del cincel y de la maza/con esa eterna juventud que se hace/ del pasado macizo de la raza» (A. Machado).*

BIBLIOGRAFÍA

Adolfo de Castro. Cádiz en la Guerra de la Independencia. Cuadro histórico. Cádiz Rev. Médica 1862.

Alcalá Galiano A. Recuerdos de un anciano Barcelona. Crítica 2009.

Alonso de Santos JL. Los conserjes de San Felipe (Cádiz 1812). Madrid. Cátedra 2012.

Angulo Egea M. Tertulia Patriótica de Cádiz. Bibl. de las Cortes de Cádiz. 2011.

Alvarez Barrientos J. Sociabilidad literaria. Tertulias y cafés siglo XVIII. CSIC 2002.

Alvarez de Miranda P. Palabras e ideas. el léxico de la ilustración temprana en España. RAE. 1992.

Alvarez Junco J et al. El nacimiento del periodismo político. La libertad de imprenta en las Cortes de Cádiz. Madrid APM. 2009.

Amalric JP. Domerge L. La España de la Ilustración. Ed. Crítica S.L. Barcelona 2001.

Angulo Egea M. La muerte de Murat y la muerte de Napoleon. Colec. Bicentenario Diputación 2010.

Aragón Espeso M. Cádiz, La Medicina y la Cirugía en la época de Trafalgar RAMC, Cádiz 2006.

Armillas V. La guerra de la Independencia. Estudios Fundac. Fdo. el Católico Zaragoza 2001.

Boto Arnau, Guillermo. «Los toros de la libertad» Quorum. Cádiz 2012.

Bravo Liñan F. La poesía en la prensa de Cádiz de las Cortes. Fund. Muni Cultura 2005.

Bru Manuel. La Prensa anticlerical en las Cortes de Cádiz. Antecedentes de un género desinformativo. Ed. Ciudad Nueva. 2012.

CABALLERO MESA F. La política andaluza en las cortes de Cádiz. Ed. Agora Málaga 2006.
CANTOS CASENAVE M. Entre la tertulia y la imprenta, la palabra encendida de una patriota andaluza. Frasquita Larrea. (1775-1778) en Castells I Cátedra. Madrid 2009.
CARRILLO JL. La Medicina en el siglo XVIII. Ed. Akal, Madrid 1992.
CASTELL OLIVAN I. Heroínas y patriotas mujeres de 1808. Madrid. Cátedra, 2004.
DUFOUR G. Les espagnols et Napoleon aix in Provence. Univ. de Provence 1984.
DURAN LOPEZ F. Crónicas de las Cortes de Semanario Patriótico Cádiz. Fund. Munic. Cultura 2003.
FERNANDEZ DIAZ J. La logia de Cádiz. Planeta 2010.
FERNANDEZ SEBASTIAN J. et al. Diccionario político y social s. XIX español Madrid. Alianza 2002.
FERRER DE LA RIBA DIEGO. Historia del R. Colegio de Cirugía de la Armada Cádiz. Col. Médico 1961.
FUENTES JF. et al. Historia del periodismo español. Madrid. Síntesis 1997.
GARCIA LEON JM. Las Cortes en la Isla de Leon. Quorum Editores. Cádiz 2009.
GIL NOVALES A. Diccionario del Trienio Liberal. Madrid. Ed. Museo Universa Madrid 1991.
GOMEZ GOMEZ J. El dialogo renacentista. Madrid Ed. laberinto 2000.
GONZALEZ TROYANO A. El Cádiz romántico. Fund. J. M. Lara. Sevilla 2004.
GRANJEL LUIS. La Medicina española del siglo XVIII. Univ. Salamanca 1978.
GUERRA GOMEZ MANUEL. «Masonería, religión y política». Ed. Sekotia. Madrid 2012.
GUTIERREZ FISAC J., RODRIGUEZ ARTALEJO F. ESPAÑA. La Obesidad Pandemia s. XXI. RANM 2012.
LAIN ENTRALGO P. Prologo Obras completas. Ramón Solis. Prensa Española Madrid 1972.
LOPE HANS J. La imagen de los franceses en el teatro español de propaganda en la guerra de la Independencia. BHS 1991.
LOZOYA MARQUES DE. Historia de España tomo V. Salvat Ed. Barcelona 1969.
MAESO J, GUTIERREZ CRUZ E. Historias de la Pepa, del derecho y al revés. Ed. Quorum Cádiz 2012.
MAESTROJUAN CATALAN J. Bibliografía de la Guerra de la Independencia. Hispania Nova 2002.
MEDINA ARJONA E. Noticias sobre Bailen. Elucidario 2007.
MENENDEZ PIDAL R. Historia de España. t XXI 5ª ed. Madrid 1999.
PEMAN JOSÉ MARIA. Cuando las Cortes de Cádiz. Obras Completas. Escelicer Madrid 1950.
PEREZ GALDOS B. Episodios Nacionales. Trafalgar Ed. Aguilar 1971.
RAMOS SANTANA A. et als. Prensa Gaditana Cádiz. Diputación 1987.
ROMERO FERRER A. et al. La literatura española en la Guerra de Independencia. E-excelence 2005.
SANCHEZ HITA B. La prensa en Cádiz en el siglo XVIII. Univ. Cádiz 2007.
SANCHEZ GARCIA R. Alcalá Galiano y el liberalismo español. Madrid Centro Estud. Constitucio. 2005.
SEOANE M. C. El primer lenguaje constitucional español. <Madrid <moneda y Crédito. 1968.

SOLIS LORENTE R. El Cádiz de las Cortes. La vida en la Ciudad 1810-13. Madrid Silex 2000.
VARGAS PONCE J. Sevicios de Cádiz. Imprenta Casa Misericordia. Cádiz 1818.
VAREZ BARRIENTOS J. et al. La república de las letras en la España del s XVIII. Madrid CSIF 1995.
ZAMAGNI S. Por una economía del bien común. Ed. Ciudad Nueva 2012.

II SESIÓN CIENTÍFICA

Día 5 de febrero de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

REGULACIÓN HOMEOSTÁTICA Y CIRCADIANA DEL CICLO VIGILIO-SUEÑO.

Importancia de la unidad tálamo-corteza cerebral en el inicio y la organización del sueño no-REM

HOMEOSTATIC AND CIRCADIAN REGULATION OF THE SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE

Importance of thalamus-cerebral cortex unit in the initiation and organization of non-REM sleep

Por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso-Suárez

Académico de Número

CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO EN LA ERA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK IN THE HUMAN PAPILOMA VIRUS ERA

Por el Ilmo. Sr. D. Antonio Cardesa García

Académico Correspondiente

REGULACIÓN HOMEOSTÁTICA Y CIRCADIANA DEL CICLO VIGILIO-SUEÑO[1].

Importancia de la unidad tálamo-corteza cerebral en el inicio y la organización del sueño no-REM

HOMEOSTATIC AND CIRCADIAN REGULATION OF THE SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE

Importance of thalamus-cerebral cortex unit in the initiation and organization of non-REM sleep

Por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso-Suárez

Académico de Número

Resumen

Los impulsos excitadores e inhibidores procedentes de las estructuras responsables de las diferentes fases del ciclo vigilia-sueño (CV-S) son esenciales en determinar la fase del ciclo que exprese el individuo; todo ello regido homeostáticamente y por el marcapasos circadiano. Sin embargo, es curioso que pocos autores incluyen a la unidad tálamo-corteza cerebral (UT-CC) en estos mecanismos, a pesar de que UT-CC contiene las estructuras imprescindibles para que tenga lugar el sueño no-REM (NREM). La actividad neuronal durante la vigilia produce metabolitos (las moléculas reguladoras del sueño) que al llegar a un nivel crítico provocan la iniciación del sueño NREM. Este proceso homeostático se inicia y tiene como actor destacado a las UT-CC, siendo esta unidad la principal responsable y estructura indispensable para el paso de la vigilia a sueño NREM. El proceso homeostático, unido a la regulación ejercida por el reloj circadiano, determinaría que la UT-CC, durante el sueño NREM, excite las estructuras subcorticales productoras de sueño e inhiba las estructuras responsables de la vigilia y que de esta forma el individuo caiga dormido. Durante el sueño NREM hay una reducción de las moléculas reguladoras del sueño, desde su concentración crítica hasta conseguir niveles basales; este proceso conlleva una reconstrucción de múltiples componentes celulares claves que preparan al organismo para la vigilia. Por otra parte, durante la vigilia

[1] Trabajo realizado con la Ayuda del Ministerio de Ciencia y Tecnología BFU 2009-06991.

aumentan el número de sinapsis en las redes tálamo-corticales, un proceso que es insostenible por el requerimiento de energía. Durante el proceso homeostático del sueño NREM se suprimen las nuevas sinapsis innecesarias y permanecen sólo las conexiones más robustas, reduciendo los requerimientos energéticos a aquellos necesarios para mantener los circuitos cruciales. Esta reducción de las sinapsis durante el sueño NREM aumenta la relación señal/ruido para las conexiones que permanecen, mejorando el rendimiento cognitivo, el aprendizaje y los procesos emocionales en la próxima vigilia.

Abstract

Excitatory and inhibitory inputs from the structures responsible for the different phases of the sleep-wake cycle (S-WC) are essential to determining the phase of the cycle expressed by the individual; all of these processes are homeostatically regulated and also governed by the circadian pacemaker. However, curiously, few authors have included the structure essential for non-REM (NREM) sleep occurrence among these mechanisms: the thalamus-cerebral cortex unit (T-CU). Neuronal activity during wakefulness produces metabolites (sleep regulatory molecules) that, upon reaching a critical level, mainly in the T-CU, initiate NREM sleep. Thus, the homeostatic process starts and has as a major roll at T-CU; therefore, the T-CU is a primary source and an essential structure for the passage from wakefulness to sleep. The homeostatic process, linked to the regulation exerted by the circadian clock, would control T-CU generation during NREM sleep of both sleep excitation in sleep-producing subcortical structures and inhibition of structures responsible for wakefulness, thus allowing the individual fall asleep. During NREM sleep, sleep regulatory molecules drop from the critical induction concentration for NREM sleep to basal levels, a process that involves a reconstruction of multiple key cellular components that prepare the body for wakefulness. On the other hand, during wakefulness, the number of synapses in the thalamo-cortical networks increases, this being an unsustainable process from the viewpoint of available energy. During NREM sleep homeostatic process unnecessary new synapses are deleted and only the most robust connections remain, reducing energy requirements to a level necessary to maintain critical circuits. This reduction of synapses during NREM sleep increases the signal-to-noise ratio for the remaining connections, improving cognitive performance, learning and emotion in the next wakefulness period.

INTRODUCCIÓN

He escrito muchas veces que el sueño es no sólo un fenómeno activo, necesario y periódico sino que es también un proceso variado y complejo. En el ciclo vigilia-sueño (CV-S), ciclo circadiano –próximo a las 24 horas-, hay acuerdo en considerar, en los humanos y en los mamíferos, tres fases: vigilia, sueño con movimientos oculares rápidos –Rapid Eyes Movements- (sueño REM) y sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño no-REM

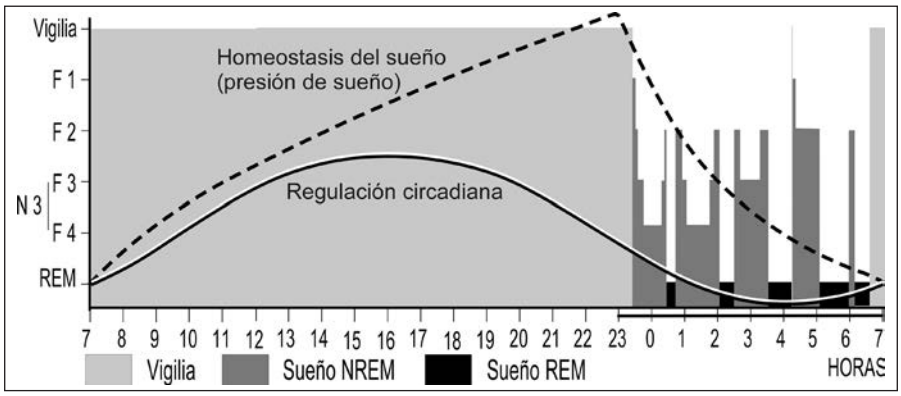


Fig. 1. Representación gráfica del ciclo vigilia-sueño las 24 horas en un individuo adulto joven. Este ciclo está regulado por un proceso homeostático o presión de sueño (proceso S de Achermann y Borbély, 2011) en línea interrumpida en la figura; y un proceso circadiano (proceso C de estos autores) en doble línea blanca y negra en la figura. Más explicación en el texto.

[NREM]). El paso de una fase a otra se hace de una forma secuencial. En el hombre la fase de sueño NREM se ha dividido tradicionalmente en cuatro fases. En ellas el electroencefalograma (EEG) activado, ondas de pequeño voltaje y alta frecuencia (ritmos gamma y beta) y tono muscular alto, de vigilia, va enlenteciéndose progresivamente (ritmo theta, husos de sueño, etc.) hasta hacerse de ondas lentas de gran voltaje (ritmo delta) en las fases 3 y 4, también llamadas sueño de ondas lentas, con disminución del tono muscular. Hoy las fases 3 y 4 se han unido en una fase denominada N 3. El sueño REM transcurre con EEG activado, con desaparición del tono muscular, atonía, ritmo theta en hipocampo acompañado de movimientos rápidos de los ojos y otros fenómenos fásicos (Fig. 1).

Hoy conocemos la mayor parte de las estructuras responsables de cada una de estas fases del CV-S que están anatómicamente conectadas entre sí, formando redes neuronales específicas. Las redes neuronales específicas de cada una de las fases del CV-S están a su vez interconectadas entre sí (Figs. 2 y 3). Estas interconexiones utilizan neurotransmisores que en un ejercicio de excitación-inhibición permiten la alternancia de las fases del ciclo (Reinoso-Suárez, 1993; Núñez et al., 1998; Reinoso-Suárez et al., 2001). Un dador de tiempo, situado en el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo, establece el ritmo circadiano que es adaptado a las 24 horas del día por reguladores externos, de los que los principales son: la luz que actúa sobre la retina que a través de células ganglionares fotosensitivas especializadas se conecta con este núcleo, y el ambiente que influye a tra-

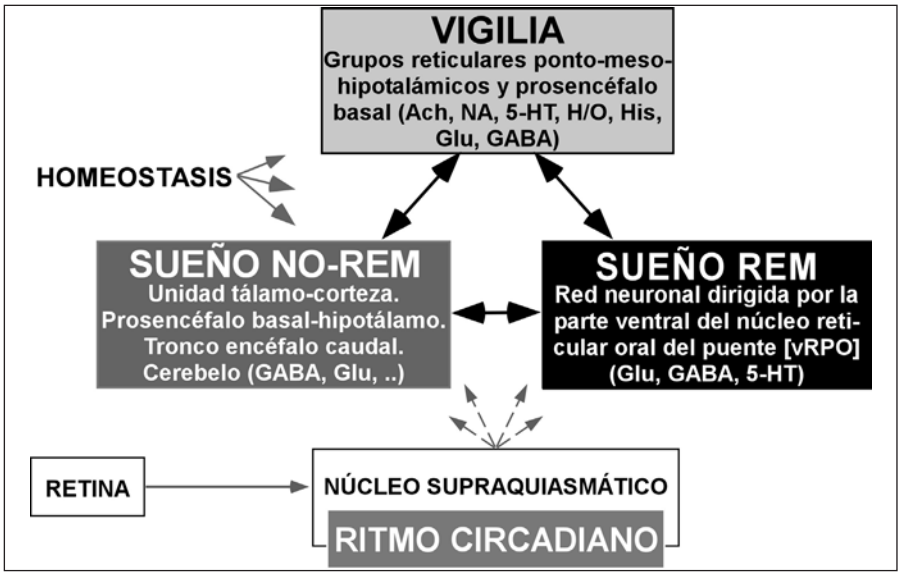


Fig. 2. Los estados del ciclo vigila-sueño y las características bioeléctricas que los definen, están sustentados por una amplia red neuronal, cuyas estructuras están conectadas entre sí; además todo ello está regido por el dador de tiempo circadiano, el núcleo supraquiasmatico, y regulado homeostaticamente. En los recuadros se indican para cada estado las estructuras fundamentales para su generación, así como los principales neurotransmisores que utilizan las neuronas de estas estructuras. Abreviaturas: Ach, acetilcolina; DA, dopamina; FR, formación reticular del tronco del encéfalo; Glu, glutamato; Hist, histamina; NA, noradrenalina; Ox/Hcrt, orexina/hipocretina; 5HT, serotonina. Modificada de Reinoso-Suárez et al., 2001.

vés de caminos más complejos (Fig. 2). El núcleo supraquiasmático está conectado por vías, muchas veces polisinápticas, con estructuras responsables de las fases del ciclo, para una eficaz regulación. En los últimos 20 años se ha concedido gran importancia a un factor de autorregulación del sueño lo que nos obliga a decir que en el hombre y la mayor parte de los mamíferos, el CV-S está regulado por el reloj circadiano y la homeostasis del sueño (Figs. 1 y 2) (Reinoso-Suárez et al., 2011).

REDES NEURONALES RESPONSABLES DE LAS DIFERENTES FASES DEL CV-S

Vigilia.

Las principales estructuras responsables de la vigilia se encuentran situadas en el tronco del encéfalo rostral y en el hipotálamo posterior-

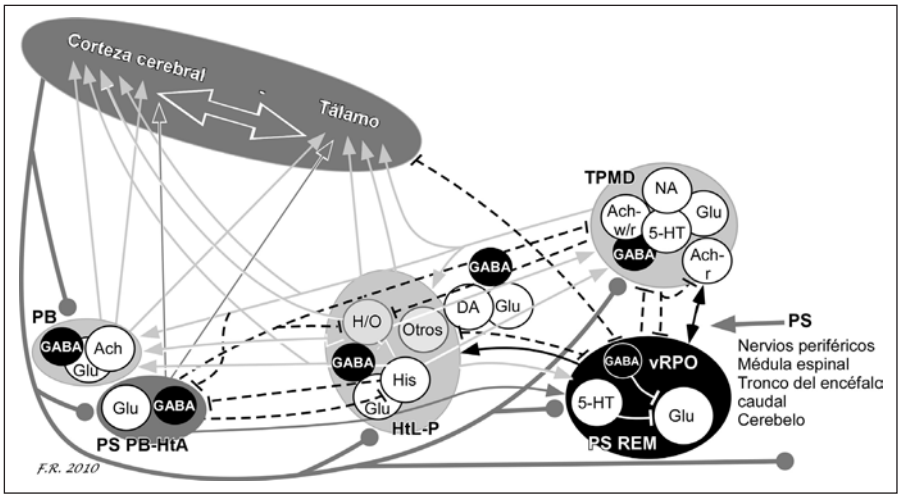


Fig. 3. Representación esquemática de la extensa red neuronal responsable de la organización de los estados del CV-S. Las líneas continuas, terminadas en puntas de flechas, suponen conexiones excitadoras; las líneas negras interrumpidas, terminadas en un segmento, suponen conexiones inhibidoras; y las líneas gruesas, terminadas en círculos, representan modulación de la UT-CC de las estructuras subcorticales productoras de sueño y vigilia. Abreviaturas: Ach-r, neuronas colinérgicas con mayores tasas de disparo durante el sueño REM; Ach-w/r, neuronas colinergicas con mayores tasas de disparo durante la vigilia que durante el sueño REM; HL-P, hipotálamo lateral posterior; PB, prosencéfalo basal; PS PB-HtA, complejo prosencéfalo basal-hipotálamo anterior promotor de sueño NREM; PS REM, promotor de sueño REM; TPMD, tegmento pontomesencefálico dorsal; vRPO, parte ventral del núcleo reticular oral del puente; resto como en figura 1. Colores como en figura 1.

lateral. Son grupos neuronales que utilizan principalmente un neurotransmisor, con frecuencia asociado a otro u otros, que proyectan, por lo general directamente, sobre la unidad tálamo-corteza cerebral, y cuyas neuronas descargan con más intensidad en el estado de vigilia (Reinoso-Suárez, 1997, 2011; Reinoso-Suárez et al., 2011). De estos grupos neuronales son importantes los situados en el tegmento ponto-mesencefálico dorsal que utilizan como neurotransmisores noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), acetilcolina (Ach), GABA, glutamato (Glu), grupos que utilizan dopamina (DA), GABA y Glu en el mesencéfalo e hipotálamo posterior-lateral y en esta última región, además, hipocretina/orexina (H/O), histamina (His) y otros neurotransmisores/neuromoduladores. Estos grupos tienen conexiones excitadoras entre sí, y bien directamente, o a través de un grupo de estructuras vigilantígenas situadas en el prosencéfalo basal, que utilizan como neurotransmisores Ach, GABA y Glu, se conectan con la unidad tálamo-corteza cerebral a la que excitan durante la vigilia. Para que se produzca la activación de la vigilia, con todos

los matices plásticos que la caracterizan, es necesaria la acción sinérgica de estos neurotransmisores en la unidad tálamo-corteza cerebral, unidad que a su vez regula todas estas estructuras y las estructuras responsables de las otras fases del CV-S (Hurley et al., 1991; Reinoso-Suárez et al., 1994, 2011; Jodo y Aston-Jones, 1997; An et al., 1998; Jodo et al., 1998; Öngür et al., 1998; Cavada et al., 2000; Miller y Cohen, 2001; Aston-Jones y Cohen, 2005; Lee y Dan, 2012) (Figs. 2 y 3). Así, durante la vigilia somos conscientes, es decir: sentimos, pensamos, queremos y obramos - con pleno conocimiento de lo que hacemos - y usamos plenamente nuestros sentidos y facultades.

Sueño NREM.

Las estructuras imprescindibles y necesarias en los primates, humanos y no humanos, y los felinos para que exista sueño NREM son el tálamo y la corteza cerebral (Reinoso-Suárez, 1999; De Andrés et al., 2011). Los animales atalámicos y decorticados carecen de los indicadores comportamentales y bioléctricos que definen el sueño NREM (Jouvet, 1962; Villablanca, 1972, 1974, 2004; Steriade et al., 1987; Reinoso-Suárez et al., 2011; De Andrés et al., 2011). Otras estructuras se han considerado importantes en la modulación de esta fase del CV-S: desde la descripciones de von Economo (1926), de pacientes con encefalitis letárgica que mostraban una insomnia prolongada tras lesión en el hipotálamo anterior, se ha concedido una importancia especial el complejo promotor de sueño: prosencéfalo basal-hipotálamo anterior (Hess, 1931; Nauta, 1946; Sterman y Clemente, 1962; Hernández-Peón, 1962; Madoz y Reinoso-Suárez, 1968; Reinoso-Suárez y De Andrés, 1976). También se les ha atribuido un papel modulador del sueño NREM al núcleo reticular caudal del puente, al núcleo solitario, a los núcleos profundos del cerebelo y a los impulsos sensitivos aferente al encéfalo; llama la atención la gran cantidad de estructuras y su gran entidad, como ocurre a la unidad tálamo-corteza cerebral, que forman la red neuronal responsable de la organización del sueño NREM (ver las revisiones de Reinoso-Suárez y De Andrés, 1976; Reinoso-Suárez et al., 2011; y De Andrés et al., 2011) (Figs. 2 y 3). Los principales neurotransmisores que usan estas estructuras son GABA y Glu a los que debemos añadir un gran cortejo de otros neurotransmisores/moduladores inhibidores y excitadores. Hoy opinamos que el sueño NREM contribuye a la conservación energética del cerebro y a la conso-

lidación de la memoria. A él corresponde el 75-80 % del sueño nocturno. Sus fases 3 y 4 (N3, el sueño NREM profundo) ocurren en las primeras 5 horas de la noche; es el llamado: sueño imprescindible, el más constante en duración en los dormidores largos y cortos; es el que primero se recupera después de la privación de sueño (Reinoso-Suárez, 1999).

Sueño REM.

Las estructuras que componen la red neuronal responsables de los indicadores del sueño REM (activación del EEG, movimientos oculares rápidos, atonía de musculatura esquelética, puntas ponto-geniculo-occipitales, ritmo theta, etc.) se encuentran en el tronco del encéfalo, principalmente en el tegmento del puente. Para su actuación armónica necesitan de un director de orquesta, estrechamente conectado bidireccionalmente con todas ellas, que está situado en la parte ventral del núcleo reticular oral del puente (vRPO) (Reinoso-Suárez et al., 1994; 2001; Garzón et al., 1998). Los principales neurotransmisores que actúan a nivel del vRPO son Glu, GABA, Ach y 5-HT (Rodrigo-Angulo et al., 2005; de la Roza y Reinoso-Suárez, 2009; Reinoso-Suárez et al., 2010). Hoy el sueño REM es considerado como el sueño en el que se producen los sueños más ricos en contenido y mejor estructurados, y parece tener una gran importancia en la consolidación de la memoria y el aprendizaje (Reinoso-Suárez, 1998). Llama la atención que el sueño REM tenga como estructura rectora, generadora y mantenedora el vRPO, situado en la parte ventral y rostral del tegmento del puente.

Organización del CV-S.

Nuestro grupo, como hemos señalado más arriba, desde hace casi 20 años ha defendido que los impulsos excitadores e inhibidores procedentes de las redes neuronales responsables de las diferentes fases del CV-S, todo ello regido por el marcapasos circadiano y por un proceso homeostático, son esenciales en determinar la fase del ciclo que exprese el individuo. Sin embargo, teniendo como base las descripciones de von Economo (1926), de pacientes con encefalitis letárgica que mostraban una insomnia prolongada tras lesión en el hipotálamo anterior, y pacientes que se mostraban adormecidos prolongadamente después de lesiones

en el hipotálamo posterior y mesencéfalo rostral, y apoyándose en la posterior descripción de conexiones inhibidoras entre las estructuras hipnogénicas del prosencéfalo basal-hipotálamo anterior y las vigilantígenas del hipotálamo posterior-lateral y tronco del encéfalo rostral, muchos autores han dejado reducida la transición de la vigilia al sueño a la alternancia de inhibición entre estos dos grupos de estructuras (Moruzzi, 1972; Reinoso-Suárez y de Andrés, 1976; Saper et al., 2005, 2010; Brown et al., 2011) (Fig. 3).

Para Saper et al. (2010) el modelo para explicar el cambio entre los estados de vigilia y de sueño NREM se centra en las interacciones inhibidoras recíprocas del núcleo preóptico ventrolateral (VLPO) con los sistemas promotores de vigilia en el hipotálamo posterior y tronco de encéfalo rostral. Es un fenómeno parecido a lo que hace un interruptor eléctrico que es capaz de pasar de una función a otra sólo con situar la palanca para la izquierda o para la derecha. Es llamativo que señalen que en el encéfalo son numerosas las neuronas de uno y otro lado del interruptor y que además unas y otras están influidas por conexiones de otras partes del sistema nervioso y en consecuencia aquí el paso no puede ser tan instantáneo pues depende de estas influencias. Parece ser que si las neuronas de un lado del circuito (VPLO para el sueño NREM y estructuras del hipotálamo posterior y tronco del encéfalo para la vigilia), por ejemplo, las del VPLO obtienen una pequeña ventaja de actividad sobre las neuronas vigilantígenas, inhiben a estas y se produce un colapso de la actividad de las neuronas vigilantígenas y en consecuencia un cambio de estado, de vigilia a sueño NREM. En este caso un pequeño aumento de la actividad excitadora en el núcleo VPLO supone que el individuo entre en sueño NREM. Ese aumento de actividad excitadora del VPLO puede atribuirse a la regulación homeostática del sueño por medio de la adenosina, que es un producto del metabolismo celular, y que actúa como un factor promotor de sueño. La adenosina parece activar receptores A2a de estructuras vecinas al VPLO, que a su vez excitan este núcleo lo que inclina el interruptor y ponen en marcha la generación de sueño NREM por la inhibición de las estructuras promotoras de vigilia. Para ello las neuronas del VPLO contienen los neurotransmisores inhibidores GABA y galanina, expresan la proteína Fos durante el sueño y muchas de ellas descargan más rápido durante el sueño NREM que durante la vigilia. Sin embargo admiten, que incluso las ratas con lesiones muy grandes del VLPO todavía duermen aproximadamente 50% de lo que los animales normales, lo que les hace suponer que el sistema promotor de sueño

NREM en el cerebro esté más ampliamente distribuido con la participación de otros componentes, que pueden contribuir a la inhibición de los sistemas de vigilia durante el sueño (Saper et al., 2010).

A mí son muchas las dudas que me suscita esta hipótesis. En primer lugar tres dudas conceptuales: 1) me parce muy simple y todo lo simple en el funcionamiento del sistema nervioso es atractivo, pero, difícilmente cierto; 2) el sueño vuelve a ser la consecuencia de una carencia de vigilia, el problema se resuelve con inhibir la vigilia; y 3) muy importante, no se tiene en cuenta a la estructura necesaria e imprescindible para que haya sueño NREM: la unidad tálamo-corteza cerebral, que se ha obviado en esta hipótesis. Además existen datos concretos objetivables: 1) el VPLO es un pequeño núcleo que se ha descrito en la rata y que no tiene representación en el gato ni en el hombre; 2) lesiones en el gato que producen la misma o mayor disminución de sueño durante un largo periodo de tiempo, que la lesión del VPLO en la rata, incluso en la región del hipotálamo anterior-prosencéfalo basal, respetarían una posible situación en el gato del VPLO; 3) son otras muchas las estructuras cuya lesión producen disminución de sueño y su estimulación aumento del mismo y sus unidades descargan más rápidamente durante el sueño; 4) sólo la ablación del tálamo y/o la corteza cerebral suprimen los indicadores bioeléctricos y comportamentales del sueño NREM (ver las revisiones: Reinoso-Suárez y de Andrés, 1976; de Andrés et al., 2011; Reinoso-Suárez et al., 2011). En este momento me veo obligado a responder a la pregunta: ¿Por qué dormimos? Es decir qué mecanismos hacen pasar del estado de vigilia al de sueño NREM.

¿POR QUÉ DORMIMOS?

El individuo normal sano suele pasar de vigilia a sueño a través de un proceso secuencial de diferentes fases de sueño NREM, cada vez más profundas (Fig. 1). Como hemos dicho al comienzo esta transición está regulada por un proceso circadiano y otro homeostático. Son dos procesos definidos por Achermann y Borbély (2011) que regulan el CV-S: un proceso C, que corresponde a la modulación circadiana, y un proceso S, que corresponde a la modulación homeostática (Fig. 1). Son dos procesos independientes, pero que interaccionan entre sí en la regulación del CV-S. El proceso C, señala que las tendencias que tienen los cambios en el sueño durante las 24 horas del día, en su mecanismo de acción se

apoya en el núcleo supraquiasmático como marcapasos, y tiene como función que las diferentes fases del sueño tengan lugar a aquella hora del día que es ecológicamente adecuada. El proceso S se acumula progresivamente en vigilia llegando hasta un umbral que determinaría la entrada en sueño. Durante el sueño el proceso S iría progresivamente desapareciendo. Su ausencia permitiría la entrada en vigilia.

¿Cómo interaccionan entre si estos dos procesos, homeostático y circadiano, en la regulación del CV-S?

En el hombre y la mayor parte de los mamíferos, el ciclo vigilia-sueño está regulado por el reloj circadiano y la homeostasis del sueño (Fig. 1). La homeostasis del sueño es especialmente manifiesta ante situaciones de vigilia prolongada de forma natural o experimentalmente. En estas condiciones se expresan dos mecanismos reguladores: la presión de sueño y el sueño de recuperación o rebote (De Andrés et al., 2011). El último se expresa en los casos de privación de sueño, por eso no me voy a ocupar aquí de él, ya que pretendo tratar de un CV-S normal de un ser humano adulto joven. Por tanto, como se representa en la figura 1, los humanos están despiertos en la mañana porque la presión del sueño es baja después de una noche de descanso. El individuo se mantiene despierto a través del día porque el aumento de la presión de sueño es contrarrestado por las crecientes señales promotoras de vigilia, impulsadas por el reloj circadiano, regulado por la luz y el ambiente (Mignot & Huguenard, 2009).

El sueño de cada red local, de cada columna cortical, suele iniciarse por cambios conducidos metabólicamente durante la vigilia debido a la producción de metabolitos: las llamadas "moléculas reguladoras del sueño", que aumentan proporcionalmente con la duración e intensidad de la vigilia. La acumulación de moléculas reguladoras del sueño hasta llegar a un nivel crítico estaría implicada en la iniciación del sueño. Entre las moléculas reguladoras del sueño mejor estudiadas están: adenosina, oxido nítrico, prostanglandina d2, factor de necrosis tumoral, interleuquina-1 y hormona liberadora de la hormona del crecimiento; estas moléculas, por tanto, están envueltas en el inicio, duración e intensidad del sueño NREM (revisado por Reinoso-Suárez y de la Roza, 2013). El sueño parece ser una propiedad fundamental de las redes neuronales y depende de la actividad previa en cada red. El sueño de las diferentes redes

individuales puede sincronizarse por medio de conexiones humorales y nerviosas y en consecuencia el sueño de todo el organismo sucede como una propiedad emergente de la interacción de redes individuales. Cada sustancia reguladora de sueño actúa, inhibiéndolas o excitándolas, en diferentes estructuras de las que participan en el ciclo vigilia-sueño. Con la actividad de cada red neuronal sucede una cascada de fenómenos que conduce a un "sueño" en cada red neuronal, que aparece antes o es más intenso dependiendo de la intensidad de la actividad de esa red en vigilia. El proceso puede terminar con un aumento de la actividad eléctrica, del flujo sanguíneo, de los niveles extracelulares de ATP y niveles extra e intracelulares (p. ej.) de adenosina, mientras conlleva una disminución del nivel intracelular de ATP. Cuando la red neuronal alcanza un estado final de "sueño" este proceso se revierte: disminución de la actividad eléctrica, del flujo sanguíneo, de los niveles extracelulares de ATP y niveles extra e intracelulares de adenosina, aumentando el nivel intracelular de ATP. La red y el animal está preparada/o para la vigilia (Krueger et al., 2008).

Durante el sueño hay una reducción de moléculas reguladoras del sueño, desde esa concentración crítica hasta conseguir niveles basales; ésta reducción, además, conlleva una reconstrucción de múltiples componentes celulares claves que preparan al organismo para la vigilia y que incluyen la restauración de macromoléculas y el mantenimiento y distribución de proteínas en las sinapsis centrales (Mackiewicz et al., 2007; Longordo et al., 2009; Reinoso-Suárez y de la Roza, 2013). Estos fenómenos moleculares que ocurren durante el sueño, en cada red neuronal tálamo-cortical, en cada columna cortical, y que son acompañados por fenómenos bioeléctricos y circulatorios en esa red neuronal, aparecen antes y son más intensos dependiendo de la intensidad de la actividad de esa red en vigilia. Es necesario, desde ahora, insistir que la homeostasis del sueño depende no sólo de la duración de la vigilia previa, sino también de su intensidad (Cirelli, 2009; Revisado por Reinoso-Suárez y de la Roza, 2013).

Un claro ejemplo es que la profundidad del sueño aumenta cuando la vigilia está asociada con aprendizaje; aumentando, también, la magnitud de las ondas delta del EEG, que expresa la mejor correlación de la homeostasis de sueño, es decir, de la presión del sueño (Borbély y Acherman, 2011). Igualmente hay un aumento de las ondas delta en la región de la unidad tálamo-corteza cerebral que ha tenido mayor actividad durante la vigilia; así, Huber et al. (2004), demuestran que las ondas delta en el sueño NREM, expresivas de la homeostasis del sueño, aumentan

localmente en las áreas corticales que se han activado durante el aprendizaje de un test que se ha realizado en la vigilia previa. Este aumento de actividad delta se correlaciona con la mejora demostrada, después del sueño, en la realización de la prueba. Este tipo de manifestación sólo puede darse en la unidad: tálamo-corteza cerebral.

LA UNIDAD TÁLAMO-CORTEZA CEREBRAL ES UN ACTOR IMPORTANTE EN LA ORGANIZACIÓN DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO

Todos los fenómenos de homeostasis descritos comienzan en y tienen una mucho mayor manifestación en la unidad tálamo-corteza cerebral, que, además, de representar el mayor volumen del encéfalo, especialmente en los humanos, sólo sus componentes poseen las estructuras imprescindibles y necesarias para que se exprese el sueño NREM. En consecuencia, la unidad tálamo-corteza cerebral es necesariamente un actor importante en la organización del sueño NREM. Por añadidura, esta unidad, tálamo-corteza, está recíprocamente conectada con las estructuras responsables de las manifestaciones y regulación de todas las fases del ciclo vigila-sueño (Reinoso-Suárez et al., 2011; de Andrés et al., 2011) (Fig. 3). Puede actuar sobre ellas valiéndose de procesos excitadores o inhibidores de estas conexiones, pudiéndolo hacer, también de forma complementaria, a través de las moléculas reguladoras del sueño.

Así, a la unidad tálamo-corteza dormida por los procesos homeostáticos en sueño NREM le queda inhibida su proyección de salida desde la capa V de la corteza cerebral (Steriade et al., 1993, Reinoso-Suárez et al., 20011), lo mismo que posiblemente también se inhiben las pirámides de las capas II y III, inhibición que puede ser lógicamente la causa de la ruptura dramática en la conectividad intracortical eficaz que ocurre durante el sueño NREM (Massimini et al., 2005). Esta inhibición de las conexiones subcorticales, hace que la capa V deje de inhibir a las estructuras promotoras de sueño del prosencéfalo basal, que, en consecuencia se excitan, e inhiben las estructuras vigilantígenas del prosencéfalo basal, hipotálamo posterior y tronco del encéfalo (Moruzzi, 1972; Reinoso-Suárez y de Andrés, 1976; Reinoso-Suárez et al., 2011); a su vez la proyección cortical desde la capa V deja de modular directamente (y en consecuencia inhibe) estas mismas estructuras productoras de vigilia del prosencéfalo basal, hipotálamo posterior y tronco del encéfalo rostral (Hurley et al., 1991; Reinoso-Suárez et al., 1994, 2011; Jodo y Aston-

Jones, 1997; An et al., 1998; Jodo et al., 1998; Öngür et al., 1998; Cavada et al., 2000; Clayton et al., 2004; Aston-Jones y Cohen, 2005) (Fig. 3). Esta inhibición directa e indirecta de las estructuras promotoras de vigilia colabora, como he señalado en párrafos anteriores, a profundizar el sueño NREM de la unidad tálamo-corteza cerebral. La acción de excitación de las estructuras subcorticales hipnogénicas e inhibición de las estructuras vigilantígenas también la realizan, complementariamente, las moléculas reguladoras del sueño; así la adenosina, la mejor estudiada, excita a través del receptor A2a las neuronas hipnogénicas del prosencéfalo basal, que excitadas inhiben, como hemos señalado, las estructuras vigilantígenas del hipotálamo posterior y tronco del encéfalo rostral. A su vez estas estructuras promotoras de vigilia, así como las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal, son directamente inhibidas por la adenosina al actuar sobre el receptor A1 (Carús-Cadavieco y de Andrés, 2012). Estos mecanismos homeostáticos se integran con los circadianos para establecer la secuencia de las distintas fases del CV-S, en la que colaboran muy eficazmente las conexiones recíprocas de las estructuras responsables de las distintas fases en ese juego de excitación-inhibición señalado con anterioridad.

Resumiendo, el sueño NREM comienza por un proceso homeostático en las columnas corticales o mejor en las unidades funcionales cortico-talámicas y en definitiva en la unidad tálamo-corteza cerebral y esta unidad es la que actuará por vía nerviosa o por medio de las moléculas reguladoras del sueño, sobre las otras estructuras que modulan este estado, de una forma esencial sobre las estructuras hipnogénicas del hipotálamo anterior-prosencéfalo basal, que tienen la posibilidad de asegurar el sueño NREM inhibiendo las estructuras productoras de vigilia que a su vez son inhibidas por las proyecciones corticales.

Naturalmente no podemos olvidar la participación en este proceso de los mecanismos circadianos. En la mañana son estos mecanismos circadianos unidos a la reducción de las moléculas reguladoras del sueño a niveles basales, junto con los mecanismos celulares y moleculares que han preparado al organismo para la vigilia, los que mantienen despierto al individuo (Mackiewicz et al., 2007; Longordo et al., 2009; Reinoso-Suárez y de la Roza, 2013). Son, también, estos mecanismos circadianos colaborando con la preparación que para la vigilia han tenido durante el sueño las estructuras del sistema nervioso, especialmente de la unidad tálamo corteza cerebral, los que dan lugar a la vigilia después de una noche de sueño. Efectivamente: han desaparecido las moléculas

de sueño que dejan de inhibir directa e indirectamente las estructuras vigilantígenas, y muy importante: la unidad tálamo-corteza cerebral ha dejado de dormir y ahora es excitada y despertada por las estructuras vigilantígenas del tronco de encéfalo rostral-hipotálamo posterior lateral y prosencéfalo basal.

Resumiré para terminar otros aspectos homeostáticos importantes del sueño. Durante la vigilia aumentan el número de sinapsis en las redes tálamo-corticales, un proceso que es insostenible por el requerimiento de energía. Durante el sueño se suprimen las nuevas sinapsis innecesarias y permanecen sólo las conexiones más robustas, reduciendo los requerimientos energéticos a aquellos necesarios para mantener los circuitos cruciales. Esta reducción de las sinapsis durante el sueño aumenta la relación señal/ruido para las conexiones que permanecen, mejorando el rendimiento en la próxima vigilia (Diekelmann y Born, 2010). Chauvette et al. (2012) suponen, comentando estos y otros recientes hallazgos, que en el sueño NREM media una regulación al alza de las respuestas de los potenciales excitadores postsinápticos. Unos y otros hechos fundamentan una nueva concepción de la homeostasis sináptica que Tononi y Cirelli propusieron en 2006 y sugieren que durante el sueño NREM se produce potenciación a largo plazo, que apoya la contribución de esta fase del sueño al procesamiento de la memoria. Proceso de consolidación de la memoria que es completado durante el sueño REM, ya que el aumento local en la actividad de genes relacionados con la plasticidad favorece la consolidación sináptica de la memoria (Reinoso-Suárez, 2003; Reinoso-Suárez y de la Roza, 2013).

A manera de un breve resumen. Los impulsos excitadores e inhibidores procedentes de las redes neuronales responsables de las diferentes fases del CV-S (Fig. 2), todo ello regido por el marcapasos circadiano y por un proceso homeostático, son esenciales en determinar la fase del ciclo que exprese el individuo. En el caso del sueño NREM, es el proceso homeostático que se inicia y tiene como actor destacado a la unidad tálamo-corteza cerebral, hace que sea esta unidad el principal responsable del paso de la vigilia a sueño. Unidad tálamo-corteza cerebral que es, por otra parte, la estructura indispensable para que se exprese el sueño NREM. En el individuo adulto joven sano y en condiciones normales, este proceso cuenta siempre con la colaboración de los mecanismos circadianos. Este sueño NREM aporta conservación energética del cerebro y la consolidación de la memoria.

BIBLIOGRAFÍA

ACHERMANN P, BORBÉLY AA. (2011) Sleep Homeostasis and Models of Sleep Regulation. En: Principles and Practice of Sleep Medicine, Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Editores) Elsevier-Saunders.

AN X, BANDLER R, PRICE JL. (1998) Prefrontal cortical connections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. J Comp Neurol 401:455–479.

ASTON-JONES G, COHEN JD. (2005) Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. J Comp Neurol 493:99–110.

BROWN RE, BASHEER R, MC KENNA JT, STRECKER RE, MC CARLEY RW. (2012) Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev. 92:1087–1187.

CARÚS-CADAVIECO M, DE ANDRÉS I. (2012) Adenosina y control homeostático del sueño. Acciones en estructuras diana de los circuitos de vigilia y sueño. Rev. Neurol 55: 413-420.

CAVADA C, COMPAÑY T, TEJEDOR J, CRUZ-RIZZOLO RJ, REINOSO-SUÁREZ F. (2000) The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. Cerebral Cortex 10:220-242.

CHAUVETTE S, E SEIGNEUR J, TIMOFEEV I. (2012) Sleep Oscillations in the Thalamocortical System Induce Long-Term Neuronal Plasticity. Neuron 75:1105–1113.

CIRELLI C. (2009) The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. Nat Rev Neurosci. 10:549-560.

CLAYTON EC., RAJKOWSKI J, COHEN JD, ASTON-JONES G. (2004) Phasic Activation of Monkey Locus Ceruleus Neurons by Simple Decisions in a Forced-Choice Task. J Neurosci 24:9914-9920.

DE ANDRÉS I, GARZÓN M and REINOSO-SUÁREZ F. (2011) Functional anatomy of non-REM sleep. Front Neur 2:70. doi: 10.3389/fneur.2011.00070.

DE LA ROZA C, REINOSO-SUÁREZ F. (2009) Ultrastructural characterization of relationship between serotonergic and GABAergic structures in the ventral part of the oral pontine reticular nucleus. Neuroscience 164:1180-1190.

DIEKELMANN S, BORN J. (2010) The memory function of sleep. Nat Rev Neurosci 11:114-126.

GARZÓN M, DE ANDRÉS I, REINOSO-SUÁREZ F. (1998) Sleep patterns after carbachol delivery in the ventral oral pontine tegmentum of the cat. Neuroscience 83:1137-1144.

HERNNDEZ-PEÓN R. (1962) Sleep induced by localized electrical or chemical stimulation of the forebrain. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 14:423–424.

HESS WR (1931) Le sommeil. C R Soc Biol, Paris 107:1333–1360.

HURLEY KM, Herbert H, Moga MM, Saper CB (1991) Efferent Projections of the Infralimbic Cortex of the Rat. J Comp Neurol 308:249–276.

JODO E, ASTON-JONES G. (1997) Activation of locus coeruleus by prefrontal cortex is mediated by excitatory amino acid inputs. Brain Research 768:327–332

JODO E, CHIANG C, ASTON-JONES G. (1998) Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons. Neuroscience 83:63-79.

Jouvet M. (1962) Research on the neural structures and responsible mechanisms in different phases of physiological sleep. Arch Ital Biol 100:125–206.

Krueger JM., Rector DM., Roy S, Van Dongen HP, Belenky B, Panksepp J. (2008) Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. Nat Rev Neurosci 9:910–919.

Lee SH, Dan Y. (2012) Neuromodulation of brain states. Neuron 76:209-222.

Longordo F, Kopp C, Lüthi A. (1009) Consequences of sleep deprivation on neurotransmitter receptor expression and function. Eur J Neurosci 29:1810-9.

Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. (2006) A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature 441:589-594.

Madoz P, Reinoso-Surez F. (1968) Influence of lesions in preoptic region on the states of sleep and wakefulness. Proc XXIV Int Cong Physio Sci 7:276.

Mackiewicz M, Shockley KR, Romer MA, Galante RJ, Zimmerman JE, Naidoo N, et al. (2007) Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. Physiol Genomics 31:441-57.

Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. (2005) Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. Science 309:2228-2232.

Mignot E, Huguenard JR. (2009) Resting our cortices by going DOWN to sleep. Neuron 63:719-721.

Miller EK, Cohen JD. (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu Rev Neurosci 24:167–202.

Moruzzi G. (1972) The sleep-waking cycle. Ergeb Physiol 64:1–165

Nauta WJH. (1946) Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. J Neurophysiol 9:285–316.

Núñez A, Buño W, Reinoso-Suárez F. (1998) Neurotransmitter actions on oral pontine tegmental neurons of the rat: an in vitro study. Brain Res 804: 144-148.

Öngür D, An X, Price JL. (1998) Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. J Comp Neurol 401:480–505.

Reinoso-Suárez F. (1993) Algunas consideraciones sobre la anatomía del sueño. An Anat 39:165-181.

Reinoso-Suárez F. (1997) Neurobiología del despertar y la vigilia. An R Acad Nac Med (Madr) 114: 249-265.

Reinoso-Suárez F. (1999) Neurobiología del sueño de ondas lentas. An R Acad Nac Med (Madr) 116: 209-226,.

Reinoso-Suárez F. (2003) Sueño, aprendizaje y memoria. An R Acad Nac Med (Madr) 120:469-86.

Reinoso-Suárez F. (2011) La unidad anatomofuncional "tálamo-corteza cerebral" en el estado de vigilia. An R Acad Nac Med (Madr) 128: 285-300.

Reinoso-Suárez F, de Andrés I. (1976) Brain structures and sleep. Trab Inst Cajal Invest Biol 68:39-68.

Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo M, Garzón M. (2001) Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. Sleep Medicine Reviews 5: 63-78.

Reinoso-Suárez F, de la Roza C, Rodrigo-Angulo ML, de Andrés I, Núñez A, Garzón M. (2010) GABAergic mechanisms in the ventral oral pontine

tegmentum –the REM sleep induction site- in the modulation of sleep-wake states. In: GABA and Sleep, JM. Monti, SR. Pandi-Perumal and H. Möhler eds. Springer, Basel. Pp. 233-252.

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, de la Roza C. (2013) Funciones del sueño (en prensa).

Rodrigo-Angulo ML, Rodríguez-Veiga E, Reinoso-Suárez F. (2005) A quantitative study of the brainstem cholinergic projections to the ventral part of the oral pontine reticular nucleus (REM sleep induction site) in the cat. Exp. Brain Res 160:334-343.

Saper CB, Scammell TE, Lu, J. (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 437: 1257-1263.

Steriade M, Nuiiez A, Amzica F. (1993) A Novel Slow (<I Hz) Oscillation of Neocortical Neurons in viva: Depolarizing and Hyperpolarizing Components. J. Neurosci 73:3252-3285.

Steriade M, Domigh L, Oakson G, Deschenes M. (1987) The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle ritmicity. J Neurophysiol 57:260–273.

Tononi G, Cirelli C. (2006) Sleep function and synaptic homeostasis. Sleep Med. Rev. 10:49-62.

Villablanca JR. (1972) Permanent reduction in sleep after removal of cerebral cortex and striatum in cats. Brain Res 36:463–468 855.

Villablanca JR. (1974) Role of the thalamus in sleep control: sleep-wakefulness studies in chronic diencephalic and athalamic cats. In: Petre-Quadens O, Schlag J. (eds) Basic sleep mechanisms. Academic, New York, pp 51–81.

Villablanca JR. (2004) Counterpointing the functional role of the forebrain and of the brainstem in the control of the sleep-waking system. J. Sleep Res 13:179–208.

von Economo C. (1926) Die Pathologie des Schlafes. In: von Bethe A, von Bergman G, Embden G, Ellinger A. (eds) Handbuch des normalen und pathologischen Physiologie. Springer, Berlin, pp 591–610.

INTERVENCIONES

Prof. Blázquez Fernández

Quiero expresarle mi felicitación por su excelente conferencia sobre un tema considerado de gran interés. Como usted ha manifestado existen múltiples factores de regulación homeostática y circadiana del ciclo vigilia-sueño. Entre ellas podría estar la melatonina, una hormona de la glándula pineal con un ciclo circadiano en el que los valores más elevados se manifiestan durante la noche o como consecuencia del efecto de la obscuridad. Asimismo esta glándula experimenta cambios importantes

con la edad que pueden comprometer su función. Por todo ello siento curiosidad por conocer si la melatonina, al igual que otras moléculas que ha citado, está implicada en el ciclo vigilia-sueño. Y en el caso que así fuera, si las alteraciones de la glándula pineal observadas con la edad pueden contribuir a las modificaciones del ciclo vigilia-sueño que ocurren en este período de la vida.

Prof. Seoane Prado

¿Cómo correlaciona el parámetro cualitativo de "presión de sueño" con la concentración cuantitativa de adenosina y otras moléculas en sangre responsables de ese efecto?

Prof. Piédrola Angulo

Debo en primer lugar felicitar al Prof. Reinoso por su muy interesante y documentada conferencia, y sólo desearía hacerle una pregunta aclaratoria para mí, tan lejano en mi especialidad al tema de la misma. Existe después del almuerzo un aumento del sueño postprandial, que no he visto reflejado en las curvas que nos ha presentado. ¿Podría aclararme este punto, en clara referencia a la existencia de la famosa "siesta", que ha sido reconocida como de sana actividad por todos los autores?

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. Blázquez Fernández

Muchas gracias Prof. Blázquez por sus siempre cariñosas palabras. Efectivamente la melatonina interviene en la organización del ciclo vigilia sueño. No la hemos visto en mis proyecciones porque no es componente de ninguna de las redes neuronales responsables de las diferentes fases del CV-S. Es en realidad uno de los elementos que intervienen en la regulación circadiana del ciclo a través de la luz, que he mencionado al principio de mi conferencia. Por eso la melatonina, además de ser un magnífico antioxidante, es utilizada para ajustar el CV-S como ocurre en

el caso de viaje trans-oceánicos en avión o en las personas cuyo horario diario de trabajo cambia o, bien, para ayudar a las personas ciegas a establecer un ciclo de día y de noche. Como Vd. ha señalado, también se ha utilizado para mejorar el sueño en ancianos, al considerar su deterioro en esta edad a la frecuente alteración de de la glándula pineal. Hoy el problema del sueño en el anciano es un tema de gran actualidad, puede alterarse por la concurrencia de otras patologías, por la afectación en el anciano de los componentes de las redes neuronales que sustentan el CV-S o de algunos de los neurotransmisores o neuromoduladores que utilizan estas redes. Sin embargo, la principal solución del problema del sueño en el anciano, sin una significativa patología, es procurar que tenga una verdadera higiene del sueño, es decir un sueño organizado, despierto y ocupado durante el día, con una actividad física y mental adecuada, realizada con ilusión, durmiendo sólo y siempre a sus horas, lo que conduce a un sueño eficaz en la noche que garantiza una vida de calidad.

Al Prof. Seoane Prado

Muchas gracias Prof. Seoane por sus siempre puntuales preguntas. La presión de sueño no es un parámetro cualitativo, lo es cuantitativo, puede medirse y las curvas que he presentado están trazadas con estas medidas. Las moléculas del sueño, los metabolitos, que ocupan el espacio intersticial del sistema nervioso, son unos elementos fundamentales en aumentar la presión de sueño y acaban desencadenando el sueño. Durante el sueño se produce una eliminación de metabolitos, se limpia el espacio intersticial de basura, desde esa concentración crítica que ha desencadenado el sueño hasta conseguir niveles basales. Para algunos, la función reparadora del sueño puede ser una consecuencia de la eliminación eficaz de los residuos, potencialmente neurotóxicos, que se han acumulado en el sistema nervioso central despierto.

Al Prof. Piédrola Angulo

Muchas gracias Prof. Piédrola por sus afectuosas palabras. Efectivamente la denostada "siesta" de nuestra Andalucía cobra prestigio en el mundo científico y empresarial. A mí me impresionó, durante mi estancia en el Max Planck Institut für Hirnforschung en Göttingen (1951-

1952), que el subdirector del Departamento de Neurofisiología, una de las cabezas mejor organizadas que he conocido en mi vida, durmiera todos los días 30 a 45 minutos después de la frugal comida del mediodía. Él debía conocer ya las virtudes de la siesta. Hoy hay numerosas publicaciones que demuestran estas virtudes: se consolida la memoria, se potencia la vigilancia y se mantiene el rendimiento durante la tarde en niveles óptimos, así como las razones científicas que las sustentan. En mi intervención del próximo año le prometo traerle unas "curvas" que sustenten estas afirmaciones.

CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO EN LA ERA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK IN THE HUMAN PAPILOMA VIRUS ERA

Por el Ilmo. Sr. D. Antonio Cardesa García

Académico Correspondiente

En memoria de mi entrañable amigo
y compañero Profesor Julián Sanz Esponera

Resumen

Avances de la última década en las causas del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), implicando a genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH), han llevado a una subdivisión del CECC convencional en dos grupos pronósticos: 1 - queratinizante, propio de pacientes de edad avanzada, fumadores y bebedores, TP53 mutado y / o p53-positivo, VPH16-negativo, mostrando evolución agresiva; 2 - no queratinizante, apareciendo en pacientes jóvenes, entre 40 y 60 años, nada o poco fumadores y bebedores, HPV16-positivo, p16-positivo y p53 negativo, asociado a mejor pronóstico.

Abstract

Advances in the bio-pathology of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) over the last decade, emphasizing the role of human papilloma virus (HPV) high-risk genotypes, has led to a new subdivision of conventional HNSCC in two prognostic groups: 1 - keratinizing, mainly occurring in old men, heavy smokers and drinkers, TP53 mutated and/or p53-positive, HPV16-negative, associated with an aggressive course; 2 - non-keratinizing, occurring in younger men between 40 and 60 years, non-or-low smoking and drinking exposure, HPV16- positive, p16-positive, and p53- negative, associated with improved prognosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) es una de las neoplasias más frecuentes. Más del 90% de estos tumores son carcinomas de células escamosas, representando el 5-10% de todos los nuevos casos de cáncer en Europa y en EE.UU. (1). Durante el siglo XX, el conjunto de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (CECC) ha sido considerado clínicamente como un grupo bastante uniforme, en el que las variaciones geográficas en su incidencia y localización anatómica han sido mayoritariamente atribuidas a diferencias demográficas en los hábitos de fumar o masticar tabaco, así como al consumo de alcohol (2, 3). Con el advenimiento del siglo XXI esta visión ha cambiado, debido al refinamiento de la genética molecular que ha permitido reconocer nuevos subtipos de CECC los cuales difieren no sólo en etiología, sino también en patogénesis, pronóstico y tratamiento (4, 5, 6). En esta presentación revisamos los avances más destacados en la patología de la CECC en los comienzos de este siglo, destacando la importancia creciente de la detección de los genotipos de alto riesgo del VPH.

Hasta 10 tipos histológicos de CECC han sido reconocidos por la OMS en 2005 (3), agrupándose el 90% de ellos dentro de la categoría de CECC convencional. Aunque la localización anatómica, la extensión y profundidad de la invasión influyen en el pronóstico del CECC, su valor predictivo resulta bastante limitado. También es limitado el valor pronóstico de la clasificación del CECC convencional en subtipos bien, moderado y mal diferenciados (3). Sin embargo, muy poco después de la publicación del libro OMS sobre CCC en 2005 (3), se ha impuesto una nueva clasificación del CECC convencional. Basándose en la combinación de epidemiología, histología, inmunohistoquímica y genética molecular, dos variedades tumorales con implicaciones pronósticas y terapéuticas han sido delineadas.

1 - CECC QUERATINIZANTE, P53-POSITIVO, VPH16-NEGATIVO, EN FUMADORES Y EN BEBEDORES:

El paradigma de paciente con este tipo de CECC es un varón de más de 60 años de edad, fumador de cigarrillos y bebedor de alcohol durante muchos años (7). Histológicamente muestran nidos de células epiteliales escamosas con formación variable de “perlas” córneas y crecimiento

invasivo con digitaciones finas e irregulares (8). Aunque la queratinización predomina en tumores bien o moderadamente diferenciados, esta peculiaridad no es un criterio pronóstico válido, ya que la mayoría de los CECC que muestran queratinización son moderadamente diferenciados. La clasificación por el tipo de invasión, expansivo o infiltrante, tiene valor pronóstico más discriminativo. El tipo de crecimiento expansivo está representado por nidos tumorales grandes, con márgenes bien definidos, que desplazan a las estructuras vecinas, asociándose con un pronóstico favorable. Por el contrario, el crecimiento infiltrante se caracteriza por nidos tumorales dispersos, compuestos por pequeños cordones o células individuales, que dan lugar a márgenes mal definidos, asociándose con una evolución más agresiva (8). El CECC queratinizante muestra predominantemente un tipo de crecimiento infiltrante, aunque una mezcla expansiva-infiltrante también puede ser vista. Estos tumores son propensos a metastatizar a los ganglios linfáticos regionales. Una evaluación preoperatoria precisa del estadio clínico de los ganglios linfáticos puede mejorarse significativamente mediante estudios de "microarrays" de cDNA, lo que conduce a un notable incremento en el porcentaje de pacientes que reciben el tratamiento apropiado (9).

Común a todos los CECC queratinizantes es el efecto de "cancerización de campo" que puede causar de manera sincrónica y metacrónica un segundo carcinoma. El concepto moderno de "cancerización de campo" implica que células epiteliales basales genéticamente modificadas inician una fase de crecimiento horizontal, a lo largo de las capas basales y parabasales, formando primero un "foco", ampliado posteriormente a un "campo" que finalmente progresa a carcinoma (10) . Entre los mecanismos implicados en la patogénesis y progresión del CECC queratinizante, aquellos que regulan la transición de la ciclo celular de G1 a la fase S se han estudiado con más detalle, mostrando especial relevancia las alteraciones de p53, p16, ciclina D1 y CDK4.mientras que las alteraciones de la expresión del gen del retinoblastoma (Rb) parece ser un evento poco frecuente (11). Mutaciones genéticas de TP53 se han descrito hasta en un 50% de CECC (12) y sobreexpresión de p53 en aproximadamente el 65% (13). Dichas mutaciones, que se encuentran principalmente en los exones 5-9 y las transversiones en los codones 157, 173 y 273, se consideran características de la exposición al humo de tabaco. El tipo de mutaciones de TP53 en carcinoma de laríngе parece ser más similar al carcinoma de pulmón que a otros CECC (14). Entre 13 carcinomas de laringe con mutaciones de TP53 se observaron 6 con de cambio de sentido, 1 sin

sentido y 6 con desplazamiento del marco "frameshift". Transversiones G a T predominaron entre las mutaciones "non-frameshift" (15).

La inactivación del gen CDKN2A en el CECC queratinizante es una alteración importante, por desregular de la actividad catalítica del complejo CDK4/ciclina D1 que induce la progresión del ciclo celular. Alteraciones genéticas de CDKN2A se han encontrado en el 57% de los carcinomas de laringe (16, 17). De ellos, 27% eran mutaciones, 23% deleciones homocigóticas y 7% hypermethylations. CDKN2A codifica dos transcripciones p14ARF y p16INK4a. La pérdida de heterozigosidad en el locus 9p21-23, donde está localizado el gen CDKN2A, se correlaciona estrechamente con sobre-expresión de ciclina D1 en fases avanzadas de CECC (16). Amplificación de ciclina D1 se encontró en 37% tumores y sobre-expresión en 35%. Esta asociación fue especialmente relevante en estadios avanzados, en los que la amplificación del gen y sobre-expresión de mRNA se produjo en el 60% de los casos (18). Sobre-expresión de CDK4, el socio principal de la ciclina D1 en la fase G1 del ciclo celular, se ha observado en el 70% de los carcinomas de laringe. Todos menos uno de los tumores que expresaban altos niveles de ciclina D1 también sobre-expresaban CDK4. La sobre-expresión ocurrió a nivel transcripcional, sin amplificación génica (19). La cooperación entre todos estos productos génicos parece ser importante no sólo para la progresión, sino también para la terapia del CECC. La asociación de la amplificación de ciclina D1 y de mutaciones de TP53 se ha correlacionado con resistencia al tratamiento con cisplatino (20).

2 - CECC NO QUERATINIZANTE, VPH16-POSITIVO, P53-NEGATIVO, EN NO FUMADORES DE TABACO Y NO BEBEDORES DE ALCOHOL:

El CECC no queratinizante VPH-positivo es un subgrupo de cáncer cada vez más reconocido caracterizado por un perfil clínico, histológico y biológico diferente (4). El paradigma de paciente con este tumor es un hombre relativamente joven, entre los 40 y 60 años, poco o nada fumador de tabaco o bebedor de alcohol (21, 22). El prerrequisito microscópico de este tipo de tumor son las islas de epitelio escamoso con ausencia de queratinización y márgenes de crecimiento expansivo. Típicamente hay falta de maduración en las células escamosas con moderada atipia, proporcionando aspecto basalioide. El tumor es generalmente moderadamente o pobremente diferenciado, siendo en este último caso difícil de reconocer

como CE. Cierto grado de queratinización puede ser encontrado ocasionalmente, causando solapamiento microscópico con el subtipo queratinizante (23). El CECC no queratinizante invade el tejido subyacente de modo expansivo, con contornos lisos y lobulados bien delineados, aunque pequeños nidos o hebras de infiltración de irregulares pueden ser vistos. Su asociación con displasia del epitelio escamoso se ha observado en las criptas de las amígdalas palatinas, donde normalmente se encuentra el epitelio escamoso amigdalar especializado. La extensión de los cambios displásicos al epitelio de superficie es muy rara, estando siempre acompañada de nidos tumorales en las criptas, no observándose efecto de cancerización de campo (24). La metástasis de este tumor a los ganglios linfáticos regionales puede mostrar una degeneración quística bastante conspicua (25).

El CECC no querarinizante VPH-positivo se localiza principalmente en la orofaringe donde el VPH16 se detecta en el 70% de los tumores (4, 26). En el tracto nasosinusal se ha encontrado VPH16 en el 20% de los CE (27, 28). Con mucha menos frecuencia se detecta VPH16 en carcinomas de otros territorios como laringe (29), hipofaringe (30) y nasofaringe (31). Otros tipos menos comunes de VPH de alto riesgo pueden ser ocasionalmente detectados en estos tumores (28, 29, 30). Aunque el mejor método para la detección del VPH sigue siendo controvertido, una estrategia inicialmente aceptada ha sido el uso de PCR con cebadores SPF-10 (28). Subsecuentemente, la combinación de inmunohistoquímica para detección de p16 seguida de hibridación in situ (ISH) de VPH de alto riesgo se ha impuesto sobre los métodos basados en la PCR (4). No obstante, la sola determinación inmunohistoquímica de p16 ha sido defendida como prueba de gran utilidad para predecir resultados en pacientes con CECC (32), siendo una inmunotinción fuerte y difusa de p16 un marcador subrogado altamente sensible para la identificación de tumores VPH-positivos. Un nuevo método de detección de mRNA E6/E7 de VPH de alto riesgo por hibridación in situ, se correlaciona con la expresión de p16 y con el pronóstico en pacientes con carcinoma de la orofaringe (33). En la tumorigénesis por VPH, p16 actúa como una proteína supresora tumoral que inhibe la CDK4, impidiendo a su vez, la transición del ciclo celular de G1 a la fase S (34). En CE con VPH biológicamente activo, la inactivación de la proteína Rb por la proteína E7 del virus conduce a sobre-expresión de p16 porque dicha proteina Rb normalmente reprime la transcripción de p16. El CECC VPH-positivo también expresa la oncoproteína E6 que se une y degrada la proteína p53 salvaje. A diferencia de

los carcinomas de cuello uterino, donde la infección por VPH y las mutaciones de p53 son eventos mutuamente excluyentes, la infección por VPH y las mutaciones de TP53 a veces se presentan juntos en el CECC (35), pero mutaciones genéticas "disruptivas" de TP53 no se encuentran en CECC VPH-positivos (36).

El comportamiento clínico de CECC VPH-positivos se asocia con un mejor pronóstico (5, 27, 37, 38). Los mecanismos subyacentes a este resultado favorable pueden incluir los efectos combinados de la vigilancia inmune a antígenos tumorales específicos virales, una respuesta apoptótica intacta a la radiación, y la ausencia de alteraciones genéticas generalizadas asociadas con fumar tabaco (4, 39, 40). Como factores epidemiológicos de estos tumores destacan las prácticas sexuales, la más relevante de ellas es el número de parejas sexuales, antecedentes de sexo oral-genital y de sexo oral-anal (22, 41). El consumo de marihuana ha sido recientemente identificado como un cierto factor de riesgo independiente para el CECC VPH+ (42). El humo de la marihuana modificaría la respuesta inmune antitumoral, toda vez que los canabinoides se unen al receptor CB2 humano que se expresa en el tejido amigdalar.

Pacientes infectados por VIH tienen una mayor incidencia de CECC que los no pacientes infectados por VIH, los tumores asociados al VPH del primer grupo surgen de sitios similares a los de los pacientes no infectados por VIH, tales como orofaringe y tracto nasosinusal (43). En la población infectada por VIH la incidencia de carcinoma laríngeo está altamente asociada con el abuso de alcohol y el tabaquismo (44).

BIBLIOGRAFÍA

1 – Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden. Globocan: 2000, Int. J. Cancer 2001; 94:153.
2 – Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1988; 48:3282.
3 – Barnes L, Tse LLY, Hunt JL, et al. Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea: Introduction. In Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D eds. WHO classification head and neck tumours. Lyon: IARC, 2005; 111.
4 – Westra WH. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. Head Neck Pathol 2009, 3:78.
5 – Ang KK, Harris J, Wheeler R., et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010; 363:24.
6 – French CA, Kutok JL, Faquin WC. et al. Midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement. J. Clin Oncol 2004; 22: 4135.

7 – Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. An emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? Cancer 2007; 110:1429.
8 – Cardesa A, Gale N, Nadal A, Zidar N. Squamous cell carcinoma. In Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D eds. WHO classification head and neck tumours. Lyon: IARC, 2005;118.
9 – Roepman P, Wessels LFA, Ketelarij N, et al. An expression profile for diagnosis of lymph node metastases from primary head and neck squamous cell carcinomas. Nature Gen. 2005; 37:182.
10 – Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, RH. Brakenhoff. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. Cancer Res. 2003; 63:1727.
11 – Nadal A, Cardesa A. Molecular biology of laryngeal squamous cell carcinoma. Virchows Arch. 2003; 442:1.
12 – Brennan JA, Mao L, Hruban H. et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J. Med 1995; 332:429.
13 – Nadal A, Campo E, Pinto J, et al. p.53 expression in normal, dysplastic, and neoplastic laryngeal epithelium. Absence of a correlation with prognostic factors. J. Pathol. 1995; 175:181.
14 – Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M. et al. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage an p.53 mutations in smoking-associated cancers. Oncogene 2002; 21:7435.
15 – Nadal A, Jares P, Cazorla M, Fernandez PL, et al. p.21 Waf1/Cip1 expression is associated with cell differentiation but not with p.53 mutations in squamous cell carcinomas of the larynx. J. Pathol 1997; 183:156.
16 – Jares P, Fernandez PL, Nadal A, et al. p.16$^{MTS1/CDK4I}$ mutations and concomitant loss of heterozygosity at 9 p.21-23 are frequent events in squamous cell carcinomas of the larynx. Oncogene 1997; 15:1445.
17 – Jares P, Nadal A, Fernández PL, et al. Disregulation of p16 $^{MTS1/CDK41}$protein and mRNA expression is associated with gene alterations in squamous cell carcinoma of the larynx. Int. J. Cancer 1999; 81:705.
18 – Jares P, Fernández PL, Campo E, et al. PRAD-I/Cyclin D1 gene amplification correlates with messenger RNA overexpression and tumor progression in human laryngeal carcinomas. Cancer Res. 1994; 54:4813.
19 – Nadal A, Jares P, Pinyol M, et al. Association of CDK4 and CCND1 mRNA overexpression in laryngeal squamous cell carcinomas occurs without CDK4 amplification. Virchows Arch. 2007; 450:161.
20 – Henriksson E, Baldetorp D, Borg A, et al. p.53 mutation and cyclin D1 amplification correlate with cisplatin sensitivity in xenografted human squamous cell carcinomas from head and neck. Acta Oncol. 2006: 45:300.
21 – Gillison ML, Koch WM, Cappone RB, Spafford M, Westra WH. Evidence for a causal association of human papolloma virus and a subset of head and neck cancers. J. Nat. Cancer Inst. 2000; 92:709.
22 – D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R *et al.* Case-control study of human papilloma virus and oropharyngeal carcinoma. N. Engl. J. Med. 2007; 356:1944.

23 – Pilch BZ, Bouquot J, Thompson LDR. Squamous cell carcinoma: nonkeratinizing. In Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D eds. WHO classification head and neck tumours. Lyon: IARC, 2005; 16.
24 – Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra WH. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. Clin Cancer Res 2003; 9:6469.
25 – Goldenberg D, Begum S, Westra WH et al. Cystic lymph node metatastasis in patients with head and neck cancer: an HPV-associated phenomenon. Head and Neck 2008; 30:898.
26 – El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. Am J Surg Pathol. 2003; 27:1463.
27 – El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of high-risk human papillomavirus DNA in nonkeratinizing (cylindrical cell) carcinoma of the sinonasal tract: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. Am J Surg Pathol. 2005; 29:1367.
28 – Alos L, Moyano S, Nadal A, et al. Human papilloma viruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favourable outcome. Cancer 2009; 115:2071.
29 – Jo VY, Mills SE, Stoler MH, Stelow EB. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: frequent association with human papillonavirus infection and invasive carcinoma. Am J. Surg Pathol 2009; 33:1720.
30 – Begum S, Westra WH. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck is a mixed variant that can be further resolved by HPV status. Am J. Surg Pathol 2008; 32:1044.
31 – Maxwell JH, Kumar B, Feng FY et al. HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in North Americans. Head and Neck 2010; 32:562.
32 – Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD et al. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with favourable prognosis regardless of HPV status. Am J. Surg Pathol 2010; 34:1088.
33 – Upko OC, Flanagan JJ, Ma XJ et al. High risk human papillomavirus E6/E7 mRNA detection by a novel in situ hybridization assay strongly correlates with p.16 expression and patients outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Am J. Surg Pathol 2011; 35:1343.
34 – Serrano M, Hannon GJ, Beach D. Anew regulatory motive in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. Nature 1993; 366:704.
35 – Hafkamp HC, Speel EJ, Haesevoets A, et al. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p.53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. Int. J. Cancer. 2003; 107:394.
36 – Westra WH, Taube JM, Poeta ML, Begum S, Sidransky D, Koch WM. Inverse relationship between human papillomavirus-16 and disruptive p.53 gene mutations in squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Cancer Res. 2008; 14:366.
37 – Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG. et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favourable prognosis. J. Clin Oncol 2006; 24:736.

38 – Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J. Natl Cancer Inst. 2008; 100:261.
39 – Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al. EGFR, p.16, HPV titer, Bcl-xL and p.53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. J. Clin Oncol. 2008; 26:3128.
40 – Worden FP, Kumar B, Lee JS, et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. J Clin Oncol. 2008; 26:3138
41 – Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behaviour and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. Int. J. Cancer 2004; 108:766.
42 – Gillison ML, D'Souza G, Westra WH, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus-16 positive and negative head and neck cancer. J. Natl Cancer Inst 2008; 100:407.
43 – McLemore MS, Haigentz M, Smith RV, et al. Head and neck squamous cell carcinomas in HIV-positive patients: a preliminary investigation of viral associations. Head and Neck Pathol. 2010, 4:97.
44 – Moyano S, Ordi J, Caballero M et al. Laryngeal squamous cell carcinoma in HIV-positive patients: lack of association with HPV infection. HIV Medicine 2009; 10:634.

INTERVENCIONES

Profª. Maroto Vela

Quiero felicitar al conferenciante por dos razones: por su magnífica exposición, y por la elección del tema. Nuestro grupo lleva ya varios años investigando los virus de papilomas en cérvix, por lo que hemos considerado importante que se investigue, así mismo, en otras localizaciones.

Quisiera hacerle dos preguntas:

Nos ha llamado la atención que los casos encontrados por ustedes pertenecían al genotipo 16 y no han mencionado otros también muy frecuentes, como el 11, 16, 32, 33, etc. ¿Utilizaron sondas específicas para el 16 y no frente a otros diferentes genotipos?

¿Considera que la vacunación general que se está llevando a cabo en niñas y adolescentes frente al cáncer de cerviz pueda influir en la mayor o menor prevalencia de su aparición en otras localizaciones anatómicas? Teniendo en cuenta la variabilidad genética de los papilomavirus ¿podría producirse un nicho ecológico en el que aparecieran nuevos genotipos oncológicos que pudieran producir patología a nivel de cuello y cara?

Prof. Lucas Tomás

Comentario a la conferencia del doctor Cardesa Martes día 5 de febrero.

Doctor Cardesa, celebro infinito haber asistido a esta conferencia en la que ha mostrado conocimiento especial de los tumores de el área de cabeza y cuello.

Permítame este comentario, como Cirujano Máxilofacial.

Me ha interesado especialmente sus observaciones sobre la reciente ampliación de la clasificación de tumores de cabeza y cuello que la Organización Mundial de la Salud elaboró en Lyon en el año 2005.

Estoy con usted que la mayoría de los carcinomas del macizo máxilofacial son carcinomas epidermoides, productores de queratina y con gran actividad de los queratinocitos. Pero lo que me ha llamado la atención es el grupo de carcinomas especiales, poco frecuentes, pero que para el anatomopatólogo es un campo de alto interés. Para el clínico es simplemente un hallazgo y que requiere ciertamente alguna modificación en el tratamiento.

Para poder opinar y clasificar estos carcinomas especiales no hay mas remedio que iterar que la biopsia debe hacerse en el sitio indicado y con la profundidad máxima como usted ha mostrado en la amigdala y llegar a ciertas zonas límite. A si es como podemos proporcionarles datos suficientes para el diagnóstico. No olvidemos que el anatomopatólogo no es el enemigo que altera nuestro diagnóstico clínico, sino el amigo que va a confirmar o no dicho diagnóstico.

Ha hablado de la presencia del virus del papiloma humano 16-18 que empieza a aparecer con mayor frecuencia en los tumores del grupo especial. Me parece muy adecuada la consideración sobre si en la etiopatogenia de estos tumores tiene que ver este virus o es una contaminación. En cualquier caso estamos viendo que se puede hablar de etiopatogenia diferenciada con el grupo grande de los carcinomas epidermoides, (siempre relacionados con el tabaco, alcohol). Parece que estos tumores especiales están mas en relación con la forma de contagiarse por el papiloma virus tal vez por nuevos hábitos, promiscuidad, etc., etc…

Hablar de vacuna todavía parece imprudente en este momento hasta que se confirme que este virus es inductor de estos carcinomas.

En cualquier caso celebro la impronta que me ha dejado este el grupo de carcinomas especiales. Como clínico-quirúrgico, debo insistir en lo que todavía tenemos que hacer. El tratamiento sin duda sigue siendo la

cirugía, naturalmente precoz, radical y bilateral. La quimioterapia, radioterapia, etc., deben ser complementarias.

El primer caso de carcinoma no epidemoide, que tuve la oportunidad de ver y tratar, correspondía a un carcinoma verrucoso de Ackerman, era bilateral en la mucosa yugal. El segundo caso que tuve la suerte de ver fue también bilateral. Esto hace pensar que hay circunstancias que difieren del carcinoma epidermoide. El comportamiento después de una extirpación profunda fue la curación absoluta, ninguno de los que tratamos ha recidivado. Pero yo se la dificultad diagnóstica que significó para los anatomopatologos el diagnóstico, la tipificación de ese tipo de tumor. Lo mismo ha pasado con los otros tumores que usted acaba de comentar. Si excluimos los de glándulas salivares, pero este es otro tema.

Doctor Cardesa, mil gracias por lo que me ha enseñado en el día de hoy.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

A la Profª. Maroto Vela

Los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC) relacionados con virus del papiloma humano (VPH), que representan en nuestro medio una quinta parte de todos los CECC, se localizan principalmente en orofaringe (70%), en cavidad nasal (20%) y el 10% restante en la mucosa de otros territorios de las vías aerodigestivas altas.

A diferencia de los carcinomas del cérvix uterino cuya relación causal con VPH se conoce desde hace más de treinta años, periodo de tiempo que ha permitido descubrir al menos 13 genotipos de VPH relacionados con este cáncer, la asociación de los CECC con el VPH no ha sido establecida hasta la primera década del siglo actual. En 2007, D'Souza y otros (ref. 22) detectaron en el 90% de los carcinomas de orofaringe positivos para HPV genotipo 16, mostrando el resto de los tumores genotipos 18, 31, 33 y 35. En 2009, Alós y otros de nuestro grupo del Hospital Clínico de Barcelona (ref. 28) evaluamos 60 carcinomas escamosos de la cavidad nasal, de los cuales 12 mostraron ADN positivo para HPV, identificándose genotipo 16 en 11 tumores y genotipo 35 en 1 tumor.

Efectivamente, es de esperar que la vacunación general que se está llevando a cabo en niñas y adolescentes frente a los virus del papiloma humano causantes del cáncer de cuello uterino influya positivamente en

el futuro, no solo en la menor prevalencia del cáncer en esta localización sino también en la de canceres de otros territorios anatómicos.

Al Prof. Lucas Tomás

Muchas gracias por sus valiosos y amables comentarios que me honran.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

El Prof. Cardesa, Académico de Número de la Real Academia de Barcelona y Correspondiente de la Nacional es un patólogo de fama internacional en el terreno de la Patología de cabeza y cuello, y hoy nos ha traído un tema de interés extraordinario porque por primera vez la infección por determinados serotipos de HPV tiene un valor pronóstico claramente definido y eso a su vez puede condicionar actitudes terapéuticas distintas, en un área donde hasta ahora no existían marcadores fiables la serotipación de HPV en cavidad oral y orofaríngea se ha convertido en poco tiempo una rutina diagnóstica y en los estudios que ya se están realizando para hipofaringe y laringe parecen también prometedoras, también quiero agradecer al Prof. Cardesa el cariñoso recuerdo de nuestro amigo Sanz Esponera y las menciones de Bullón y Poch Viñals cuyos recuerdos siguen vivos en la Academia.

Los trastornos del sueño representan un área de investigación clínica que ocupa como mínimo a neurofisiologos, neumólogos y otorrinolaringólogos, por otra parte la gran variedad de trastornos clínicos observados no se corresponde con un conocimiento profundo de la neuroanatomía y neurofisiología de todos los circuitos neuronales implicados, por ello la lección de Reinoso reviste tanto interés en cuanto que aporta de una forma muy didáctica y con una metodología muy moderna datos muy relevantes sobre los circuitos neuronales implicados. Estoy convencido de que se trata de un trabajo de investigación básica que en poco tiempo terminará teniendo trascendencia clínica. Al margen de mi felicitación que se halla implícita en las palabras previas quiero señalar que es una de esas comunicaciones muy densas y llenas de enseñanzas que uno siempre desea leer con calma para interiorizarlas mejor.

Se levanta la Sesión.

III SESIÓN CIENTÍFICA

Día 12 de febrero de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ

ESE TIEMPO, QUE NI VUELVE NI TROPIEZA

THAT TIME, WHICH NEITHER RETURNS NOR STUMBLES

Por el Excmo. Sr. D. Alberto Galindo Tixaire

Académico de Número

eSALUD: ORDENADORES, INTERNET Y MEDICINA

eHEALTH: COMPUTERS, INTERNET AND MEDICINE

Por el Ilmo. Sr. D. Julio Mayol Martínez

Académico Correspondiente

ESE TIEMPO, QUE NI VUELVE NI TROPIEZA

THAT TIME, WHICH NEITHER RETURNS NOR STUMBLES

Por el Excmo. Sr. D. Alberto Galindo Tixaire

Académico de Número

Resumen

Un índice del desarrollo tecnológico viene marcado por los avances científicos en la medida del tiempo. Los relojes atómicos de Cs actuales presentan inexactitudes fraccionarias de 100 partes por trillón. Los relojes lógicos con el ión Al^+ mejoran esto en un orden de magnitud, permitiendo medir por vez primera variaciones en tiempo provocadas por el movimiento del reloj a unos metros por segundo o por su desplazamiento en unos decímetros en altura sobre el campo gravitatorio terrestre. Se espera llegar muy pronto a inexactitudes de una parte por trillón. Se abrirá así todo un horizonte de previsibles aplicaciones, todas en vanguardia tecnológica: desde la reconstrucción de la verdadera figura de la Tierra (geoide) con detalles centimétricos y la prospección petrolífera y minera sin necesidad de perforar, hasta el seguimiento ultrapreciso de las naves espaciales, la investigación minuciosa de una posible variación con el tiempo de las constantes básicas de la física, y pruebas muy precisas de las teorías físicas fundamentales. De estas cosas, así como de las flechas del tiempo y, si de éste resta algo, de los viajes al futuro (fácil) o al pasado (¿?), trata esta breve conferencia.

Abstract

Experimental breakthroughs in timekeeping are milestones of technological advances. Cesium atomic clocks have a fractional inaccuracy of 100 parts per quintillion; Aluminium ion logic clocks further improve this inaccuracy by one order of magnitude, allowing for the first time to measure the time delay due to clock motion at jogging speed (a few meters per second) or the clock advance when raised by a few decimeters in the earth gravitational field. Frequency inaccuracies of one part per quintillion seem within reach in a few years, with a wide panoply of foreseeable applications at the cutting edge of technology: from reconstructing up to centimeter details of the true shape of Earth (geoid) and prospecting for oil and ores without drilling, up to ultraprecise tracking

of spacecrafts, thorough research of possible time variations of basic physical constants and very precise tests of the fundamental physical theories. In this brief talk I will cover some of these items, and, should time allow, I will touch the subject of time arrows and the travels to the future (easy) or to the past (¿?).

1. ¿QUÉ ES EL TIEMPO?

Nadie lo sabe. Es algo enigmático. En una valiosa monografía[1] editada por el NIST (National Institute of Standards and Technology, Boulder, Colo., USA) se recogen algunas peculiaridades del tiempo: 1/ Está por todo pero no ocupa sitio; 2/ lo podemos medir, pero no podemos verlo, ni tocarlo, ni eliminarlo, ni guardarlo; 3/ todos creemos saber lo que es, pero nadie sabe definirlo; 4/ lo podemos gastar, dilapidar, pero no destruir, y nunca hay ni más ni menos de él. Finalmente, el tiempo siempre avanza; como decía nuestro Quevedo, el tiempo "ni vuelve ni tropieza".

Estamos midiendo algo con extrema exactitud, pero ¿quién sabe qué? Esto se pregunta el propio Thomas O'Brian, jefe de la División del Tiempo y Frecuencia del NIST.

Posiblemente la definición del tiempo más hermosa y sugerente, aunque menos operacional, sea la de Platón: *El tiempo*, escribe en su TIMEO, *es una imagen móvil de la eternidad. Esta imagen es eterna, pero se mueve según número*.

Aristóteles en su Física, dice: *El tiempo es el número del movimiento según el antes y el después*. No deja de ser una definición circular, como bien notó Agustín de Hipona, el pensador que tal vez ha profundizado más sobre el tiempo, sugiriendo la mente como fuente del mismo: *En tí es, mente mía, donde mido los tiempos*. Célebres son también estas afirmaciones de San Agustín: *Si nemo a me quaerat, scio; si quaerenti explicari velim, nescio* (CONFESIONES). *El mundo y el tiempo tuvieron el mismo principio. Por eso el mundo no se creó en el tiempo sino simultáneamente con el tiempo. Porque "antes" no había nada que cambiase y por tanto no había tiempo* (DE LA CIUDAD DE DIOS).

En los PRINCIPIA, el propio Newton empieza con una renuncia a definir el tiempo: *El tiempo, el espacio, el lugar y el movimiento son de todos conocidísimos. Y no los defino.*

A continuación, Newton aclara: *El tiempo absoluto, verdadero y matemático, de suyo y por su propia naturaleza fluye uniformemente sin*

[1] J. Jespersen, J. Fitz-Randolph: FROM SUNDIALS TO ATOMIC CLOCKS, Natl. Inst. Stand. Technol. Monogr. 155, 1999 Ed., 304 pages (Mar. 1999).

relación a nada externo y se llama también duración: el tiempo relativo, aparente y vulgar es cualquier medida sensible y externa (exacta o no uniforme) de la duración por medio del movimiento y se usa vulgarmente en lugar del tiempo verdadero: tal como la hora, el día, el mes, el año.

¿Qué significa que el tiempo fluye? ¿Que el tiempo "se mueve en el tiempo"? De nuevo la pescadilla mordiéndose la cola.[2]

Finalmente, Feynman, en sus LECTURES ON PHYSICS, con su acostumbrado estilo franco y directo, escribe: *Time is what happens when nothing else happens... What really matters any way is not how we define time, but how we measure it.*[3]

2. UNIDADES Y ESCALAS DE TIEMPO

Recordemos las siguientes unidades de tiempo:

1. **1 s:** duración de 9 192 631 770 periodos de la radiación correspondiente a la transición entre los dos niveles hiperfinos del estado fundamental del átomo de Cesio-133, en reposo y a una temperatura termodinámica de 0 K (1967, 1997).

2. **1 día:** periodo de 24 horas (1 h = 60 x 60 s), es decir, de 86 400 s.

3. **1 día solar medio:** en astronomía, período medio (a lo largo de un año) de rotación de la Tierra respecto al Sol. En esta época (2013) el día solar medio equivale a unos 86 400.0015 s. Pero la desaceleración en la velocidad rotacional de la Tierra debido principalmente a las mareas irá incrementando este valor del día solar medio a razón de unos 2 ms/siglo.[4]

4. **1 año juliano:** período de 365.25 días.

Asimismo, son de interés la siguientes escalas de tiempo:

1. **UT** (Tiempo Universal): se define mediante la rotación de la Tierra sobre su eje.

---

[2] D.C. Williams: *The myth of the passage,* J. Philosophy **48,** 457-472 (1951).

[3] De antaño me viene la curiosidad por el tiempo. Como muestra, A. Galindo: *¿Un observable "tiempo"?,* en el libro ALGUNAS CUESTIONES DE FÍSICA, eds. J. Aporta et al., Universidad de Zaragoza, 1985; *El tiempo en la física*, en el libro EL TIEMPO: TIEMPO, RELATIVIDAD Y SABERES, UPCO, Madrid 1995; *Einstein y el tiempo*, Revista Española de Física, Número especial: "Año Mundial de la Física, 1", **19**, 64-73 (2005).

[4] La variación es muy irregular. Según un modelo de F.R. Stephenson y L.V. Morrison (*Long-term fluctuations in the Earth's rotation: 700 BC to AD 1990*, Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series A **351**, 165-202 (1995).) basado en registros de eclipses, ocultaciones y otros datos modernos con relojes atómicos, esa variación es estimable como un alargamiento medio de 1.7 ms/siglo más o menos una variación periódica de amplitud unos 4 ms/siglo y periodo unos 1500 años. En los ultimos siglos, el alargamiento ha sido de unos 1.4 ms/siglo.

2. **TAI** (Tiempo Atómico Internacional): media de los tiempos dados por unos 300 relojes atómicos repartidos entre unos 60 laboratorios por todo el mundo. El 1 de enero de 1958 se inició en coincidencia con el GMT (Tiempo Medio de Greenwich).

3. **UTC** (Tiempo Universal Coordinado): se define como TAI más o menos un número entero de segundos, elegido de forma que difiera del UT (Tiempo Universal) en menos de 0.9 s.

Cada unos cuantos años hay que añadir (o quitar) al UTC un *segundo* (llamado *intercalar*) para mantener la definición correcta del UTC. El penúltimo fue el 31 diciembre 2008, a las 23:59:60 UTC. El último ha sido el pasado 30 junio 2012, también a esa hora. Hasta la fecha, nunca ha sido necesario restar un segundo intercalar (pues la rotación terrestre es cada vez más lenta).

3. LA MEDIDA DEL TIEMPO

3.1. Relojes de sol y sombra, relojes de agua, y relojes de arena

Los grandes obeliscos egipcios no sólo eran ornamentales y símbolos religiosos; su sombra servía para señalar el mediodía (cuando alcanzaba su longitud mínima) y con ello para dividir el día en dos mitades, así como para indicar los días más largos y más cortos del año (según que la longitud de la sombra a mediodía fuese la más corta o la más larga de todo el año).

Estos obeliscos se remontan a unos 3500 años a.C. Unos dos mil años más tarde aparecieron los relojes de sol, que, basados en la posición de la sombra de una varilla, estilete o gnomon proyectada sobre una superficie por la luz del sol, figuran entre los instrumentos más antiguos empleados para medir el tiempo. Se apoyan en la notable regularidad del movimiento rotatorio de la Tierra entorno a su eje; el periodo de este giro es lo que denominamos de ordinario como día, y su venticuatroava parte, la hora, es el tiempo requerido para girar 15º. Escogiendo siempre el gnomon en la dirección del eje de giro de la Tierra, sus sombras sobre un plano arbitrario, que no contenga al gnomon, irán marcando los distintos tiempos. Cuando el plano es perpendicular al estilete, se habla de reloj ecuatorial y en este caso elemental, para el mediodía (el Sol en el cénit) la sombra va desde la intersección del plano con el gnomon a su intersección con una plomada desde cualquier

punto del estilete, y las sombras de las horas anteriores y posteriores van formando entre sí ángulos de 15º.

Los relojes de sol tienen una limitación obvia: no funcionan de noche, ni en días nublados.

Estos inconvenientes no los presentan los relojes de agua o clepsidras ("ladrones de agua"). Los egipcios ya los usaban allá por los años 1500 a.C. Estos relojes de agua se calibraban con ayuda de los relojes de sol, y consistían en vasijas tronco-cónicas, parecidas a macetas, con paredes inclinadas, y un orificio en la base por el que se escapaba el agua de modo que el nivel de líquido en la clepsidra disminuía a ritmo suficientemente uniforme. Los cambios observados en el nivel del agua servían para estimar el tiempo transcurrido.

El uso de líquidos dificultaba el transporte de estos relojes de agua. Por eso se recurrió más tarde, posiblemente en la Europa medieval, al uso de material granular, como la arena, en los relojes familiares que llevan este nombre: constan de dos depósitos simétricos, de cristal transparente, comunicados por un angosto paso por el que la fina arena pasa de la cámara superior a la inferior. Transcurrido el proceso (unidad de tiempo), se invierte el reloj para dar comienzo a la siguiente unidad.

La exactitud fraccionaria de estos relojes primitivos era más bien baja; del orden de media hora al día, es decir, de un 2 %.

3.2. Relojes mecánicos: escape, y péndulo o volante

En el siglo XIV aparecen los primeros relojes mecánicos. Su fuente de energía era un peso que pendía de una cuerda enrollada alrededor de un cilindro; este estaba acoplado a una rueda con dientes de sierra (rueda corona), y un mecanismo vertical, llamado *escape de verga* (eje vertical) y *foliot* (barra transversal), que auxiliado de dos paletas iba liberando pausadamente diente a diente, a intervalos bastante regulares, a medida que el peso iba bajando también a velocidad media casi constante. Unos pesos colgantes del foliot permitían regular el periodo de vaivén. Este mecanismo se usó hasta el siglo XVI, con una exactitud de 1-2 horas al día (en el siglo XIV) hasta 15 minutos (siglo XVI). La calidad del reloj dependía de la pericia del relojero.

El salto cualitativo (casi en dos órdenes de magnitud) ocurre con la introducción del péndulo, un mecanismo físico repetitivo, que siempre bate al mismo ritmo, para una misma longitud, y con independencia del peso y ma-

terial de su lenteja, cuando las oscilaciones son pequeñas. Esto lo aprendimos de Galileo, que según se cuenta, lo descubrió, siendo estudiante, mientras estaba en Misa en la catedral de Pisa, y tomando sus propios latidos como unidad de tiempo. Este isocronismo sugería que el reloj sería mucho más regular si se sustituía el foliot por un péndulo. Galileo concibió la idea del reloj de péndulo en 1637, pero no le dio tiempo a desarrollarlo (murió en 1642), encargándose de ello parcialmente su hijo, que tampoco le dio tiempo a concluir (murió en 1649). Huygens, que conocía bien los escritos de Galileo sobre el péndulo, construye en 1656 el primer reloj de péndulo, que patenta en 1657 y encarga de su producción y venta al relojero Salomón Coster. El reloj de péndulo de Huygens limita su exactitud a unos 15 s / día. Pero el escape de verga requería amplitudes rayanas en los 100º, demasiado grandes como para garantizar el isocronismo; se remedió con otros tipos de escapes, como los de áncora o los de reposo, que permitían amplitudes mucho más pequeñas, de unos 4º o 6º. También había otro problema. Con los cambios de temperatura, variaba la longitud del péndulo y con ello su frecuencia. Se idearon los relojes de péndulo con lentejas rellenas parcialmente de mercurio, que al dilatarse por el calor sube el centro de masas (CM), compensando el alargamiento de la varilla, o los relojes con varilla formada por materiales de diferentes coeficientes de expansión térmica. De este modo se consiguieron exactitudes fraccionarias del orden de segundos por semana.

Se debe a Hooke, y luego a Huygens, el invento del volante, que permitió sustituir un largo péndulo por una pequeña rueda provista de un muelle en espiral, y así hacer posibles los relojes portátiles. John Harrison (1693-1776) obtuvo los mejores cronómetros,[5] ganando el premio de 20000 libras (equivalentes a unos 3 millones de libras, o 5 millones de dólares, hoy) ofrecidas por el Parlamento Inglés a quien lograra construir un reloj que permitiese estimar la longitud en el mar con error menor de 30 minutos de arco al término de un viaje a las Indias occidentales, equivalente a mantener el tiempo con error menor de 2 minutos tras seis semanas de viaje. Harrison consiguió que tras un viaje de 81 días el reloj sufriese solo un retraso de 5 s (inexactitud fraccionaria de 7×10^{-7} s).[6]

Con relojes de péndulo muy sofisticados, Shortt (con 2 péndulos, el maestro, que marca la frecuencia, y el esclavo, que le ayuda en su menester y le suministra la energía de mantenimiento) logró el mejor reloj mecánico comercial jamás construido, con exactitud de 1 s / año.

[5] D. Sobel: Longitude, Penguin 1996.

[6] H.C. King, Geared to the Stars, University of Toronto Press, Toronto 1978; P.C.W. Davies, About time. Einstein's unfinished revolution, Viking, Penguin Books, Harmondsworth, Middlesex,1995.

3.3. Relojes actuales: atómicos, cuánticos, nucleares

Los componentes básicos de un reloj son: 1/ un resonador (movimiento periódico), 2/ una fuente de energía que mantenga esas oscilaciones, y 3/ un sistema que permita contar las oscilaciones y mostrar el resultado. El par 1 + 2 se llama oscilador del reloj.

El resonador en tanto mejor cuanto menor es su amortiguamiento. Esto se mide mediante su factor de calidad Q, definido como la energía del oscilador dividida por la energía que pierde en cada radián de oscilación. Cuando $Q \gg 1$, una definición equivalente es $Q = \nu_0/\Delta\nu$, siendo ν_0 su frecuencia central, y $\Delta\nu$ la anchura de la banda de frecuencias a la mitad de potencia, y que viene a ser el número de oscilaciones que realiza antes de que su energía se reduzca a un 0.2 % de la inicial.[7]

Interesa que Q sea muy grande, para tener una buena exactitud y estabilidad: un resonador de alto Q oscilará muy preferiblemente a su frecuencia central, y por tanto será muy exacto, y por otro lado serán pocas las frecuencias entorno a la central a las que podrá desviarse, por lo que será muy estable.

Un oscilador bien conocido es el diapasón, y un reloj basado en él, el Bulova Accutron (1960), de 360 Hz, que presentaba una incertidumbre menor que la de los relojes mecánicos convencionales.

En 1927 se inventa el reloj de cuarzo. El cristal de cuarzo (dióxido de silicio, material piezoeléctrico) es un resonador cuya frecuencia depende de la pureza de la muestra, del tallado, del tamaño, y de la frecuencia de la corriente eléctrica que lo excita. Su Q puede variar desde 10^5 hasta 2×10^6. Generalmente se talla en forma de pequeño diapasón (de tamaño milimétrico), para que oscile a exactamente 2^{15} Hz, esto es, 32768 Hz, a la temperatura de 25 ºC. Con esto se consigue que, por divisiones digitales sucesivas por dos, se consigan frecuencias de 1 Hz que son las que guían el avance de las agujas del segundero. Cuatro décadas tardaron en comercializarse, tras el desarrollo de la lógica digital basada en semiconductores. Seiko es la conocida marca de explotación. La incertidumbre de estos relojes está en 6×10^{-6} (1/2 s al día) a la temperatura de 31 ºC. Los mejores relojes de cuarzo tienen una incertidumbre de 1 ms / mes.

La siguiente etapa fue echar mano de los resonadores naturales, como moléculas y átomos. No solo se conseguían así Q's mucho más altos (al menos en dos órdenes de magnitud), sino que no hay que preocuparse de tallados de cristales, ni de longitudes de péndulos, ni de efectos

[7] Exactamente, $e^{-2\pi}$.

de la temperatura, ni de la fricción. Ahora la naturaleza nos ofrece unos patrones invariables, para los que los efectos o no existen, o son muy pequeños. Primero (1948/49) se usaron moléculas, concretamente, las de amoníaco. Entre sus muchos niveles, hay dos, el fundamental (par bajo inversión del N) y un primer excitado (impar), separados en 23870 MHz (región de microondas); esta se toma como frecuencia del resonador. Para excitarlo se echa mano de un oscilador apropiado de cuarzo. Se consigue un Q del orden de 10^8. Por tanto, este reloj molecular no mejora mucho a los relojes de cuarzo. Otra cosa es con el máser de Hidrogeno atómico, que llega a $Q \sim 10^9$.

Desde el primer reloj atómico[8] en 1955 hasta el presente, la inexactitud fraccionaria ha ido decreciendo a un ritmo prácticamente constante de un orden de magnitud por década. Como dice Tom O'Brian: *We basically have a Moore's Law in clocks. They improve by a factor of 10 every decade.*[9]

3.3.1. Relojes atómicos de Cesio tipo haz

El Cesio-133 (Z=55) tiene dos niveles hiperfinos, separados en 9 192 631 770 Hz (zona de microondas). Proceden del acoplo del espín del electrón externo 6*s*, con el espín nuclear 7/2, dando por tanto dos estados hiperfinos $F = 3$ (fundamental, espines antiparalelos), $F = 4$ (excitado, espines paralelos).

Es el resonador atómico más usado. Se empezó con haces de Cs. Un horno eléctrico calienta Cs, liberándolo en forma de un haz de átomos que entran en un tubo de vacío. Un campo magnético divide este haz en dos, dejando pasar los $F = 3$, y deflectando los $F = 4$. Los que siguen se ven sometidos a un oscilador de radioondas de frecuencia muy próxima a 9 192 631 770 Hz, de modo que los átomos absorben estas ondas excitándose al $F = 4$. Al final del tubo otro campo magnético separa los que no se han excitado, y los excitados van a un detector. Este detector genera una señal proporcional al número de átomos que recibe, señal que retroalimenta al oscilador, haciendo que este varíe su frecuencia para mejorar la señal recibida. Así se consigue que las frecuencias del oscilador y de la transición hiperfina se igualen produciendo el acoplo resonante del oscilador con los átomos del haz de Cesio. Se consiguen así Q's del orden de 10^8.

[8] Realizado en el National Physics Laboratory (NPL), Teddington, Inglaterra, este reloj tenía una inexactitud fraccionaria de 1×10^{-9}.

[9] A lo largo de los seis siglos de dominio de los relojes mecánicos, el crecimiento medio de Q fue solo de un orden de magnitud por siglo.

En el NBS (NIST) se empezó a trabajar sobre estos relojes en 1952, aunque hasta 1959 no se adoptó como estándar primario nacional de frecuencias (NPFS) en USA. Ya antes lo habían hecho los ingleses (1955). El NBS-1 estuvo operativo como estándar primario hasta 1960, y la mejor exactitud publicada para este reloj fue 1×10^{-11}. El último de la saga fue el NBS-7, empezado a desarrollar en 1988, y operativo como NPFS entre 1993 y 1998, alcanzándose con él la exactitud de 5×10^{-15}.

Para mejorar esto, se hacía preciso idear algo que diera más tiempo para "interrogar" a los átomos. En los relojes de haz de Cs, este tiempo está limitado a unos 10 ms, que es lo que tardan los átomos en recorrer el tubo.

3.3.2. Relojes atómicos de Cesio tipo fuente

Los relojes de fuente de Cs resuelven brillantemente este problema, echando mano del enfriamiento por láser. Tres pares de láseres contrapuestos se utilizan para enfriar un colectivo de átomos de Cs, produciendo una melaza óptica que los frena. Trabajan a frecuencia ligeramente inferior a la de resonancia hiperfina, de modo que solo absorben su radiación los átomos que se mueven hacia la fuente láser emisora del fotón, frenándose en el proceso. Los átomos se desexcitan emitiendo un fotón en dirección aleatoria y de mayor energía que el que absorbieron, con lo que pierden energía. Este proceso se repite unas 10^7 veces por segundo. Así se consigue enfriar el colectivo a 1 μK en pocos centenares de milisegundo. Se forma una bola de unos 10^7 átomos, con velocidades de 1 cm/s (en lugar de 100 m/s que tenían antes).

Estos son los pasos: 1/ Se forma esta bola de 1 cm^3 y 10^7 átomos, enfriados a 0.5 μK, en la intersección de los tres haces cruzados. 2/ Desintonizando los láseres que lanzan hacia arriba y hacia abajo, se consigue enviar la bola a una velocidad inicial de 4 m/s hacia arriba. Los láseres se apantallan, de forma que ese ascenso es en vuelo libre. Los átomos en la bola están fundamentalmente en el estado $F = 4$, y diversos m_F. Mediante un impulso de microondas se quitan de esa bola todos los átomos que no estén en el estado $F = 3$, $m_F = 0$, y éstos que quedan entran en una cavidad de microondas, donde sufren un primer interrogatorio sobre su estado. Tras salir, ascienden en el campo gravitatorio una distancia de 1 m aproximadamente, e inician la caída, atravesando de nuevo la cavidad, donde sufren un nuevo "interrogatorio". En subir más bajar vienen

a tardar 1s. Como se mueven muy despacio, el tiempo de interrogatorio es mucho mayor que en los relojes de haz de Cs. Algunos de esos átomos cambian de estado en esos interrogatorios (pasan de $F = 3$ a $F = 4$), y a la salida un haz láser, que los ilumina, sintonizado a la transición óptica $F = 4 \rightarrow F' = 5$, produce una señal de fluorescencia, que recibe un detector. Este transmite la información y un sistema de retroalimentación, como siempre, fuerza a que la señal de fluorescencia sea cada vez mayor, hasta la sintonización total de la frecuencia de la cavidad de microondas con la frecuencia de transición hiperfina. La incertidumbre fraccionaria con este reloj es de 4×10^{-16}. Con el fin de disminuir los efectos de desplazamiento de frecuencia por la radiación de cuerpo negro y por densidad, se está desarrollando el reloj atómico de Cesio tipo fuente NIST-F2, en que esos efectos se hacen ignorable el primero, y menor el segundo, y se mejora la exactitud del reloj, llevándola a 1×10^{-16}, esto es, a unos 10 ps/día.

3.3.3. Relojes ópticos

Los relojes atómicos trabajan en las frecuencias de las microondas (10 GHz). Los ópticos, en las frecuencias del visible, en los PHz. Como la estabilidad y exactitud de un reloj es proporcional a su frecuencia e inversamente proporcional a la anchura de la transición electromagnética (EM), los relojes ópticos deben ser mucho más estables y exactos que los atómicos. Incluso pueden llevar a la redefinición del segundo. Presentan un nuevo problema, que es la medida de las oscilaciones. Ya la electrónica habitual no sirve. Se echa mano de los peines de femtosegundos o peines de luz, que permiten comparar frecuencias ópticas al nivel de 1 parte en 10^{15}.

Se ha experimentado hasta la fecha con relojes formados por un solo ión, llamado "ión reloj", atrapado en una trampa EM, como $^{199}Hg^{+}$, $^{27}Al^{+}$, $^{171}Yb^{+}$. El primero tiene una transición E2 entre dos niveles S y D separados en 282 nm (1.064 PHz, anchura de línea 2 Hz); el segundo presenta una transición entre dos niveles S y P separados en 1.121 PHz (267 nm), anchura natural de línea 8 m Hz; y el tercero tiene una transición E3 entre niveles S y F, separados en 0.518 PHz (579 nm), anchura de línea 1 Hz. Son por tanto transiciones muy poco frecuentes, lo que presta una estabilidad y exactitud extraordinarias. Aparte del ión que proporciona la frecuencia de referencia, altamente estable, a través de una línea de transición muy estrecha, el reloj tiene un sistema de retroalimentación que acopla la frecuencia del ión con la del láser de luz visible u oscilador

local, así como un sistema para medir esa frecuencia del láser (un peine de femtosegundos).

En el caso del ión $^{27}Al^{+}$, el enfriamiento por láser y la determinación del estado cuántico del ión no es posible de forma directa, por carecer este ión de transiciones que posibiliten el enfriamiento láser y el conocimiento de su estado interno; la brillante idea es acompañarlo, en la misma trampa, de otro ión, llamado "ion lógico", entrelazado con él, a unos 4 μm, que permite el enfriamiento, arrastrando con ello el enfriamiento del ión reloj, y también la determinación del estado, a través de la determinación del estado del ión lógico, y el uso de la lógica cuántica familiar de la teoría cuántica de la computación. De ahí el nombre de reloj óptico lógico, o reloj de lógica cuántica. En la actualidad, el reloj cuántico del ión $^{27}Al^{+}$, asistido del $^{25}Mg^{+}$ como ión lógico, es el más exacto del mundo: 8.6×10^{-18}, esto es, 1 s en 3.8 Ga.[10]

3.3.4. Relojes nucleares

A principios de marzo de 2012 se anunciaba una propuesta de desarrollo de un reloj nuclear, capaz de una exactitud de 1×10^{-19}. Se basa en el ión del Torio $^{229}Th^{3+}$. Este ión tiene un estado fundamental electrónico $5F_{5/2}$. Y entre su variedad isomérica, hay un isómero ^{229}mTh con estado fundamental electrónico también $5F_{5/2}$, separado en energía del anterior por 7.6 eV, equivalente a 163 nm, o 1.8 PHz. En cuanto al núcleo, el del ^{229}Th tiene un estado fundamental $5/2^{+}$,mientras que el estado fundamental del ^{229}mTh es un $3/2^{+}$. Los estados hiperfinos son, por tanto, para el ^{229}Th, estos: $F = 0, 1, 2, 3, 4, 5$, y para el ^{229}mTh, $F = 1, 2, 3, 4$. De ellos, los estados "estirados" ($F = 5$, $m_F = \pm5$), y ($F = 4$, $m_F = \pm4$), son los menos sensibles a los campos externos, y tomados como reloj, tienen una anchura de línea de a lo sumo 100 μHz. Esta es la propuesta.[11]

3.3.5. Reloj Compton

Toda partícula tiene asociada a su masa una frecuencia fundamental, llamada frecuencia angular Compton $\omega_C := mc^2/\hbar$. Regula el cambio de

[10] C.W. Chou et al.: *Frequency Comparison of Two High-Accuracy Al*$^{+}$ Optical Clocks, Phys. Rev. Lett. **104**, 070802 (2010).

[11] C.J. Campbell et al.: *Single-Ion Nuclear Clock for Metrology at the 19th Decimal Place*, Phys. Rev. Lett. **108**, 120802 (2012).

fase que la función de ondas de De Broglie experimenta al moverse la partícula:

$$e^{-i\phi} = e^{-ip_\mu x^\mu} = e^{-i\omega_C \tau},$$

donde τ es el tiempo propio de viaje de la partícula. La frecuencia ω_C es tan alta, que siempre se dudó que pudiera ser medida; incluso muchos opinaron que no era medible. Por ejemplo, para un electrón $\omega_C / 2\pi \approx 1.24 \times 10^{20}$ Hz, y para un átomo de ^{133}Cs, $\omega_C / 2\pi \approx 3 \times 10^{25}$ Hz. Como la fase de De Broglie mencionada crece con el tiempo de forma monótona, es natural imaginarse que pudiera servir para medir este. Por eso, bastaría con que hubiera una sola partícula masiva en el Universo para que existiera un reloj basado en la frecuencia Compton de esa partícula, y por tanto un tiempo; un reloj Compton, referenciado a una sola partícula. Al ser la frecuencia Compton tan alta, y la partícula usada tan estable, el factor *Q* de ese reloj Compton es prácticamente infinito, y con ello su exactitud y estabilidad.

Se ha llevado a cabo muy recientemente un elegante experimento interferométrico que ha permitido medir la frecuencia Compton de un átomo neutro de ^{133}Cs.[12] En un interferómetro Ramsey-Bordé, se ilumina un átomo de ^{133}Cs, prácticamente en reposo, con dos haces láser en direcciones opuestas, uno según $+Ox$, otro según $-Ox$, con frecuencias respectivas ω_+, ω_-, siendo $\omega_+ > \omega_-$, y luego se vuelve a iluminar con los haces intercambiados. El átomo absorbe *n* fotones del primer haz y reemite *n* fotones al segundo haz; ajustando las frecuencias e intensidad de estos haces se consigue que la función de ondas del átomo se "escinda" en dos, una que se queda en reposo y la otra que va y vuelve (para eso la iluminación se hace luego con los haces cambiados) en un tercio de segundo. Durante este tiempo, esas dos amplitudes sufren, por sus caminos en el espacio-tiempo, sendos desplazamientos en su fase Compton (unas 100 000 oscilaciones menos, de las 3×10^{25}, en la mitad que se mueve que en la que queda quieta), además de otros desfases debidos a la absorción y reemisión de los fotones; al juntarse de nuevo, interfieren. La interferencia desaparece si ese desplazamiento total de fase es nulo. Esto ocurre exactamente cuando se cumple una relación entre ω_C, n, $\omega_m := \omega_+ - \omega_-$, y la frecuencia media del láser definida como $\omega_L := \omega_C \, \mathrm{sh}(\rho/2)/n$, con $\mathrm{sh}(\rho) := p/mc = n\hbar(k_+ + k_-)/mc$ (en el límite no relativista, $\omega_L \approx (\omega_+ + \omega_-)/2$). Concretamente, la relación obligada es: $\omega_C = 2n\omega_L^2/\omega_m$.

[12] S-Y. Lan et al.: *A Clock Directly Linking Time to a Particles Mass,* Science **339**, 554-557 (2013).

En este experimento las frecuencias fueron: $\omega_m/(2\pi)/2 = 82\,658.168\,55 \pm 0.00032$ Hz (una vez corregida de efectos sistemáticos), y $\omega_L/\omega_m =: N = 4\,255\,305\,521.312\,86$ (usando un peine de frecuencias ópticas).

Con todo esto: $\omega_C = 2n\omega_L{}^2/\omega_m = 2nN^2\omega_m$, y por tanto

$$\omega_C/2\pi = (2\,993\,486\,252 \pm 12) \times 10^{16}\ \text{Hz}.$$

La precisión, por ahora, es solo de 4×10^{-9}, algo mejor que la que se obtiene para la masa del ^{133}Cs por otros procedimientos. Pero se espera mejorar pronto esto en varios órdenes de magnitud, por lo que podría constituirse en un método para redefinir la unidad de masa a través de *c*, *ħ*, en combinación con la tecnología de las esferas de Avogadro, esferas con un número de átomos de silicio conocido con error muy pequeño. El patrón de masa estándar no es demasiado estable, pues la contaminación y/o su limpieza afectan a su masa.

Según Holger Müller (UC Berkeley), uno de los científicos principales del experimento citado de Lan, en este experimento se ha conseguido medir el tiempo con referencia a una sola partícula masiva. Hasta ahora hacían falta, por lo menos, dos: un protón y un electrón que salte entre dos órbitas estacionarias. Por ello podría decirse que basta con tener una partícula en el Universo para que exista el tiempo; e incluso tal vez no haga falta ninguna, pues sean suficientes para ello las propias partículas virtuales del vacío.

4. EL TIEMPO Y SUS FLECHAS

Hay que distinguir entre la flecha *del* tiempo y las flechas *en el* tiempo.

La primera es una flecha microscópica, una flecha impresa en las leyes mismas de la naturaleza, concretamente en las interacciones electrodébiles. Aunque se sospechaba fuertemente desde que se descubriera la violación de CP, era a través de señales indirectas, basadas en el teorema CPT, que a su vez es consecuencia de suponer interacciones locales invariantes Lorentz. Su existencia fuera de duda, e independiente de la violación de CP y del teorema CPT, ha sido establecida muy recientemente, en el pasado mes de Octubre.[13] La idea teórica, muy brillante, fue

[13] J.P. Lees et al.: *Observation of Time Reversal Violation in the B^0 Meson System,* arXiv:1207.5832v3 [hep-ex] 6 Oct 2012, Phys. Rev. Letters **109**, 211801 (2012) [8 pages] 19 Nov 2012.

suministrada por un grupo de físicos valencianos. En colisiones e^+e^- a energías respectivas 9+3.1 GeV (en CM 10.58 GeV, energía de la resonancia Υ(10.580 GeV), $J^{PC} = 1^{--}$), se produjeron a lo largo de 4 años casi 500 millones de pares de bosones B^0-$\bar{B}^0$, en estado entrelazado antisimétrico (onda p por conservación del momento angular): $2^{-1/2}(|B^0\rangle|\bar{B}^0\rangle - |\bar{B}^0\rangle|B^0\rangle)$, donde B^0, $\bar{B}^0$ son estados $J^P = 0^-$, formados por los quarks d, $\bar{b}$, y $\bar{d}$, b, respectivamente, y por tanto con sabores definidos. Las interacciones débiles permiten cambios de sabor, y a través de diagramas cuárticos, propician oscilaciones $B^0 \leftrightarrow \bar{B}^0$. Por otro lado, estos bosones son inestables, con vidas de 1.5 ps, pudiendo desintegrarse cualquiera de ellos en canales con CP determinado (por ejemplo, $J/\psi\ K_L$ con estado final $CP = +1$, o estado $B_{CP=+1}$, o, por ejemplo, $J/\psi\ K_S$, con estado final $CP = -1$, o estado $B_{CP=-1}$), o bien se desintegran en canales, como los semileptónicos, que identifican el sabor original del quark pesado (canales de la forma l^+X si proviene de B^0, o del tipo l^-X si viene de $\bar{B}^0$).

Supongamos que uno de los mesones se desintegra en el instante t_1 en el modo l^+X; el leptón l^+ nos indica que se ha desintegrado un B^0. Por tanto, el entrelazamiento nos "etiqueta" al otro en ese instante como un $\bar{B}^0$. Se desintegrará algo más tarde (instante $t_2 = t_1 + \Delta\tau$); habrá oscilado mientras, y tal vez se desintegre como $B_{CP=-1}$, en $J/\psi\ K_S$. Esto nos permite medir la probabilidad de transición $\bar{B}^0 \rightarrow B_{CP=-1}$ en función de $\Delta\tau$. De forma similar, se puede medir la probabilidad de transición inversa en el tiempo $B_{CP=-1} \rightarrow \bar{B}^0$ mediante pares de sucesos del tipo $B_{CP=+1} \rightarrow J/\psi\ K_L$, seguido de $\bar{B}^0 \rightarrow l^-X$. Pues bien, el análisis de los datos ha revelado que esas dos probabilidades de transición, inversas en el tiempo, (y las de los otros tres pares similares $\{\{\bar{B}^0 \rightarrow B_{CP=+1},\ B_{CP=+1} \rightarrow \bar{B}^0\}, \{B^0 \rightarrow B_{CP=-1},\ B_{CP=-1} \rightarrow B^0\}, \{B^0 \rightarrow B_{CP=+1},\ B_{CP=+1} \rightarrow B^0\}\}$) difieren en 14σ. Para darnos cuenta de la contundencia de este resultado, tengamos en cuenta que 14 desviaciones estándar implican que la probabilidad estadística de error en este diagnóstico es de 10^{-43}.[14]

El entrelazamiento, tan básico en la física cuántica y muy especialmente en la teoría cuántica de la información, ha sido fundamental para la interpretación y alcance de este bello resultado experimental.

Las flechas restantes son flechas en el tiempo, no intrínsecas al tiempo, sino asociadas a diversos comportamientos de ciertos sistemas físicos. 1/ La más famosa de todas es la flecha termodinámica, introducida por Eddington: intuitivamente, es la tendencia universal al desorden, a la

[14] Los especialistas en física de partículas aceptan un resultado como "descubrimiento" cuando su significación es mayor o igual que 5σ.

degradación de la calidad energética; de forma hoy precisa, es el sentido del tiempo para el que la tasa media, sobre lapsos de tiempo grandes, de variación de la entropía de un sistema macroscópico aislado, es positiva. (Es de notar que para sistemas pequeños aislados, o para sistemas arbitrarios aislados y tiempos cortos, esa tasa media puede muy bien ser negativa. Gracias a ello puede emerger el fenómeno vida.) 2/ La flecha psicológica señala al pasado como la época de nuestros recuerdos, la época inamovible, y al futuro como la época ignota, la época sobre la que podemos todavía influir. En realidad, esta flecha va de la mano de la férrea flecha anterior, pues recordar es registrar sucesos en nuestro cerebro, lo cual exige borrar y ordenar información, algo que requiere acrecer la entropía total (cerebro más entorno). 3/ La flecha cosmológica es la marcada por la expansión del Universo; el sentido del tiempo hacia el futuro se identifica con el de crecimiento de las dimensiones del Universo. Es claro que mientras entropía y dimensiones del cosmos crezcan, ambas flechas, termodinámica y cósmica, coincidirán; pero si por alguna causa cósmica (por ejemplo, emergencia de algún nuevo tipo de energía gravitante) el Universo detuviera su expansión, o la invirtiera en contracción, y esa unión de flechas se mantuviera, habría que pensar en una suspensión (o inversión) de la segunda ley de la termodinámica. Y entonces, por la conexión entrópica-psicológica, nuestros recuerdos aumentarían en sentido contrario a la contracción del Universo, y por tanto seguiríamos viendo expandirse al Universo y crecer la entropía. Extraño, ¿no? Parece natural suponer que las flechas termodinámica y cosmológica seguirían sus cursos con independencia: la primera, siempre creciente; la segunda, como le dicte la historia de la composición energética del Universo y la dinámica einsteniana.[15]

5. LA FLACIDEZ DEL TIEMPO

Si la Física nació en torno al tiempo, para Albert Einstein (AE) el tiempo sería la clave para entender el Universo. Apoyándose en la independencia de la velocidad de la luz del movimiento de su fuente y del sistema inercial desde el que se mida, AE nos lleva a concluir que la

[15] Podríamos sentirnos tentados a pensar que la flecha microscópica es responsable de la flecha entrópica. No es así. En primer lugar, la flecha del tiempo sólo se ha detectado en sistemas muy peculiares (kaones y mesones *B* neutros), y en interacciones débiles. Pero aunque hubiese sido más general e intensa, tampoco podría explicar la tendencia universal al desorden, al menos mientras el teorema CPT siga en pie.

simultaneidad de dos eventos no es absoluta, sino relativa, y que la duración entre ellos se alarga cuando los relojes con los que se mide están en movimiento. Hay tantos "ahora" y tantos "lapsos de tiempo" como observadores inerciales. También nos enseñó AE, a través de la equivalencia entre campos de aceleración y campos de gravedad, que la pesantez afecta al tiempo; los relojes "baten" más lentamente si están inmersos en campos gravitatorios más intensos que el que rodea al observador.

En la práctica no nos percatamos de esto, porque o bien las velocidades son pequeñas en comparación con la de la velocidad c de la luz en vacío, o la intensidad de la gravedad es baja, y en estas condiciones sus efectos sobre el tiempo son diminutos, y la precisión de los relojes ordinarios insuficiente para apreciarlos. Pensemos, por ejemplo, que a 1000 km/hora el retraso relativista de un reloj es tan solo de 14 s en un millón de años, y el retraso de un reloj sito en la planta baja de un edificio, respecto de un reloj igual situado a 300 m de altura sobre el suelo, es tan solo de 1 s en un millón de años.

5.1. Dilatación relativista del tiempo

En el mundo de las partículas elementales la dilatación relativista del tiempo, con el consiguiente alargamiento de sus vidas medias vistas desde un sistema móvil, viene siendo comprobada desde hace siete décadas. La primera evidencia provino de los muones de la radiación cósmica, que no podrían llegar a la superficie de la Tierra si no fuera porque a su alta velocidad, a tan solo una milésima de la de la luz, consiguen prolongar su vida (con relación a nuestros relojes de aquí abajo) en un factor $\gamma \approx 20\text{-}22$, pasando de 2.2 μs (su vida media en reposo) a 45-50 μs. Y quién sabe si este efecto no sería determinante en algún instante de nuestra evolución, pues la colisión de muones con moléculas de ADN es fuente de muchas mutaciones genéticas. En la actualidad, en el LHC de Ginebra se alcanzan con protones factores γ de dilatación temporal del orden de 4000, y en el año 2000, cuando se cerró el LEP, se estaban logrando con electrones y positrones factores $\gamma \approx 2 \times 10^5$. Todo esto palidece al comparar con los protones más energéticos del cosmos, que llevan una energía de 10^{20} eV, y por tanto tienen un $\gamma = 10^{11}$. A la velocidad asociada esos protones pueden ir de punta a punta de nuestra Galaxia (100 kal de diámetro) en menos de un minuto de "su" tiempo, cuando el tiempo medido desde la Galaxia sería de unos 100 mil años. ¡Esto sí es viajar hacia el futuro! Hasta la fecha, el

ser humano que más al futuro ha llegado ha sido el astronauta ruso Sergei Krikalev, quien en su estancia de 748 días a bordo de la Estación Espacial Internacional consiguió viajar ¡1/50 s! hacia el futuro.[16]

Con ayuda de un reloj de ión Al^+ se ha conseguido medir la dilatación relativista del tiempo a velocidades tan pequeñas como 10 m/s. En términos de frecuencias, este movimiento produce una disminución fraccionaria de la frecuencia del ión reloj $\Delta\nu/\nu \approx ½ (v/c)^2 = 5.6 \times 10^{-16}$, que el experimento mide y confirma.[17]

5.2. Dilatación gravitacional del tiempo

Los lapsos de tiempo $\Delta\tau_1$, $\Delta\tau_2$, asignados por dos relojes en reposo, situados en sendos puntos 1 y 2 dentro de un campo gravitatorio estático con potencial escalar ϕ, a la llegada y partida del frente y cola, respectivamente, de una misma señal luminosa, están en la relación $\Delta\tau_2/\Delta\tau_1$ dada por $1+ (\phi(2) - \phi(1))/c^2$. Por consiguiente, si $\phi(2) > \phi(1)$, también $\Delta\tau_2 > /\Delta\tau_1$; por tanto, si el campo gravitatorio es más intenso en el punto 1 que en el punto 2, el reloj en 1 retrasa en relación al reloj de 2. Esto es la dilatación gravitacional del tiempo. Por ejemplo, en nuestro campo gravitatorio terrestre, si el reloj 2 está a 1 m de altura sobre el suelo, y el 1 está en el suelo, este último retrasará con respecto al 2 en 0.3 μs/siglo.

Ya en 1959 los físicos Pound y Rebka comprobaron de forma indirecta la acción de la gravedad sobre el tiempo, dejando "caer" fotones desde una altura de 22.7 m y midiendo su desplazamiento gravitacional "hacia el azul". En 1972 Hafele y Keating dieron dos vueltas a la Tierra (una en cada sentido), en un avión comercial, con cuatro relojes atómicos de Cs a bordo, y compararon sus registros con los de relojes idénticos en tierra y en reposo. Cuando volaron en dirección Este sus relojes acumularon un retraso medio de 59 ns; cuando volaron hacia el Oeste, los relojes mostraron un adelanto medio de 273 ns. A estas diferencias contribuyeron tanto la gravitación, que tendía a adelantar los relojes en vuelo respecto de los de tierra, como el movimiento del avión, que tendía a retrasarlos.

Los relojes ópticos ultraprecisos actuales han permitido también medir el incremento gravitacional en su frecuencia que experimenta un reloj

---

[16] Recordamos que el factor de dilatación γ depende de la velocidad en la forma $\gamma(v) = 1/\sqrt{1-(v/c)^2}$.

[17] C.W. Chou, D.B. Hume, T. Rosenband, D.J. Wineland: *Optical Clocks and Relativity,* Science **329**, 1630-1633 (2010).

de Mg-Al al desplazarlo verticalmente hacia arriba en 33 cm en el campo gravitatorio de la superficie terrestre.[18] El resultado observado $\Delta\nu/\nu = (4.1\pm1.6)\times10^{-17}$ es compatible con la predicción teórica de 3.6×10^{-17}. De ahí la afirmación de que nuestra cabeza envejece más deprisa que nuestros pies.

5.3. GPS

El familiar sistema GPS (Global Positioning System) para localizar sucesos (esto es, posiciones y tiempos) pone a prueba constantemente la maleabilidad del tiempo. El éxito de su funcionamiento (precisiones en posición de unos 15 m para uso civil, de unos 2 m en práctica militar) reside en las correcciones relativistas (tanto por velocidad como por situación en campo gravitatorio) de los tiempos marcados por los relojes. Los 24 satélites que integran ese sistema giran alrededor de la Tierra repartidos en 6 órbitas excéntricas, a una altitud media de unos 20 200 km y a una velocidad media de unos 14 000 km/hora; a bordo lleva cada uno cuatro relojes atómicos.

Comparado con un reloj igual en tierra, el reloj atómico de uno de esos satélites que pase por el cenit retrasa, debido a su movimiento, en $\Delta\tau_{RE}/\tau \approx -\frac{1}{2}(v/c)^2 = -0.84 \times 10^{-10}$, equivalente a $-7.3\ \mu$s/día, mientras que adelanta, por razón de la menor atracción gravitatoria que sufre, en $\Delta\tau_{RG}/\tau \approx (G_N M_\oplus/c^2)(R_\oplus^{-1} - R_{GPS}^{-1}) = 5.3 \times 10^{-10}$, equivalente a 46 μs/día. Hay un adelanto neto de 39 μs/día. De no corregirse esta falta de sincronía, el error asignado para una posición por el sistema GPS sería intolerable (del orden de varios km) al cabo de unas horas de funcionamiento.[19]

5.4. Próximas maravillas

Se espera disponer de relojes atómicos portátiles y con exactitud fraccionaria 10^{-18} en esta década. Serán sensibles a desplazamientos de 1 cm en el campo terrestre. Con ellos podrá obtenerse un mapa muy preciso (error 10^{-9}) del geoide (superficie imaginaria equipotencial con la superficie media de los océanos, bajo la hipótesis de que la atmósfera y las aguas de los océanos estuvieran en reposo respecto de la Tierra en

[18] Chou *et al.*: *loc. cit.*

[19] El GNSS (Global Navigation Satellite System) europeo, conocido como Galileo, operativo a finales de esta década, constará de 30 satélites, a una altitud de 23222 km, y localizará con precisión de 1 m.

giro), y detectar anomalías en la densidad del subsuelo sin necesidad de perforar (por ejemplo, la presencia de una bola de 1.5 km de radio, a una profundidad de 2 km, con una densidad anómala de un 20 %).[20] Bolsas de petróleo serán detectables por su menor atracción gravitatoria.

También harán posible esos relojes el estudio de posibles variaciones en el tiempo de las constantes fundamentales, así como un control mucho más preciso de la aplicabilidad de los modelos teóricos hoy dominantes y de sus límites.

6. VISITAS AL PASADO

Este es otro cantar. Sabemos que se puede "ver" el pasado: basta observar objetos lejanos. Al contemplar la hermosa galaxia Andrómeda vemos cómo era hace 2.5 millones de años. Pero, ¿se puede volver al pasado? Las leyes físicas hoy conocidas no lo prohíben, mas el sentido común se rebela ante esta posibilidad, que propiciaría toda suerte de violaciones groseras de la causalidad, como acciones sobre el pasado conducentes a situaciones en el presente contradictorias con las observadas. Aún así, la curiosidad científica ha llevado a ingeniar máquinas fantásticas para viajar al pasado: cuerdas cósmicas, cilindros y universos rotantes, propulsores gravitacionales, agujeros de gusano debidamente "cargados de tiempo",... No son propuestas atolondradas, sino imaginativas visiones conformes con los principios físicos aceptados, pero que o bien echan mano de materiales exóticos con propiedades inusuales, o bien recurren a estructuras y configuraciones cósmicas muy alejadas de las que nos rodean.

En cualquier caso, me permitirán que renuncie a hablar de estas fantasías, cuando la propia realidad del tiempo, antes expuesta, desborda por sí sola nuestra capacidad de asombro.

INTERVENCIONES

Prof. García Sánchez

Además de felicitarle por su extraordinaria conferencia, le agradecería me aclarase el procedimiento que utilizaban para comprobar la

[20] R. Bondarescu, M. Bondarescu, G. Hetényi, L. Boschi, Ph. Jetzer, J. Balakrishna: *Geophysical applicability of atomic clocks: direct continental geoid mapping*, Geophys. J. Int. **191**, 78-82 (2012).

exactitud del cronómetro de Harrison hasta precisar la variación de 5 segundos cada 81 días que le hacía merecedor del premio del Parlamento. Muchas gracias.

Prof. Rodríguez Rodríguez

La impresionante y a su vez clara exposición sobre el tiempo, su medida y su aplicación que acaba de aportar el Académico Galindo, no solo implica la exigencia en la exactitud física, sino lo que ello representa en el avance del conocimiento. Encomiable ha sido el recorrido histórico desde los relojes solares y los mecánicos, hasta los basados en la estructura hiperfina del Cesio, y los relojes ópticos y por fin los nucleares como instrumentos para la medida del tiempo con gran exactitud en un futuro próximo.

Tal vez, por mi mayor desconocimiento lo que más me ha impresionado ha sido la utilización del tiempo para medida de la masa de los cuerpos. Las aplicaciones que se pueden deducir son tantas, que no hay duda, que si con ello se puede detectar la diferente densidad geológica, por el mismo hecho se podrá estudiar la del cuerpo y su variación.

Todos los grandes físicos, son por naturaleza, en su rigor y conocimiento: filósofos. Esto acontece en D. Alberto Galindo, por ello me atrevo a decir: si varios pensadores señalan que el tiempo no existe, que en realidad es una idea, que es un constructo científico, y tal como comenzó su conferencia, en relación con lo que se mide, para el profesor Galindo ¿qué es el tiempo?

eSALUD: ORDENADORES, INTERNET Y MEDICINA

eHEALTH: COMPUTERS, INTERNET AND MEDICINE

Por el Ilmo. Sr. D. Julio Mayol Martínez

Académico Correspondiente

Resumen

La digitalización de los datos está suponiendo una transformación que difícilmente somos capaces de entender. También, o incluso más, en el mundo de la Medicina. En el siglo XXI, con la aparición de los ordenadores personales e internet, ha emergido un nuevo paradigma sanitario, la eSalud, que incluye seis grandes áreas: 1. Historia clínica electrónica; 2. Telemedicina; 3. Gestión del Conocimiento; 4. Web 2.0, 5. Salud móvil o m-Health; y 6. Automatización/robotización e inteligencia artificial. La combinación de personas, ordenadores e internet puede estar verificando la predicción de una inteligencia "sobrehumana" en Medicina. Sólo sumando más inteligencias, humanas y artificiales haremos realidad la Medicina P4: Preventiva, Predictiva, Personalizada y Participativa. Pero con una gran P de "Para todos".

Abstract

Digitalization of data is causing a profound transformation that we can hardly understand. This is even more so for Medicine. In the 21st century, personal computers and internet have emerged to change the old healthcare paradigm into what is known as eHealth, wich comprises six areas: 1. Electronic medical records; 2. Telemedicine; 3. Knowledge Management; 4. Web 2.0; 5. Mobile Health or m-Health; and 6. Automation/robotics and artificial intelligence. The combination of people, computers and internet are making true the concept of a "superhuman intelligence" in Medicine. Only by engaging more human and artificial intelligence we will make P4 Medicine real: Preventive, Predictive, Personalized and Participative. But for all.

INTRODUCCIÓN

Si la capacidad para codificar el lenguaje mediante la escritura supuso un gran avance para la Humanidad, la digitalización de los datos, es

decir, la conversión de cualquier señal de entrada continua (analógica) en una serie de valores numéricos (bits: 0/1; byte 8 bits), está suponiendo una transformación de mayor profundidad en el progreso de nuestra especie del que somos capaces de imaginar. También, o incluso más, en el mundo de la Medicina.

Aunque las referencias a la primera máquina para realizar cálculos, el ábaco, se remontan a Babilonia en el año 2400 a.c., las bases de la matemática que fundamentan la computación analógica, entendida como la utilización de sistemas automatizados de manejo de información, aparecen en la Edad Media, cuando el matemático e ingeniero persa Musa al-Juarismi (780-850) definió el algoritmo, o lo que es lo mismo, "el conjunto finito de instrucciones o pasos que sirven para ejecutar una tarea o resolver un problema".

Sin embargo, el desarrollo de los ordenadores digitales y de las aplicaciones que conocemos en la actualidad data de hace poco más de 50 años y, contrariamente a lo que podría parecer, tiene algunas motivaciones profundamente humanas.

Siguiendo las aportaciones del lógico checo Kurt Gödel, uno de los padres de la computación digital moderna fue el prodigioso matemático, lógico, critpógrafo y filósofo británico Alan Mathison Turing, de cuyo nacimiento se cumplieron 100 años en 2012. Turing , un niño prodigio del que se dice que aprendió a escribir por si mismo en apenas 3 semanas, fue capaz de crear las bases de la informática moderna y de la inteligencia artificial como consecuencia de una dolorosa experiencia.

En 1928, con 16 años, Alan Turing fue admitido en el sexto curso de la Sherborne School para especializarse en matemáticas y ciencias. Casualmente, en ese internado coincidió con otro estudiante, Christopher Morcom, con el que estableció una intensa relación de amistad. Desafortunadamente para Turing, un par de años después, en 1930, Christopher Morcom murió de una tuberculosis bovina adquirida por consumir leche contaminada. Fue tan devastadora la pérdida para el joven Turing que, tal como adelantó por carta a la madre de Morcom, dedicó el resto de su vida a intentar aplicar la lógica matemática al problema de la mente y la materia, creando la máquina de Turing, una construcción teórica que sustenta los ordenadores modernos, y el Test de Turing, una prueba para determinar si una máquina piensa y siente.

Pero no es únicamente eso lo que le debemos. Una aportación clave para el éxito aliado en la Segunda Guerra Mundial fue la creación de la Bomba Turing, una maquina desarrollada en el centro de espionaje de

Bletchley Park, junto con Colossus, con el objetivo de descifrar Enigma, el código del ejercito Nazi para ocultar las comunicaciones entre sus naves en el Atlántico.

Aún siendo una de las mentes más brillantes del Reino Unido, su condición sexual le llevó a ser procesado y condenado por la misma ley que había sido utilizada para encarcelar a Oscar Wilde. Tuvo que elegir entre entrar en prisión o someterse a la castración química. Tal castigo parece que le indujo a suicidarse ingiriendo cianuro el 7 de Junio de 1954. Afortunadamente, los trabajos de Turing surtieron sus efectos y llevaron a otro matemático, John Von Neuman, a proponer la arquitectura de ordenador que hoy conocemos, basada en la combinación de elementos físicos (hardware) con elementos lógicos (software, programas).

Von Neuman era uno de los miembros de la Corporación RAND, un "think tank" del Ejercito de los Estados Unidos que, a finales de los años 50, se atrevió a predecir que para el año 2004 existirían ordenadores en casa del tamaño de una habitación, con complicados lenguajes de comunicación con el usuario.

La tecnología para hacerlo posible tuvo que esperar al desarrollo de los superconductores y la creación de los procesadores de silicio.

En los años 70 se empezaron a producir los microprocesadores, el primero de los cuales fue el Intel 4004, usado en una calculadora. Y el primer microprocesador de 8 bits (1 byte) utilizado en un ordenador fue el Intel 8080, con 4500 transistores. Podía ejecutar 200.000 instrucciones por segundo (2MHz).

Fue la incesante miniaturización de los procesadores la que hizo posible que en 1984 Steve Jobs lanzara el primer ordenador personal integrado, con una interfaz gráfica en vez una línea de comandos, el Macintosh. Este primer ordenador personal cambiaría la forma en que entendemos el uso de las computadoras modernas. Desde entonces no ha dejado de producirse la generalización del uso de los ordenadores personales, especialmente los PCs basados en los modelos de IBM y en el sistema operativo Windows de Microsoft.

Con la miniaturización progresiva del hardware, poco más de 20 años después aparecieron los teléfonos inteligentes, convertidos en terminales de ordenador. Apoyado en el diseño de Paul Rand, Steve Jobs identificó las necesidades de los ciudadanos y llevó la ubicuidad, la accesibilidad y la conveniencia de las tecnologías de la información y la comunicación a su máxima expresión. Tal es el éxito de esta tecnología que según datos de Enero de 2013, en España el 63.2% de los usuarios de telefonía móvil

disponen de estos dispositivos. En la actualidad, uno de estos pequeños dispositivos incorpora más capacidad de cálculo que todos los computadoras activas de manera comercial en 1975.

La evolución de los ordenadores ha sido debida a la miniaturización de los procesadores y el crecimiento exponencial de la capacidad de cálculo de los procesadores basados en silicio según la denominada Ley de Moore. Es ésta una "ley empírica" que responde a la observación de que cada dos años se duplica el número de transistores en un circuito integrado. Actualmente, los microprocesadores trabajan en arquitecturas de 64 bits, con más de 700 millones de transistores y operan a frecuencias de 3 GHz (3000 MHZ). Se estima que para el año 2020 será posible disponer de microprocesadores basados en silicio que puedan realizar el mismo número de cálculos que un cerebro humano. Y si la progresión se mantiene, para 2060 un microprocesador tendrá la misma capacidad de cálculo que todos los seres humanos vivos en el planeta.

Tan espectacular está siendo la evolución de las tecnologías de la computación que se ha generado un interesante concepto en la futurología: la singularidad tecnológica. Según fue formulado por Vernor Vinge, de la Universidad de San Diego, en un encuentro "esponsorizado" por la NASA en 1993, es este un acontecimiento futuro en el que la evolución tecnológica y el cambio social llevarán a una inteligencia sobrehumana. Para ello han de producirse avances en:

1. Inteligencia artificial
2. Inteligencia biológica
3. Inteligencia híbrida
4. Inteligencia colectiva

Es en la inteligencia colectiva donde los ordenadores han contribuido muy notablemente, a partir de la red que la Agencia de Proyectos de Investigación en Defensa encargó y puso en marcha a finales de los años 60 con el fin de garantizar las comunicaciones militares en los Estados Unidos. El proyecto se denominó ARPANET y el primer mensaje fue enviado a través de la red por un estudiante de programación de UCLA, Charley Kline. Aunque fue Tim Berners-Lee, el físico británico que trabajaba en el CERN a principio de los años 90 del siglo pasado, el que desarrolló los protocolos hipertexto para intercambiar archivos en red. Todo ello dio lugar a la world wide web, es decir, el embrión de lo que conocemos en la actualidad como internet.

¿Y qué es internet en el siglo XXI? Nada muy distinto del conectoma del cerebro humano. En resumen, se trata de una red de comunicaciones descentralizada y formada por ordenadores conectados a través de protocolos TCP/IP. Estos protocolos permiten la comunicación entre ordenadores independientemente del sistema operativo con el que funcionen.

ESALUD

La sanidad y la salud son una prioridad para todas las sociedades y especialmente las desarrolladas. Como ejemplo, si se hace una búsqueda de la palabra "health" en Google, se obtienen más de 3 mil millones de entradas.

La gran cantidad de procesos, datos e información que se genera y consume en la asistencia sanitaria convierte en obvia la aplicación de ordenadores y de internet al ejercicio de la Medicina. Y de ahí surge el concepto de eSalud, que tiene una corta vida, y que define la aplicación de las tecnologías de la información y la comunicación a la asistencia, docencia e investigación en las ciencias de la salud. En la actualidad todo es salud electrónica o eSalud, porque la computación se ha aplicado a:

1. Historia clínica electrónica (HCE)
2. Telemedicina
3. Gestión del Conocimiento
4. Salud 2.0,
5. salud móvil o m-Health
6. Automatización/robotización e inteligencia artificial

1. *Historia Clínica Electrónica*

La HCE es la documentación de los procesos asistenciales del ciudadano construida mediante el registro digitalizado de todos los datos sociales y clínicos de un paciente, incorporados directa o indirectamente y actualizados de manera continua. Lo cierto es que en gran medida, los sistemas de historia clínica electrónica en la actualidad son más sistemas de gestión documental que verdaderos sistemas de información. A pesar de ello, es el núcleo de la atención sanitaria y resulta clave para la gestión

de los procesos asistenciales del ciudadano, en lo que además se incluye la docencia, la investigación y la gestión económica de la sanidad.

Existen numerosas soluciones de software comercialmente disponibles (SAP, Selene, etc). En otros casos, como ha ocurrido con el Servicio de Reumatología (MediLog) o el Servicio de Urgencias (SISU) del Hospital Clínico, se han creado soluciones departamentales adaptadas a las necesidades específicas.

Se han mencionado numerosas ventajas en lo referido a la utilización de la HCE, pero no todas han conseguido ser demostradas en estudios clínicos. Ello se debe a que existen múltiples barreras de implantación y a que su diseño frecuentemente no responde a las necesidades reales de los profesionales y los pacientes que las utilizan. De esta manera, proliferan herramientas que sólo pueden ser usadas localmente y que no pueden comunicarse para compartir la información de pacientes.

Las autoridades sanitarias europeas, nacionales y autonómicas trabajan en la definición de una historia clínica electrónica interoperable, es decir, que permita el acceso a la información del paciente independientemente del lugar y la plataforma utilizada. Para ello ha sido necesario desarrollar estándares específicos, como el HL7 (Health Level 7) que "proporciona estándares de *interoperabilidad* que mejoran la atención en salud, optimizan el flujo de trabajo, reducen la ambigüedad y mejoran la transferencia de conocimientos entre todos los interesados, incluidos los prestadores de servicios de salud, organismos gubernamentales, la comunidad de proveedores, compañeros SDO y los pacientes".

Por otra parte, el acceso de los médicos a sistemas de HCE no es homogéneo ni a nivel nacional ni internacionalmente. Un estudio de 2010 en el Canadian Medical Association Journal mostraba como los médicos en Canadá y Estados Unidos usaban con menos frecuencia un sistema de información clínica que sus colegas en el Reino Unido, Alemania u Holanda. A este respecto, los médicos españoles estamos muy por encima de la media europea, tanto en Atención Primaria como en los hospitales.

2. *Telemedicina*

Otra de las aplicaciones de los ordenadores e internet a la atención sanitaria con gran potencial es la telemedicina, es decir, la prestación de servicios médicos a distancia. En realidad, ha estado llevándose a cabo desde la invención del teléfono. La diferencia es que ahora los sistemas

de videoconferencia, por cable primero y a través de internet actualmente, permiten comunicarse en tiempo real, con imagen y audio. Además, facilitan el intercambio de documentos y las presentaciones científicas en tiempo real, a la vez que registran todo el acto médico, lo que es importante desde el punto de vista médico-legal.

El Hospital Clínico San Carlos fue uno de los primeros en la utilización de esta herramientas en el ámbito asistencial, al poner en marcha la teleconsulta de Cirugía Ortopédica entre el Hospital de la Fuenfría, donde son derivados pacientes de postoperatorios prolongados. En teleradiología es conocida la creciente externalización de la lectura y emisión de informes radiológicos en numerosos centros asistenciales, especialmente en Estados Unidos, donde las pruebas de urgencia en turno de noche son leídas en tiempo real por radiólogos acreditados en la India.

Las aplicaciones de la telemedicina en el campo asistencial no se reducen a la consultas programadas, sino que es posible su uso en el ámbito de la medicina de urgencias, como bien ha propuesto el grupo del Dr. Armengol, Coordinador de Telemedicina y miembro del Servicio de Urgencias del Hospital Clínico.

3. *Gestión del Conocimiento*

La Medicina, como todas las ciencias, genera y precisa de una gran cantidad de información y conocimiento. Se estima que, actualmente, la información científica se duplica cada 5 años. La docencia, la formación continuada y el entrenamiento profesional precisan de la gestión del conocimiento.

En esta área, las nuevas herramientas y plataformas de comunicación por internet han dado lugar a una verdadera explosión de la difusión e intercambio de información a través de la red. Además de la gran utilidad de los buscadores en internet para identificar información relevante o las grandes bases de datos bibliográficas como PubMed, de la National Library of Medicine, existen otras posibilidades aún más potentes.

Y en ello la Real Academia Nacional de Medicina encabeza acciones innovadoras a través de sus repositorios de vídeo, bancos de imágenes o su canal de televisión por internet.

De manera sencilla, accesible y ubicua se puede distribuir y compartir cualquier tipo de contenido, desde la simple transmisión de conferencias por streaming, hasta los conocidos MOOCs o Massive Open

Online Courses. Por ejemplo, la Universidad de Harvard y el Instituto de Tecnología de Massachussetts están liderando la iniciativa denominada edX. Se trata de cursos de alta especialización en los que los alumnos pueden inscribirse desde cualquier lugar y asistir a sus clases de manera síncrona o asíncrona, con evaluación por parte de los profesores y posterior emisión de certificados de formación.

4. *Salud 2.0*

La primera generación de internet, la Web 1.0, se basaba en la comunicación unidireccional. Los productores de contenidos "colgaban" la información en sus páginas y la hacían accesible, pero no se producía un intercambio entre emisor y receptor.

En el año 2005 Tim O´Reilly, un publicista irlándes, acuñó el término Web 2.0 para designar la nueva forma de relación entre los usuarios de internet a través de herramientas interactivas: blogs y redes sociales. Básicamente, las relaciones jerárquicas basadas en la autoridad son transformadas en relaciones horizontales organizadas en "conversaciones" a partir de intereses comunes.

El éxito definitivo de este nuevo orden de relaciones se produce con Facebook, una red social creada por un estudiante de informática de la Universidad de Harvard en 2004. Se trata de una plataforma en la que los usuarios se relacionan con otros de su entorno intercambiando información, fotografías, vídeos, y clasificando lo que comparten con sus "amigos" con un "me gusta". Estas nuevas herramientas impulsan aún más el intercambio de información entre profesionales sanitarios y pacientes, o entre los propios pacientes. Surgen comunidades de pacientes o de práctica, con ejemplos como Patientslikeme.com en el Reino Unido. También sirven para aproximar profesionales que de manera desinteresada comparten su conocimiento en la forma de debate asíncrono, tal como ocurre en el sitio MED&LEARN, creado por un estudiante de Medicina de la Universidad Complutense en 2010 y que se ha convertido en una sesión clínica continua, a la que sólo se accede por solicitud.

Cierto es que todo esto no está exento de riesgos para los usuarios. Con cierta frecuencia se producen suplantaciones de personalidad, que pueden crear inseguridad entre los profesionales. Para los pacientes, los dos grandes retos son la brecha digital y la ley de los cuidados inversos. En el primer caso, no todos los ciudadanos tienen acceso a la tecnología necesaria por falta de conocimientos, recursos económicos o una combinación de ambas. Por tanto, un incremento de los servicios de salud en

internet, a través de la denominada Salud 2.0, podría dar como resultado una mayor inequidad de acceso, al cumplirse la Ley de los Cuidados Inversos formulada por Julian Tudor Hart en 1971: "el acceso a la atención médica o social de calidad varía en proporción inversa a su necesidad en la población asistida".

5. *mHealth*

Una evolución posterior de la eSalud es la mSalud, otro neologismo que define la práctica de la Medicina mediante dispositivos móviles, tales como teléfonos móviles (smartphones) o tabletas. Para ello se utilizan aplicaciones o "apps" que son una herramienta de software pensada para desarrollar una función específica en una plataforma concreta: móvil, tablet, tv, pc, …

Rápidamente, se han ido popularizando "apps" que dan respuesta a necesidades de los usuarios (profesionales o pacientes) y que están pensadas y adaptadas para cada dispositivo, de forma que aprovechan cada una de sus características y cualidades. Las "apps" más básicas sirven para informar o compartir conocimientos adaptados al usuario. Pero también pueden convertirse en soluciones diagnósticas o de monitorización mediante el aprovechamiento de las capacidades de los terminales (cámara, micrófono, auricular, potenciómetro, "geolocalización") o de la multitud de sensores portátiles que se han ido popularizando.

A partir del desarrollo de la tecnología móvil han llegado ya en el mercado plataformas para la monitorización de enfermedades crónicas como la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la insuficiencia cardiaca. Por sus beneficios potenciales en eficiencia, han sido propuestas como solución para poder abordar el problema del explosivo crecimiento de los pacientes crónicos en los países occidentales.

6. *Automatización y robotización/Inteligencia Artificial*

Finalmente, en un futuro no tan lejano, el incesante incremento de la información sanitaria por un lado y la creciente capacidad de cálculo y análisis de los ordenadores por otro, van a hacer imprescindible la creación y utilización de algoritmos de análisis de información y la explotación de grandes bases de datos para definir patrones de comportamiento,

con el fin de ayudar al diagnóstico y elegir entre las múltiples opciones terapéuticas.

Un primer ejemplo de la colaboración en internet y la definición de algoritmos diagnósticos en imagen médica es el proyecto Computer Assisted Diagnosis – Pulmonary Embolism del Equipo PE del consorcio que codirijo entre la Comunidad de Madrid y el Instituto de Tecnología de Massachusetts. De una manera colaborativa, se pretende encontrar nuevos algoritmos que permitan al radiólogo aumentar su rendimiento diagnóstico en TCs de pacientes con sospecha de embolismo pulmonar. Otro ejemplo es el de Crowdsourcing, de Miguel Angel Luengo-Oroz, ganador del concurso Idea2 Madrid que organiza el Consorcio MVision. Este ingeniero ha convertido el diagnóstico de malaria en un juego de internet. Mediante la denominada "gamification" del estudio de una extensión de sangre periférica, se puede dar cobertura diagnóstica a países que carecen de especialistas.Aún más, estamos desarrollando un proyecto con el Prof. Esteban Moro, profesor de Matemática Aplicada en la Universidad Carlos III para usar los datos que se vuelcan diariamente en redes sociales con fines sanitarios, por ejemplo, monitorizar la evolución de epidemias.

Y para finalizar, IBM ha presentado su supercomputador Watson. Un ordenador capaz de entender el lenguaje natural y de responder a preguntas usando la información acumulada en 15 terabytes de memoria. Después de haber sido entrenado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, parece que está disponible para ayudar en el diagnostico de pacientes con cáncer.

Para concluir, la combinación de personas, ordenadores e internet puede estar verificando la predicción de una inteligencia "sobrehumana" en Medicina. Sólo sumando más inteligencias, humanas y artificiales, haremos realidad la Medicina P4: Preventiva, Predictiva, Personalizada y Participativa. Pero con una gran P de "Para todos".

BIBLIOGRAFÍA

1. Alarcón-Fernández O, et al. Uso de Internet entre los pacientes con enfermedades digestivas en un hospital general. Gastroenterol Hepatol. 2011. doi:10.1016/j.gastrohep.2011.08.006
2. Boonstra A, Broekhuis M. Barriers to the acceptance of electronic medical records by physicians: from systematic review to taxonomy and interventions. BMC Health Serv Res. 2010; 10:231.
3. CAD-PE challenge. http://www.cad-pe.org

4. Darpa Homepage. http://www.darpa.mil
5. della Mea V. What is eHealth? The death of telemedicine? J. Med. Internet Res 2001;3:e22.
6. French RM. Dusting off the Turing test. Science 2012; 336:164-165.
7. Germanakos P, Mourlas C, & Samaras G. A mobile agent approach for ubiquitous and personalizaed eHealth information systems. Proceedings of the Workshop on 'Personalization for e-Health' of the 10th International Conference on User Modeling (UM'05). Edinburgh, July 29, 2005, pp. 67–70.
8. Goldstine H. *The Computer: from Pascal to von Neumann*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press 1972.
9. Haller G, Haller DM, Courvoisier DS, Lovis C. Handheld vs. Laptop Computers for Electronic Data Collection in Clinical Research: A Crossover Randomized Trial. J. Am Med. Inform Assoc. 2009 Sep-Oct; 16(5): 651–659.
10. Hans O, Rizo C, Enkin M, Jadad A. What is eHealth?: a systematic review of published definition. J. Med. Internet Res. 2005;7:e1.
11. Hart JT. The Inverse Care Law. Lancet 1971;i:405-12.
12. Hodges A. Alan Turing: the enigma. Princeton University Press. 2012 ISBN-13: 978-0691155647.
13. Hodges A. Beyond the Turing machine. Science 2012; 336:163-164.
14. IBM Watson. http://www-03.ibm.com/innovation/us/watson/
15. Isaacson W. Steve Jobs. La biografía. Random House Mondadori 2011
16. Luengo-Oroz MA, Arranz A, Frean J. Crowdsourcing malaria parasite quantification: an online game for analyzing images of infected thick blood smears. J. Med. Internet Res. 2012;14:e167.
17. Mayol J. El Hospital digital: cambio de arquitectura. http://www.aunclic-delastic.com/e-health/el-hospital-digital-cambio-de-arquitectura/
18. Med&Learn. http://www.facebook.com/groups/medandlearn/
19. MVision Homepage. http://mvisionconsortium.mit.edu
20. Patterson DA, Hennessy JL. Organización y diseño de computadores, Aravaca. McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A. 1994.
21. Real Academia Nacional de Medicina. http://www.ranm.es
22. Traver V, Fernández-Luque L. El ePaciente y las Redes Sociales. Publidisa. 2010. ISBN: 978-84-694-4110-7.
23. Turing AM. "Proposals for development in the mathematics division of an automatic computing engine (ACE)," presented to the National Physical Laboratory, 1945. Reprinted as Com Sci 57, National Physical laboratory, Teddington, UK, 1972.
24. Von Neuman J. First Draft of a Report on the EDVAC. Moore School of Electrical Engineering University of Pennsylvania. June 30, 1945.

INTERVENCIONES

Prof. Galindo Tixaire

Enhorabuena por su clara conferencia. Me gustaría conocer su opinión sobre los siguiente: 1/ ¿Qué se va a hacer con toda esa montaña de

datos que ha mencionado? 2/ ¿Quién va a limpiar su ruido informativo? Y finalmente, 3/ ¿cree que podremos enseñar a los ordenadores a que hagan esto solos? Gracias.

Prof. García Sagredo

Quiero unirme a la felicitación por la exposición tan clara que ha realizado sobre los retos que la tecnología está planteando a la Medicina. Yo me he visto retratado en su exposición ya que el ser genetista hace que se esté más cercano a muchas de estas nuevas tecnologías. Hace 15 años participé en un proyecto de investigación con microscopios paralelos de forma que desde el Hospital Ramón y Cajal era capaz de manejar y ver lo que estaba en un microscopio en la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación. Posteriormente empecé a manejar bases de datos que nos ayudaban a diagnosticar enfermos dismorfológicos, diagnóstico muy difícil sin el manejo masivo de información. Esto planteaba reticencias en otros colegas que pensaban que el propio paciente, manejando esas bases de datos sería capaz de diagnosticarse a sí mismo, algo que no es posible ya que se precisa de la objetivación de datos esenciales del propio paciente, difíciles de obtener sin conocimientos específicos. Hoy, en la consulta de un genetista, es necesario tener un ordenador con conexión a internet ya que es imprescindible conectarse a la base de datos del genoma y preguntar la eficiencia del diagnóstico molecular de un gen en una enfermedad determinada antes de ofrecer ese diagnóstico al paciente. En otro orden de cosas, las redes sociales son de mucha ayuda en Genética Clínica ya que las asociaciones de pacientes ofrecen un apoyo extraordinario al médico y a otros pacientes o familias.

Por lo tanto no cabe duda de que está revolución tecnológica ya ha llegado, está aquí y la estamos utilizando, por lo tanto sea bienvenida. Pero también surgen problemas, como acaba de mencionar el Prof. Serrano Ríos, no debemos de olvidar que somos nosotros quienes hemos inventado al robot y no el robot a nosotros. Uno de estos problemas es el denominado «direc to consumer» o el ofrecimiento de pruebas genéticas de forma indiscriminada por internet, en realidad es volver a los tiempos de la charlatanería. Basta con la utilización de un sistema de minería de datos para conocer polimorfismos genéticos que pueden estar implicados en la predisposición de enfermedades comunes y de esta forma ofre-

cer servicios de medicina predictiva y/o preventiva a través de internet sin ningún dato previo.

Mi pregunta sería quien y de qué forma se podrían regular estos «servicios» de forma que no fueran dañinos y si organismos como esta Real Academia podrían ofrecer su asesoramiento parara estas futuras regulaciones.

Gracias.

Prof. García-Sancho

En primer lugar quiero felicitar muy sinceramente al Dr. Mayol por el magnífico repaso que nos ha dado a la importancia de los ordenadores y de internet al desarrollo y ejercicio de la Medicina. Efectivamente internet, no lo dudo, es una gran ayuda para la práctica de la Medicina, si bien son necesarios ciertos filtros en la selección de la ingente información que proporciona al usuario. A el, y a mi hace más años, nuestro común Maestro, el Prof. Durán, nos enseñó que la Cirugía era una mezcla, bien proporcionada, de Ciencia, de Técnica, de Arte, de Empirismo y de Humanismo. Si la relación del paciente y el médico solo se hace a través del ordenador, ¿donde queda el humanismo en el ejercicio de nuestra profesión?. ¿No queda minimizada o suprimida la, a mi juicio, imprescindible relación médico-paciente?

¿No considera imprescindibles para cualquier médico, además de una buena y detallada anamnesis, las cuatro maniobras clásicas de la exploración clínica?. En nuestra profesión, a modo de ejemplo, la tonalidad de una ictericia es suficiente para intuir un diagnóstico y la palpación de un vientre en tabla sugiere, con toda probabilidad, la necesidad de una intervención quirúrgica urgente.

No cabe duda que la técnica quirúrgica puede beneficiarse sustancialmente de la robótica, pero a fín de cuentas, por el momento al menos, el robot debe ser manejado por el cirujano. ¿Nos encontramos ya en la tercera gran revolución de la humanidad, la llamada «singularidad tecnológica» después de la primera gran revolución, la agricultura, y de la segunda, la industrial? ¿Hemos pasado del humanismo al transhumanismo y nos acercamos al posthumanismo?

Reitero mi felicitación por su interesante conferencia.

Prof. Rodríguez Rodríguez

La exposición del nuevo académico correspondiente, nos ha permitido tener una Sesión académica compactada y focalizada con la anterior en tecnología de aplicación médica.

Julio Mayol ha traído la situación actual del cambio tecnológico, por mediación de los ordenadores e internet en medicina. Tal como ha manifestado, esta Academia está en esa progresión, y no es de extrañar, que a esta sesión le suceda el próximo jueves una extraordinaria sobre terminología médica en la historia clínica, y en el próximo mes un ciclo sobre Sistema robótico Da Vinci y otra Sesión extraordinaria sobre las Tic's en Medicina.

Tal vez el avance sea aún mayor cuando se concluya, como el últimamente puesto a punto o se desarrolle en mayor perfección, el "hombre biónico" aunque no se le hayan podido transplantar determinados órganos humanos, y que probablemente dirigirá y resolverá innumerables problemas médicos. Pero en el campo informático, uno de los principales problemas, tal como ha señalado el Prof. Galindo es el ruido. Es difícil subsanar las diferencias entre lo válido o el error, porque no le distinguen la mayoría de los usuarios, tal como sucede con Wikipedia. Esto no es nuevo, tampoco los estudiantes, de una materia distinguen los errores habituales de los apuntes tomados por otro estudiante en una clase. Aun así el avance es impresionante. Decía el Dr. Mayol que la RMN efectuada en un país de un continente, la informan desde otro, tal como desde la India. El Prof. Carreras, mejor que yo, sabe que se va más allá, y que un sistema digitalizado, se pueda contrastar hoy día en diagnóstico de imagen con otro sistema digitalizado, ambos creados y basados en el conocimiento del hombre, y en el que se implican incluso los falsos positivos y negativos.

Más deseo cuestionar, sabiendo que los sistemas y aplicaciones originados por múltiples personas, se industrializan, y es que a veces se pueden generar gravísimos errores. Recientemente podemos recordar y por estar relacionada con la especialidad, antes aducida, un caso de programaciones en radioterapia. La pregunta que surge, y no solo desde un aspecto bioético, es ¿a quién compete la responsabilidad en el error en "e-salud", si estos no se han contrastado con otros procederes, y se mantiene una programación obsoleta al avance de la ciencia?

PALABRAS FINALES DEL SR. VICEPRESIDENTE

Me corresponde, en primer lugar excusar al Sr. Presidente que se encuentra fuera de España, y por eso he tenido que presidir hoy esta Sesión. Quiero ser sintético porque prácticamente ya se ha dicho todo y yo voy a ser redundante, pero querría agradecer muy sinceramente en nombre de la Academia a los dos conferenciantes de hoy que han sido los dos extraordinarios. El Prof. Galindo que tiene la capacidad como físico de transmitir sus conocimientos por osmosis, porque tiene una gran densidad y a través de una membrana semipermeable como es la de la ignorancia nos ha hecho ver como no puede definir lo que es el tiempo, es una magnitud física pero también es una magnitud biológica. Yo arrimando el ascua a mi sardina tengo que decir que el tempo interior es el que prácticamente preside todos los fenómenos vitales como no solamente el ciclo menstrual y el embarazo que son 4 y 40 semanas biológicas, también el ritmo circadiano, todo es tiempo y ese tiempo biológico también tiene su importancia. Efectivamente no se ha visto como es difícil medirlo, hemos pasado de un segundo al año en la edad media a hablar de trillones, que a mi desde mi ignorancia física se me va, no veo muy fácilmente lo que es un trillón y mucho menos un trillón dividido. La verdad es que hoy día con la átomo de cesio, con los iones, se puede medir el tiempo como nos ha dicho muy bien el Prof. Galindo y nos ha hecho viajar al pasado y al futuro y efectivamente yo le tengo que agradecer en nombre de la Academia su magnífica disertación.

Y el Prof. Mayol, que le voy a decir, querido Julio, has estado espléndido, la informática está en auge, yo tengo mis resquemor por decirlo de alguna forma por lo que ha dicho el Prof. Casado, yo soy médico ya antiguo, no soy anciano, y miro a nuestro Prof. Diego Gracia porque el otro día nos dio una disertación etimológica de lo que es ser mayor, a mi me gusta más ser mayor, que anciano, que viejo, y yo creo que el ser mayor nos da un criterio y ese criterio nos hace el tener un cierto recelo hacia este auge que está adquiriendo la informática, no cabe la menor duda que es un avance, que es un avance además que lo lleva la juventud que son además los que saben innovar, pero el criterio del viejo siempre hay que tenerlo en cuenta y yo creo que en cierto modo hace falta una legislación para uso de internet de todo en la relación médico-enfermo. Los que hemos tenido consulta a pie de silla como decía Marañón y ha dicho el Prof. Casado, sabemos lo que es recibir a un enfermo que ha leído en internet y no tiene capacidad de entenderlo, cuantas veces tenemos

problemas con eso en la consulta, creo que es necesaria, como he dicho, una legislación porque yo creo que se abusa hoy día de ese avance que tiene la medicina.

Quería ser sintético y quiero simplemente agradecer en nombre de la Academia a los dos académicos, que me han dicho que era la primera vez que actuaban aquí. Yo deseo, y creo que todos, que nos hablen muchas más veces, muchas gracias y se levanta la Sesión.

IV SESIÓN CIENTÍFICA

Día 26 de febrero de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA: UN PROBLEMA EN EL PACIENTE MAYOR

ADHERENCE: A PROBLEM IN THE ELDERLY

Por el Excmo. Sr. D. José Manuel Ribera Casado

Académico Número

Resumen

La adherencia terapéutica entendida como la aceptación expresa por parte del paciente del régimen terapéutico prescrito, así como del seguimiento correcto del mismo, constituye un problema de salud importante en la medida en la que no se lleva a cabo con una frecuencia que puede alcanzar hasta al 50% de los casos. En esta revisión se analizan los factores de riesgo de la no-adherencia. También los datos de cumplimiento en diferentes estudios referidos a distintas situaciones clínicas tanto relacionadas con fármacos como con otras formas de tratamiento no farmacológicas. Por último, se hacen recomendaciones para mejorar esta situación. Se concluye que una buena adherencia implica motivación y compromiso por parte del equipo médico y del paciente.

Abstract

Adherence is generally defined as the extent to which patients behaviors coincide with the healthcare providers and patients jointly agreed healthcare objetives and therapeutic regimen. Rates of non-adherence may arrive until

a 50%. This review analyze risk factors for a bad adherence patterns as well as try to provide attitudes and supportive measures to enhance the patients' adherence to prescribed therapeutic measures. We comment protocols and experiences of both, drug and non-drug therapeutic indications and we suggest different possibilities in order to improve the ability of physicians to recognize nonadherence, working together with patients and other health providers.

En España, a lo largo del siglo XX se ha multiplicado por 2.5 la esperanza de vida media al nacer. Hemos pasado de los 35 años en 1900, hasta los 80-82 en el año 2000, lo que supone añadir casi 50 años a la esperanza de vida de los españoles. Durante este tiempo la población mayor de 65 años se ha multiplicado por ocho y por veinte la de los centenarios. Por primera vez en la historia el número de personas con más de 65 años supera al de menores de 15. Este cambio conlleva importantes consecuencias en materia de salud ya que el colectivo de más edad es el principal consumidor de recursos sanitarios. En ese contexto un aspecto importante, poco atendido, y al que se dedica esta sesión, es el relativo a la mala adecuación entre las prescripciones terapéuticas de cualquier tipo y la realidad de su ejecución. Las personas mayores reciben entre un cuarto y la mitad de las prescripciones farmacéuticas y son responsables casi de las tres cuartas partes del coste en fármacos (1-3).

CONSIDERACIONES CONCEPTUALES

El concepto de cumplimento –o de cumplimiento terapéutico– viene definido en el diccionario de términos médicos de la RANM como el "grado de coincidencia entre la conducta de un paciente en relación con la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida y las prescripciones del médico" (4). El término "adherencia" añade a lo anterior un matiz importante: la aceptación expresa por parte del paciente de los objetivos de salud planteados y del régimen terapéutico prescrito. Presupone una voluntad activa. Desde el punto de vista conceptual representa el paso previo para alcanzar un buen cumplimiento terapéutico *("compliance"* en terminología inglesa) (5).

Es probable que ninguno de estos dos términos sea el ideal, pero son los que se utilizan, habitualmente como sinónimos, y hay que atenerse a ello. Lo importante es que el beneficio pleno se alcanza únicamente si el paciente sigue la prescripción de forma correcta y mantenida en el

tiempo. Para ello resulta decisivo lograr su convencimiento y su voluntad de colaboración, su adherencia. Cuando esto no es así los problemas pueden surgir por diferentes vías. En unos casos por obviar las indicaciones establecidas, lo que limita las expectativas terapéuticas. En otros por pasarse de las mismas o decidir por si mismo sin tomarlas en consideración. Cuando esto ocurre se multiplican las posibilidades de aparición de lo que conocemos como "reacciones adversas".

Habitualmente el concepto de reacción adversa se asocia a los efectos no deseados de una medicación (RAM). Existen numerosas publicaciones epidemiológicas y clínicas en los últimos 20-30 años que nos orientan acerca de la magnitud del problema. No voy a detenerme mucho en este punto. Se sabe desde hace muchos años que las RAM afectan al 10-20% de los pacientes en sus primeras semanas tras el alta hospitalaria. También que casi siempre se pueden prevenir con una buena adherencia terapéutica (6-8).

Se estima que la cuarta parte de los ancianos que viven en la comunidad sufren consecuencias negativas en su salud por prescripciones inadecuadas (9). Las RAM representan el 6% de los ingresos en las unidades de agudos hospitalarias en Irlanda en la población por encima de los 65 años (10). Datos similares se encuentran en nuestro país, donde una revisión de la literatura analiza trabajos aparecidas entre 1997 y 2004 con un total de 139.799 pacientes. Presentaron RAM un 3% y la tasa de hospitalización como consecuencia de ello fue del 6.5%, muy similar a la irlandesa, con una estancia media de 4±1.3 días. Según los autores del estudio un 50% de estas RAM eran previsibles y podrían haberse evitado. Los factores asociados más importantes para su aparición fueron la polimedicación y la edad avanzada (11).

La polimedicación y la edad no son los únicos factores de riesgo de RAM. Junto a ellos se conocen otros muchos con evidencia positiva en la literatura científica. Entre otros las dosis excesivas o inadecuadas, la duración del tratamiento, el tipo de fármaco, el hábito de automedicarse, la situación nutricional y, en consonancia con el tema de esta conferencia, el mal cumplimiento terapéutico en cualquiera de sus formas. En este sentido prever la eventual posibilidad de un mal cumplimiento o de la aparición de interacciones medicamentosas que puedan dar lugar a RAM constituye una de las prioridades a tener en cuanta a la hora de planificar el alta en los pacientes mayores hospitalizados (12).

FÁRMACOS Y NO FÁRMACOS

La mala adherencia puede –y suele– asociarse al tratamiento farmacológico, pero importa destacar que se trata de un concepto aplicable también a otras formas de indicación terapéutica. Si nos centramos en los fármacos cabe recordar que el anciano es su consumidor máximo. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud de 2004 el 86.4% de la población española con edades entre los 65 y 75 años los había consumido en las dos semanas previas a la encuesta. Esta proporción se elevaba al 92.5% en los mayores de 75 años. En ambos casos el consumo era mayor por parte de las mujeres (13). Son datos que se repiten con mínimas variaciones en las sucesivas ediciones posteriores de este mismo estudio (14).

Se estima que los mayores de 65 años consumen al menos una media de 2-3 fármacos al día cuando viven en la comunidad. Entre 6 y 8 si lo hacen en residencias y proporciones mucho más altas en el caso de estar hospitalizados. Son cifras que se van elevando en paralelo a la edad de la población estudiada. Las tasas de autoprescripción están muy próximas al 100%. En estos datos, además, no se suelen incluir productos como pomadas, colirios, suplementos vitamínicos y productos similares, así como, con mucha frecuencia, tampoco muchos otros de fácil acceso para tratamientos sintomáticos (dolores, estreñimiento,…) y para los que no se precisa receta médica.

Fuera del mundo de los fármacos la no adherencia puede encontrarse en otros campos, aunque éste sea un aspecto menos estudiado. Entre ellos en las recomendaciones vinculadas a la promoción de la actividad física, a diversas formas de rehabilitación, o a las recomendaciones relativas a la alimentación y nutrición. En este último caso, bien lo sean de carácter general, bien en forma de suplementos. Tampoco al de la supresión de hábitos tóxicos, especialmente en los casos del tabaco y del alcohol.

¿CUMPLIMIENTO?

El cumplimiento terapéutico adecuado y, sobre todo, la adherencia al mismo por parte del enfermo es algo que no se consigue en una gran proporción de casos. La Organización Mundial de la Salud estimaba hace unos años que se trataba de un problema especialmente importante en el caso de los pacientes crónicos, por lo general con edades avanzadas, un colectivo donde el grado de incumplimiento se estimaba en un 50% (15).

En una revisión más reciente referida al aparato cardiovascular Valentín Fuster insistía en lo mismo tanto para cuando se hablaba de estilos de vida como en lo referido a la adherencia farmacológica (16).

Existen numerosísimos estudios en la literatura que evalúan aspectos concretos, especialmente referidos a tratamientos farmacológicos en campos como la patología cardiovascular (HTA, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria), la oncológica (quimioterapia), la diabetes mellitus tipo 2, la patología respiratoria (sobre todo EPOC e infecciones) o la osteoporosis. Comentaré algunos recientes a título de ejemplo con el fin de destacar los factores de riesgo más relevantes en este terreno. A la luz de los mismos veremos como al problema del no-cumplimiento se añaden otros en el caso de los pacientes mayores que tienen que ver con la menor atención prestada a este colectivo cuando no con la evidente discriminación por razones de edad.

El estudio nacional francés conocido como *ENTRED STUDY* evalúa a 3637 pacientes con diabetes tipo 2 (DM-2). Considera que la adherencia es buena en el 39% de los casos, media en el 49% y pobre en el 12%. Como factores de riesgo negativos destaca la edad (ser muy joven), la condición de emigrante, tener problemas económicos, asumir una mala aceptación de la enfermedad, vivir solo, disponer de un soporte social pobre, recibir escasa información sobre la enfermedad o la necesidad de recurrir al especialista (17).

En España García Reyes et al analizaron los factores de abandono de 493 pacientes con patología cardiovascular y edades entre 18 y 99 años. A todos ellos se les hizo un seguimiento de 2 años. La tasa de abandonos fue del 39.4% cuando la prescripción procedía de un médico general y del 22.4% si lo era del especialista. Las tasas de abandono eran más altas si el número de fármacos al día era de 2 o más (18).

En un estudio clásico, el *CARDIOVASCULAR HEART STUDY*, se analizan varios miles de sujetos con edades superiores a los 65 años (media 78). Se comprueba que sólo_el 55% de los pacientes con dislipemia recibían estatinas y tan sólo lo hacían el 26% de los diabéticos. Lo que es peor, a la no-prescripción en casos en los que esta familia farmacológica estaba claramente indicada, se añadía que los objetivos terapéuticos tan sólo se cubrían respectivamente en el 54% y en el 8% de estos pacientes (19).

En relación con la osteoporosis una base de datos sobre 6.390 pacientes sometidos a diferentes tratamientos muestra, en primer lugar, que estaban infratratados, pero, además, se ponía de manifiesto que en el 54% de los casos las prescripciones eran seguidas durante menos de

30 días y que la adherencia entre los pacientes crónicos era apenas del 43%. Entre los principales factores que limitaban el cumplimiento destacaban la presencia de efectos secundarios (27%), la escasa información sobre los tratamientos prescritos (17%), la ausencia de motivación (9%), la dificultad para la toma del fármaco (9%) o la sensación de no recibir ningún beneficio (9%) (20).

Lo que podríamos considerar como "no diagnóstico" constituye otra forma, en este caso involuntaria, de incumplimiento. En relación con ello otro estudio reciente llevado a cabo en Dinamarca y basado en un cuestionario dirigido a 4975 hombres con edades entre 60 y 75 años para conocer su grado de información sobre procesos crónicos de alta prevalencia ponía de manifiesto que salvo la DM-2 todas las enfermedades crónicas investigadas estaban infradiagnosticadas. Esto era especialmente llamativo en los casos de la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la osteoporosis, la artrosis y la disfunción eréctil (21).

En términos generales se admite que en la no-adherencia intervienen factores de diversos tipos: derivados de la personalidad del enfermo, factores sociales y económicos, otros vinculados al equipo médico y algunos relacionados con la enfermedad y sus consecuencias. Esto último ocurre especialmente en los casos de demencia, depresión o comorbilidad. También contribuyen factores derivados de las propiedades y características del propio fármaco (1, 22-26).

De acuerdo con la revisión de la literatura probablemente más completa, son predictores de no-adherencia farmacológica claramente establecidos en la literatura los siguientes: presencia de problemas mentales (depresión, deterioro cognitivo), el carácter asintomático de la enfermedad, un seguimiento inadecuado en el tiempo, la presencia de efectos colaterales de la medicación, la mala relación con el sistema sanitario o, directamente, con el médico, la falta de fe en los posibles beneficios, la negación de la enfermedad, el acceso difícil a la medicación, los tratamientos complejos en cuando a plurimedicación o dosificación y determinados factores económicos como un costo elevado o la exigencia de copago (1).

Por el contrario existen también estudios que evalúan lo que podríamos llamar factores positivos, predictores de una buena adherencia ante determinadas situaciones. Por ejemplo en un estudio sobre el grado de cumplimiento en casos de leucemia mieloide crónica destacaban el buen soporte social, el grado de información y la menor sobrecarga farmacológica (27). Otro trabajo centrado en la anticoagulación oral por fibrilación

auricular destacaba como factores positivos el buen conocimiento de la enfermedad de base, lograr por parte del enfermo una buena motivación a corto y largo plazo, personalizar el tratamiento e involucrar al paciente en alguna forma de autocontrol (28).

Un metanálisis llevado a cabo sobre 62 ensayos clínicos seleccionados entre 4124 recogidos de MEDLINE evalúa 18 formas de intervención centradas en procesos crónicos haciendo especial hincapié en la HTA, la insuficiencia cardiaca, la depresión y el asma. Encuentra que son factores predictores de una buena adherencia el poco costo del producto para el paciente, el seguimiento mantenido, y la educación adecuada sobre hábitos de comportamiento (29).

Como he señalado, fuera del campo de los fármacos también se hace necesario buscar y conseguir una buena adherencia por parte del paciente a otras formas de tratamiento. Especialmente en lo relativo a los estilos de vida. Las experiencias al respecto tienden a ser malas. Así en el campo de la actividad física existe muy mala adherencia a los programas sea cual fuere el programa propuesto, con más del 50% de abandonos a los 6 meses (30), incluso cuando las recomendaciones se establecen siguiendo las guías y protocolos establecidos (31). Con todo existen algunas experiencias positivas (32). Parece que son factores favorecedores en este terreno la buena salud basal, el hecho de estar jubilado, la historia previa de actividad por parte del sujeto, no ser fumador y disponer de un entorno ambiental favorable.

Otro capítulo importante es el que tiene que ver con los costos económicos de la no-adherencia. Se trata de algo que resulta difícil de calcular pero que, de acuerdo con todas las estimaciones, suponen cantidades muy elevadas y constituye una prioridad económica para la Organización Mundial de la Salud (33). En Canadá y refiriéndose al año 2003 se habla de una cifra superior a los 3500 millones de dólares (34). En los Estados Unidos de 100.000 a 290.000 millones de dólares/año (29). Otro dato indirecto nos habla de 6006 Euros por hospitalización prevenible derivada del mal uso de fármacos (Estudio HARM. Holanda) (35).

RECOMENDACIONES

A la hora de las recomendaciones resulta prioritario conseguir el compromiso activo del paciente (más la adherencia que el cumplimiento). Para ello, como punto previo, se hace necesario llevar a cabo una eva-

luación geriátrica integral poniendo especial énfasis en la comorbilidad y en la historia farmacológica. También, asegurar unas buenas medidas de seguimiento y control a medio y largo plazo. A la hora de prescribir es fundamental dedicar tiempo a las explicaciones y ofrecer unas normas claras que sean asumidas por el paciente. Todo ello pasa por sensibilizar al paciente, a su entorno y al conjunto de los profesionales implicados.

A la evaluación cuidadosa, historia clínica completa y valoración funcional física, mental y social, habrá que añadir una historia farmacológica detallada que incluya observación directa, recuento de fármacos y determinación de niveles biológicos si ello fuera preciso. También es útil pasar alguna escala específica como la de Moriski, el Moriski abreviado, o el Brief Medication Questionaire (36-37).

Una buena norma a la hora de prescribir es atenerse al principio de que es mejor utilizar pocos medicamentos bien conocidos que muchos y conocerlos poco. Los médicos en general sabemos poco de farmacodinamia y farmacocinética, así como de los cambios operados por la edad en estos campos. Desconocemos en gran medida los mecanismos de acción farmacológica, la capacidad de unión a proteínas, las interacciones con otros fármacos o con los alimentos, la vida media del fármaco, sus vías de eliminación o sus efectos secundarios y toxicidad.

Por todo ello merece pena insistir en que en la prescripción se deben establecer recomendaciones adecuadas y claras, dedicar tiempo suficiente a exponer la información y a estrechar la relación del paciente con su entorno sanitario (médico, farmacéutico, enfermero,…), asegurar la complicidad de familia y/o cuidador, cuidar los "aspectos cosméticos" (tamaño del fármaco, color, gusto,…), limitar la multiplicidad de prescriptores y fijar controles frecuentes.

A la hora de las explicaciones es fundamental razonar el por qué del tratamiento y las ventajas que ofrece en términos de expectativas, los posibles efectos secundarios, la duración prevista y el plan de revisión. También establecer un sistema de comunicación continuada con el profesional más adecuado y en la medida de lo posible recurrir al uso de las guías y protocolos establecidos por las sociedades científicas.

Al prescribir y evaluar es recomendable recurrir a criterios validados en la literatura. En este sentido son muy útiles los criterios de Beers, actualizados en 2012 (38-40). También los STOPP y su complemento, los criterios START de 2008 (41-42). En estos momentos al hilo del estudio SENATOR (2013-2016) se están diseñando unos criterios criterios específicos conocidos como ADRROP (*Adverse Drug Reaction Risk in Older*

Patientes). También la agencia europea del medicamento (EMA) tiene publicadas unas guías que pueden servir como referencia (43).

La adherencia a las guías mejora la respuesta. El estudio MAHLER llevado a cabo con la colaboración de 150 cardiólogos de 6 países sobre un total de 1410 pacientes con insuficiencia cardiaca y una edad media de 68.6 años puso de manifiesto que la mejora en el cumplimiento cuando se recurría a protocolos consolidados se podía evaluar entre un 6 y un 20%, además de reducirse la tasa tanto de ingresos como de reingresos hospitalarios (44).

Entre las normas prácticas a la hora de actuar deben incluirse la de no culpabilizar al paciente por los posibles fallos en el cumplimiento, personalizar siempre la intervención aunque sea ateniéndose a guías o protocolos prestablecidos, fortalecer la relación del paciente con su médico y prestar atención al papel positivo que pueden desempeñar otros profesionales. Existe evidencia de los efectos positivos de los consejos y controles desempeñados por farmacéutico y enfermero en el caso de los pacientes crónicos, y de cómo a través de ellos se reduce número de medicaciones inapropiadas y se mejora la adherencia (45). También de los efectos positivos de una buen soporte familiar, por ejemplo, para mejorar el control de la DM-2 (46).

Reducir la cuantía de fármacos y el número de tomas también mejora la adherencia. Así se desprende de un metanálisis llevado a cabo sobre 29 estudios en pacientes mayores con enfermedad cardiovascular (1988-2011). La adherencia era tanto mejor cuanto menor lo era el número diario de tomas (47). Lo mismo ocurre en otras situaciones patológicas de carácter agudo como con el uso de antibióticos ante las infecciones respiratorias (48).

En los últimos años están apareciendo, al hilo de los desarrollos tecnológicos, sistemas de medición de la adherencia (SMA) confeccionados para proporcionar información sobre el comportamiento del paciente de manera que pueda actuarse de inmediato. Son procedimientos con capacidad de información automatizada para enviar alertas que permiten una comunicación bidireccional inmediata, diseñados en base al entorno y a las necesidades del paciente (49). Estas soluciones tecnológicas se muestran cada vez más eficaces y baratas para evitar esperas y visitas. Entre los requisitos necesarios para mejorar la adherencia deben reunir los siguientes: aplicabilidad, objetividad, persistencia, aceptabilidad por parte del paciente y de su cuidador, facilidad de manejo, posibilidad de llevar a cabo mediciones simultáneas y de efectuar correcciones en tiem-

po real y, evidentemente, ser coste/efectivo (49). A conclusiones similares se llega en otros trabajos (50).

Antes de terminar quisiera comentar algunos puntos relativos al logro de la adherencia en campos ajenos a la farmacología, sobre todo en el relativo a la alimentación y a la suplementación nutricional que tiene lugar en las residencias de ancianos. En el caso de la adherencia vinculada a la actividad física un trabajo ya citado llevado a cabo sobre 996 personas con edades entre los 65 y 68 años encontraba buenos resultados utilizando para ello entrevistas personales y sesiones educativas de carácter grupal.

Con respecto a la cuestión de los suplementos orales nutricionales una **r**evisión enfatiza la importancia de la desnutrición calórico proteica en el viejo, algo que según los autores puede llegar a afectar hasta al 25-40% de la población y compara diversas formas de proceder: reforzar comidas, dar suplementos de proteínas y minerales, o dar suplementos líquidos nutricionales. Cree que el énfasis debe ponerse en los mayores de 75 años y en aquellos sujetos con un índice de masa corporal (IMC) inferior a 20 (51).

Un estudio holandés analiza en 66 pacientes con una edad media de 76 años diferentes formas de intervención tras una fractura de cadera. Sus conclusiones muestran que los consejos nutricionales directos (cara a cara) son útiles, pero que monitorizar su cumplimiento es mejor y que los suplementos orales deben mantenerse como mínimo durante dos meses (52).

El *Chicago Health and Aging Project* incluía a 3502 participantes mayores de 65 años y correlacionaba las indicaciones dietéticas con la aparición de síntomas depresivos. Se trataba de sujetos no deprimidos al inicio del estudio y que fueron seguidos por término médico 7.2 años. La evaluación se llevaba a cabo mediante un cuestionario de adherencia a la dieta. Los resultados mostraron que cuanta más adherencia menor presencia de síntomas depresivos (p: 0.04) (53).

En el estudio PREDIMED de prevención primaria cardiovascular a través de la dieta (suplementar con aceite de oliva o con frutos secos) se encontraron resultados especialmente positivos en aquellos sujetos que mostraron una mejor adherencia (54).

En otros casos la búsqueda de la adherencia se establece en orden a objetivos muy específicos como, por ejemplo, evitar pérdidas de peso no buscadas en ancianos que viven en residencias. Un ensayo clínico a este respecto mostró que la presencia de un staff en dos comidas del día,

durante 5 días a la semana, 24 semanas seguidas, lograba que los ancianos comieran más y mejor. Se evita malnutrición y pérdidas de peso no deseadas a expensas, eso si, de aumenta las necesidades de personal (55). En la misma línea un estudio valora cómo y con que frecuencia se determina el peso en ancianos que viven en residencias a lo largo de un año. La principal conclusión es que disponer de un protocolo estandarizado mejora la detección de la pérdida de peso y permite estrategias de intervención nutricional más precoces (56).

También existen estrategias dirigidas a seleccionar y orientar a los pacientes ancianos más necesitados de ayuda par comer. Entre ellas la conocida como *"Minimal Eating Observation Form" (MEOF*) (57). Se trata de un protocolo con nueve epígrafes (SI/NO) que recoge aspectos relacionados con ingestión, deglución, cuantía de la ingesta y apetito. Está validado en varios hospitales suecos. Existe una guía muy completa sobre alimentación, nutrición, suplementos nutricionales y adherencia a los mismos dirigida a sujetos que viven en residencias, elaborada por diferentes sociedades europeas (58).

Aunque sea una obviedad, merece la pena insistir en que el tratamiento nutricional funciona si el anciano lo sigue. Para ello se hace necesario buscar la adherencia más allá del mero cumplimiento, lo que supone un compromiso activo del paciente y de todos los profesionales sanitarios involucrados. Implica a médicos, enfermeras, auxiliares, residentes y familiares. Exige programas individualizados. Es necesario establecer entrevista con el anciano y/o los familiares. Explicar qué es un suplemento y que beneficio aporta, detectar preferencias de sabores, texturas, etc, y, en el caso de las residencias comprometer al equipo enfermera-auxiliar

Hay que evitar la idea de que los suplementos son una alternativa a las comidas. Los mejores resultados se obtienen asociando el suplemento al desayuno, antes de ir a dormir o en pequeñas cantidades acompañando a la toma de medicación. Explicar que no todos los suplementos son iguales. Se deben adaptar a cada anciano teniendo en cuenta su patología de base, sus gustos y el formato más adecuado. Entre los consejos para conseguir motivar se debe explicar a pacientes y familiares que los suplementos nutricionales son un tratamiento para la desnutrición. Se administrarán a una temperatura correcta, preferiblemente templados, tomándose el tiempo suficiente, nunca de golpe ni con prisas. Si se ingiere muy rápido se puede producir mala tolerancia, pueden aparecer diarreas y suponer una mala experiencia para el anciano. Si no se vacía la botella se desperdicia el suplemento con la correspondiente pérdida

económica. Por ello se recomienda el empleo de volúmenes pequeños. La mejor adherencia con los suplementos orales hipercalóricos guarda relación con el menor volumen de los mismos.

Existen estrategias de control de la adherencia a esta forma de tratamiento. Entre ellas contabilizar el número de envases, comprobar por escrito el cumplimiento de los protocolos nutricionales, registrar la actividad de enfermeras y auxiliares sobre el tratamiento nutricional, valorar el efecto terapéutico y, evidentemente, evaluar el estado nutricional de forma sistemática y periódica. El papel de los enfermeros es fundamental para asesorar, por proximidad en el lenguaje, búsqueda de complicidades, control y seguimiento (59-61). También el de los profesionales de la farmacia (62-63)

Para concluir destacaré de nuevo en la tabla 1 los principios básicos para conseguir una buena adherencia, bien sea medicamentosa o no. Pueden resumirse de la siguiente forma: motivación y compromiso por parte del equipo médico, traslado de esa motivación al paciente y seguimiento mantenido (64). Ello implica disponer de una información y formación adecuadas por parte de los profesionales, conseguir una sensibilización de la sociedad ante este problema y, siempre, huir de cualquier tipo de "actitudes ageistas" o discriminatorias en base a la edad. El mayor énfasis, la atención más cuidadosa, debe ponerse en los grupos de mayor riesgo. Y que el indicativo más importante de este grupo lo constituye el hecho de tener una mayor comorbilidad y polifarmacia.

REFERENCIAS

1.- Osterberg L, Baschke T.- Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353:487-497.
2.- Mera F, Mestre D, Almeda J, Ferrer S, Formiga F, Rojas S.- Paciente anciano y medicación crónica inapropiada en la comunidad ¿Somos conscientes de ello? Rev Esp Geriatr Gerontol 1011; 46:125-130.
3.- Sánchez Fidalgo S, Arche MA, Cordón P, Galván M, Cañizares V, Motilva V.- Evaluación del cumplimiento terapéutico en pacientes mayores institucionalizados. Efectividad de la actuación farmacéutica. Farm Aten Prim 2007; 5:128-132.
4.- Diccionario Términos Médicos RANM. Madrid. 2012. pg.437.
5.- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DJ (eds).- Compliance in healthcare. Johns Hopkins Universitary Press. Balrtimore. 1976.
6.- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, at al.- Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. JAMA 1995; 274; 29-34.

7.- Forster AJ, Murf HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW.- The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. Ann Intern Med 2003; 138:161-7.
8.- Forster AJ, Murf HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW.- Adverse drug events occurring following hospital discharge. J Gen Intern Med 2005; 20:317-23.
9.- Wilcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S.- Inappropriete drug prescribing for the community-dwelling elderly. JAMA 1994; 272:292-96.
10.- Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony.- Potentially inappropriate medicvations defined by STOPP criteria and the risk adverse crugs events in older hospitalized patients. Arch Intern Med 2011; 171:1o13-1019.
11.- Puche Cañas E, Luna JdeD. Reacción adversa a medicamentos en España: Puesta al día. Rev Clin Esp 2006; 206:336-39.
12.- Bonnet-Zamponi D, d'Arailh L, Konrat C, et al.- Drug-related readmissions to medical units of older adults from acute geriatric units: results of the optimization of medication in AGEd multicenter randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 2013; 61:113-121.
13.- Instituto Nacional de Estadística (INE).- Valoración del estado de salud percibida en los últimos 12 meses según sexo y grupo de edad. Encuesta Nacional de Salud. Madrid. 2006.
14.- Instituto Nacional de Estadística (INE).- Tipo de medicación consumido en las últimas dos semanas según sexo y grupo de edad. Encuesta Nacional de Salud 2011-12. Madrid. 2013.
15.- Sabaté E.- Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción (documento Organización Mundial de la Salud traducido). Ginebra. WHO. 2004 (http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf.
16.- Fuster V.- Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). Rev Esp Cardiol 2012; 65(supl 2):10-16.
17.- Tiv M, Viel JF, Mauny F, et al.- Medication adherente in type-2 diabetes: The ENTRED Study 2007, a French population based study. Plos One 2012; 7(3):e32412.
18.- García-Reyes M, López-Torres J, Ramos García E, Alcarria Rozalén A, Fernández Olano C, López Verdejo MA.- Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Med Clin (Barna) 2002; 118:371-375.
19.- Smith NL, Savage PJ, Heckbert SR, et al.- Glucosa, blood presure, and lipid control in older people with and without diabetes mellitus: the Cradiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc 2002; 50:416-423.
20.- Tafaro L, Nati G, Leoni E, et al.- Adherence to antiosteoporotic therapies: role and determinants of "spot therapy". Osteoporosis Int 2013; 24:2319-23.
21.- Frost M, Wraae K, Gudex C, et al.- Chronic diseases in elderly men: underreporting and underdiagnosis. Age&Ageing 2012; 41:177-183).
22.- Tuesca-Molina R, Guayar-Castillón P, Banegas-Banegas JR, Graciano-Pérez Regadera A.- Determinantes del cumplimiento terapéutico de personas mayores de 60 años en España. Gacet Sanit 2006; 20:220-227.
23.- Palop Larrea V, Martínez Mir I.- Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. Inf Terap Sist Nac Salud 204; 28:113-120.

24.- Monane M, Bohn R, Gurwitz J, Glynn R, Levin R, Avom J.- Compliance with antihypertensive therapy among elderly medicaid enrolees: the roles of age, gender and race. Am J Public Halth 1996; 96:1805-1808.
25.- Banning M.- Older people and adherence with medication. A review of the literature. Int J Nurs Stud 2008; 45:1550-1561.
26.- Avorn J.- Medication use in older patients: better policy could encourage better practice. JAMA 2010; 314:1606-07.
27.- Efficace F, Baccarini M, Rosti G, et al.- Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myelod leukaemia: an observational patients-centered outcome study. Br J Cancer 2012; 107:904-9
28.- Brown TM, Siu K, Walker D, Pladevall-Vila M, Sander S, Mordin M.- Development of a conceptual model of adherence to oral anticoagulants to reduce risk of stroke in patients with atrial fibrillation. J Manag Care Pharm 2012; 18:351-62.
29.- Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al.- Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseses in the United Sates: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 157:785-95.
30.- White JL. Ransdell LB, Vener j, Flohr A.- Factors related to physical activity adherence in women: review and suggestions for future research. Women Health 2005; 41:123-148.
31.- Rhodes RE, Warburton DE, Murray H.- Characteristics of physical activity guidelines and their effect on adherence: a review of randomized trials. Sports Med 2009; 39:355-75.
32.- Garmendia ML, Dangour AD, Albala C, Eguiguren P, Allen E, Uauy R.- Adherence to physical activity intervention among older adults in a post-transitional middle income country: a quantitative and qualitative analysis. J Nutr Health Ageing 2013; 17:466-471.
33.- World Health Organization.- Adherence long-term therapies. Evidence for action. WHO. Geneve. 2003.
34.- Vick SA, Maxwell CJ, Hogan DB.- Measurements, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. Ann Pharmacother 2004; 38:303-312.
35.- Leendertse AJ, Van den Bemt LA,Poolman JB, Stoker LJ, Egberts ACG, Postma MJ.- Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. Value Health 2011; 11:34-40.
36.- Moriski DE, Green LW, Levine DM.- Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986; 24:67-74.
37.- Moriski DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ.- Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens 2008; 10:348-54.
38.- Beers MH.- Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. Arch Intern Med 1997; 157:1531-1536.
39.- Yourman LC, Lee SJ, Schomberg MA, Widera EW, Smith AKL.- Prognostic indices for older adults: a systematic review. JAMA 2012; 307:182-92.
40.- AGS- Beers criteria updated expert panel.- Beers criteria for potentially inappropiate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60:616-631.
41.- O'Mahony D, Gallagher PF.- Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. Age Ageing 2008; 37:183-141.

42.- Gallaher PF, O'Connor MN. O'Mahony D.- Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial usin STOPP/START crtiteria. Clin Pharmacol Ther 2011; 89:845-54.
43.- Cerreta F, Eichler AG, Rassi G.- Drug policy for an aging population – The European Medicines Agency's geriatric medicines strategy. N Engl J Med 2012; 367:1972-74.
44.- Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, et al.- Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. Eur Heart J 2005; 26:1653-59.
45.- Frost DW, Toubassi D, Detsky AS.- Rethinking the consultation process. Optimizing collaboration between primary care physicians and specialist. Can Fam Physician 2012; 58:826-8.
46.- Mayberry LS, Osborn CY.- Family support, medication adherence, and glycemic control among adults with typer 2 diabetes. Diabetes Care 2012; 35:1239-45.
47.- Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R.- Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. Curr Med Res Opin 2012; 28:669-80.
48.- Llor C, Bayona C, Hernández S, Moragas A, Miravitlles M.- Comparison of adherence between twice and thrice daily regimens of oral amoxicillin/clavulanic acid. Respirology 2012; 17:687-92.
49.- Stegemann S, Baeyens JP, Cerreta F, et al.- Adherence measurement and technology for medication in older patients populations. Eur Geriatr Med 2012; 3:254-260.
50.- Steimman MA, Handler SM, Gurwitz JH, et al.- Vellón the prescription: Medication monitoring and adverse drug events in older adults. J Am Geriatr Soc 2011; 59:1513-1520.
51.- Silver HD.- Oral strategies to supplement older adults' dietary intakes: comparing the evidence. Nutr Rev 2009; 67:21-31.
52.- Breedveld-Peters JJ, Reijven PL, Wyers, et al.- Integrated nutritional intervention in the elderly after hip fracture. A process evaluation. Clin Nutrition 2012; 31:199-205.
53.- Skarupski KA, Tangney CC, Li H, Evans DA, Morris MC.- Mediterranean dieta ns depressive symptoms among older adults over time. J Nutr Health Aging 2013; 17:441-45.
54.- Estruch R, Ros E, Salas-Savadó J, et al.- Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013; 368:1279-1290.
55.- Simmons SF, Keeler E, Zhuo X, Hickey KA, Sato HW, Schnelle JF.- Prevention of unintentional weight loss in nursing home residents: a controlled trial of feeding assistance. J Am Geriatr Soc 2008; 56:1466-73.
56.- Simmonds SF, Peterson EN, You C.- The accuracy weight assessment in nursing-homes: implications for the identification of weight loss. J Nutr Health & Aging 2009; 13:284-288.
57.- Westerngren A, Lindholm C, Mattsson A, Ulander K.- Minimal eating observation form: reliability and validity. J Nutr Health&Aging 2009; 13:6-12.
58.- 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". J Nutr Health & Aging 2009; 13:475-483

59.- Van Camp YP, Van Rompaey B, Elseviers MM.- Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69:761-79.
60.- Lumillo-Gutierrez I, Urpí-Fernández AM.- Intervenciones dirigidas por enfermeras para mejorar la adherencia a la medicación crónica. Enferm Clin 2013; 23:133-4.
61.- Del Castillo Arévalo F, Salido González M, Losada García A, García García M, Fernández Prieto T, Blanco Gutiérrez ML.- Valoración de la adherencia en el seguimiento del paciente diabético y uso de lenguaje enfermero. Enferm Global 2013; 30:18-27.
62.- Kripalani S, Roumie Cl, Dalal AK, et al.- Effect of a pharmacist intervention on clinical important medication errors after hospital discharge. Ann Intern Med 2012; 157:1-10.
63.- Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, et al.- A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2009; 169:894-900.
64.- Rosembaun&Shrank.- Taking our medicine-Improving adherence in the accountability era. N Engl J Med 2013; 369:694-5.

TABLA 1.- RECOMENDACIONES BÁSICAS PARA UNA BUENA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

- Llevar a cabo una historia farmacológica detallada
- Establecer las prescripciones adecuadas
- Establecer una relación fluida con el paciente basada en la confianza
- Dedicar tiempo y claridad a la información
- Asegurar la colaboración del acompañante
- Cuidar los aspectos formales
- Evitar o limitar la multiplicidad de prescriptores
- Establecer controles de seguimiento frecuentes
- Buscar la sensibilización de la sociedad en su conjunto

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

"Parece que uno de los principales riesgos en la falta de adherencia terapéutica en ancianos es la polimedicación procedente de poliprescriptores, distintos especialistas que recetan lo que creen oportuno en su área de dominio sin atención a las prescripciones debidas a otras comor-

bilidades. ¿No debería ser la correcta gestión de estas polimedicaciones, interacciones o inclusos incompatibilidades un papel fundamental del gerontólogo?"

Prof. Rodríguez Rodríguez

De forma telegráfica, diría únome a las felicitaciones expresadas, pero tal vez por deformación profesional, me induzcan a manifestar que el título de la conferencia: la adherencia terapéutica: un problema en el paciente mayor, sería más apropiada o explícita como adherencia terapéutica medicamentosa, pues, la nutrición, y en ella la hidratación, al igual que la actividad física y de ella al ejercicio, son hoy días básicos para la terapéutica en el paciente mayor. De nuevo mi felicitación.

V SESIÓN CIENTÍFICA

Día 5 de marzo de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

CIRUJANOS PREMIO NOBEL (I PARTE)

NOBEL PRIZE SURGEONS (PART I)

Por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín

Académico Número

Resumen

Se describe la biografía y el motivo por el que les fue concedido el Premio Nobel a investigadores que fueron cirujanos o que tuvieron formación quirúrgica en alguna etapa de su vida. En total, desde 1901 a 2012, ambos años incluidos, han sido doce los profesionales que, de forma individual o compartido con otros autores, han sido merecedores de tal distinción. En esta primera parte se analizan los premios de Theodor Kocher, Allvar Gulstrand, Alexis Carrel, Robert Bárány y Frederick Banting. En la segunda parte se expondrán los premios de Alexander Fleming, Walter Hess, Egas Moniz, Werner Forssmann, Charles Huggins, Joseph Murray y Shinya Yamanaka.

Abstract

We describe the biography and the reason why researchers who were surgeons or had surgical training at any life stage were awarded with the Noble Prize. From 1901 to 2012, both years included, twelve professionals have been worthy of such distinction, individually or shared with other authors. In this first part we analyze the awards granted to Theodor Kocher, Allvar Gullstrand, Alexis Carrel, Robert Bárány and Frederick Banting. In the second part we will present the awards conceded to Alexander Fleming, Walter Hess, Egas Moniz, Werner Forssmann, Charles Huggins, Joseph Murray and Shinya Yamanaka.

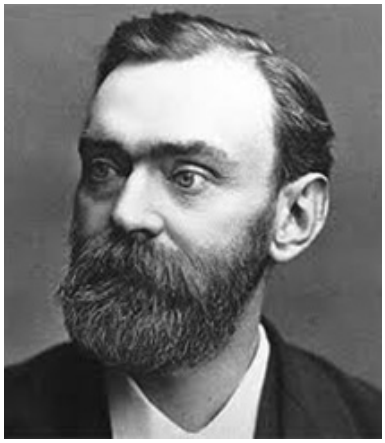


Fig. 1. Alfred Nobel (1833-1896)

INTRODUCCIÓN

Alfred Bernhard Nobel (Estocolmo, 21 de octubre de 1833 - San Remo, Italia, 10 de diciembre de 1896) (fig. 1), químico, ingeniero, industrial, innovador, inventor, hombre de negocios, políglota, escritor y viajero, fue un hombre inmensamente rico, sobre todo después de descubrir la forma de estabilizar la nitroglicerina y transformarla en dinamita, un explosivo más seguro e igualmente potente, aunque también desarrolló detonadores, otros explosivos, caucho sintético, cuero y seda artificial. Poseedor de 355 patentes en el momento de su muerte, firmó su testamento en el Club Sueco-Noruego de París[1] el 27 de noviembre de 1895. Abierto en Estocolmo el 30 diciembre 1896, en él se establecía que con los intereses de su enorme fortuna (unos 33 millones de coronas), procedente de la explotación de 90 fábricas distribuidas por 20 países, cada año se otorgue un premio en metálico a la persona o personas que hayan hecho la aportación más importante a la física, la química, la fisiología o la medicina, la literatura y la paz[2]. Tal premio se acompaña de un diploma y una medalla de oro acreditativos de la distinción junto con una importante dotación económica. Los premios de Física y de Química son otorgados por la Real Academia Sueca de Ciencias, el de Fisiología o Medicina por el *Karolinska Institutet* de Estocolomo, el de Literatura por la Academia Sueca y el de la Paz por una comisión de cinco miembros elegida por el *Storthing* (Parlamento) noruego, para premiar "a quien haya laborado más y mejor en la obra de la fraternidad de los pueblos, a favor de la supresión o reducción de los ejércitos permanentes, y en pro de la formación y propagación de Congresos por la Paz".

El 29 de junio de 1900 se estableció la Fundación Nobel[3], institución privada que, siguiendo los deseos de Alfred Nobel reflejados en su testamento, administra desde entonces las finanzas y la organización de estos premios, pero sin participar en la selección de los premiados entre los candidatos. En 1968, el *Sveriges Riksbank* (Banco Nacional de Suecia), con ocasión de su 300 aniversario, donó a la Fundación Nobel una importante

suma de dinero y estableció el *Premio de Ciencias Económicas en memoria de Alfred Nobel*, que desde 1969 otorga la Real Academia Sueca de Ciencias con las mismas normas que rigen los premios de la Fundación.

Los Premios Nobel se vienen otorgando anualmente, y el 10 de diciembre de cada año, fecha de la muerte del patrocinador, desde 1901 hasta la actualidad, se hace la entrega a los ganadores. Incluidos los de Economía (desde 1969), se han concedido un total de 553 premios a 863 galardonados (839 personas y 24 organismos o instituciones), de los que 44 han sido mujeres (una de ellas, Mdme. Curie en dos ocasiones, Física en 1903 y Química en 1911). La edad media de los premiados ha sido de 59 años, 25 años el más joven (Lawrence Bragg, Física 1915) y 90 el mayor de los galardonados (Leonid Hurwicz, Economía 2007) [4].

En Fisiología o Medicina, con las únicas interrupciones de 1915 a 1918, 1921, 1925, y de 1940 a 1942, se han concedido 103 premios, con un total de 201 laureados[5]. En 38 ocasiones se ha entregado a un único galardonado, 32 veces a dos premiados y 33 veces a tres laureados. Diez mujeres han recibido este galardón. La edad media de los premiados ha sido de 57 años, con un rango de edad que oscila entre los 32 años (Frederick Banting en 1923) y los 87 años (Peyton Rous en 1966), situándose el 64,6% de los premiados entre los 45 y los 64 años[6].

Dentro del grupo de los Premios Nobel en Fisiología o Medicina, los cirujanos o médicos con formación quirúrgica en alguna etapa de su vida, merecedores de tal distinción han sido 12, lo que representa el 5,97% de los premiados, con una edad media de 55,92 años (rango comprendido entre los 32 años de Banting y los 75 de Egas Moniz). De ellos, 8 son de origen europeo (uno trabajando en Estados Unidos), uno norteamericano, dos canadienses (uno trabajando en Estados Unidos) y 1 japonés. En cuanto al lugar de nacimiento, 2 fueron suizos, 1 francés, 1 sueco, 1 austriaco, 1 alemán, 1 escocés, 1 portugués, 2 canadienses, 1 norteamericano y 1 japonés. Siete de ellos trabajaban en Europa al recibir el premio, tres en Estados Unidos, uno en Canadá y uno en Japón y Estados Unidos.

A continuación, en sentido cronológico, pasaremos revista a los cirujanos que, de forma aislada o compartida, han sido condecorados con tan importante premio[7,8], señalando brevemente algunos de sus datos biográficos más sobresalientes, sobre todo de aquellos para los que la cirugía fue su principal ocupación y con menos detalles para aquellos que fueron cirujanos ocasionales, el lugar de trabajo en el momento de la concesión del premio y el motivo del mismo.

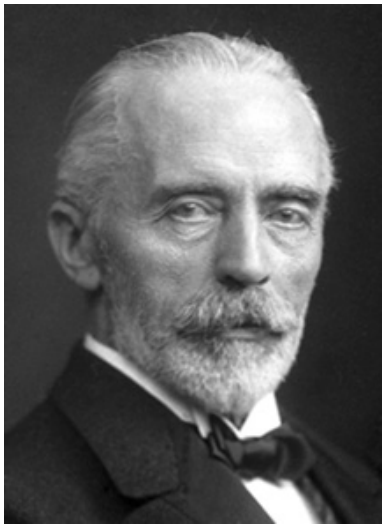


Fig. 2. Theodor Kocher (1841-1917). Premio 1909.

EMIL THEODOR KOCHER (1841-1917)

Recibió el Premio Nobel en 1909 "por su trabajo sobre la fisiología, la patología y la cirugía de la glándula tiroidea"[9]. Theodor Kocher (fig. 2), segundo de seis hermanos, nació en Berna el 25 de agosto de 1841 en el seno de una familia acomodada formada por Jacob Alexander Kocher, ingeniero, y Marie Wermuth. Estudió Medicina en su ciudad natal y acabó la carrera en 1865. Visitó después los servicios de Bernhard von Langenbeck (1810-1887) en Berlín, de Theodor Billroth (1829-1894) en Viena, de Joseph Lister (1827-1912) en Glasgow, y de August Nelaton (1807-1873) y Aristide August Verneuil (1823-1895) en París para aprender sus técnicas. Regresó a Berna en 1866 para trabajar como ayudante de George Albert Lücke (1829-1884) a quien sucedió, cuando se trasladó a Estrasburgo en 1872, en la cátedra de Cirugía y en la dirección de la Clínica Quirúrgica del Hospital Universitario (*Inselspital*) de Berna, puesto en el que permaneció hasta su muerte, creando una amplia escuela con profesionales de gran talla, como Cesar Roux y de Fritz de Quervain entre otros. Mantuvo contactos profesionales con cirujanos norteamericanos, como Halsted y Cushing, y otros cirujanos europeos, entre ellos Salvador Cardenal Fernández (1852-1927) (que introdujo el método antiséptico en España), fueron visitantes frecuentes de su Clínica. En una época en que todavía no se conocían las funciones del tiroides, este cirujano fue capaz de detectar las consecuencias de su extirpación al tratar los bocios, patología muy frecuente en la región, y de contribuir así al conocimiento de la fisiología de esta glándula. A lo largo de la historia, la cirugía tiroidea había sido poco practicada, incluso rehuida, por los cirujanos del momento dados sus pésimos resultados. En efecto, la hemorragia operatoria y las infecciones eran complicaciones habituales que se acompañaban de una elevada mortalidad.

Dos grandes cirujanos, Billroth y su equipo en Viena en 1862, y Kocher en Basilea, a partir de 1872, fueron capaces de acometer con deci-

sión la cirugía de los bocios, especialmente en aquellos casos de bocios de gran tamaño que comprimían la vía aérea y comprometían la respiración, o por razones estéticas o por posible malignización. Edmund Rose en Zurich insistía desde 1877 en la necesidad de practicar la tiroidectomía total para evitar, de esta manera, las recidivas.

Técnica meticulosa para la tiroidectomía, con anestesia general, sin hemorragia (pinzas hemostáticas que llevan su nombre) ni lesión del recurrente, aplicación rigurosa de la técnica antiséptica, conocimiento preciso de la anatomía y manejo delicado de los tejidos, son algunas de las características presentes en el modo de operar de Kocher, excepcional cirujano, de gran destreza manual y extraordinaria creatividad, fenomenal clínico e investigador infatigable. Ya que en esa época no era costumbre realizar revisiones postoperatorias, los resultados de la cirugía a largo plazo no eran conocidos. En 1882 Jacques-Louis Reverdin (1842-1929), que ejercía en Ginebra con su primo August, comunicó a Kocher por carta, y también lo publicó más tarde en la *Revue Médicale de la Suisse Romand* que él fundó, la aparición de un cuadro que llamó "mixedema operatorio" tras la tiroidectomía total[10,11], Kocher, revisó la situación de todos los enfermos operados en los diez últimos años, entre ellos el resultado en María Richsel, una niña de 11 años que había operado el 8 de enero de 1874, en la que Fletscherin, su médico de cabecera, había observado cambios en su comportamiento y así se lo había hecho saber a su cirujano. Comprobó de esta forma que en 30 de sus primeros 100 pacientes operados de bocio, especialmente en niños y jóvenes, se había producido un cuadro de grave deterioro físico (aumento de peso, debilidad muscular, lentitud de movimientos, caída del cabello, anemia, sensibilidad al frío, piel seca, tumefacción del rostro, los pápados, la nariz y los labios, macroglosia) y mental (apatía, indiferencia, bradipsiquia, lentitud en el habla) que bautizó con el nombre de "caquexia estrumipriva" en 1883[12]. Este cuadro lo relacionó con la ausencia de la glándula tiroidea, cuya extirpación completa, hasta entonces, había sido considerada inocua por desconocer sus funciones, si bien se conocía su existencia como glándula desde que Vesalio (1514-1564) la describiera como *"glandulae laringis"*. Es así como el propio Kocher recomendó hacer tiroidectomías incompletas dejando una parte del tiroides para prevenir la aparición de estas secuelas y Mikulicz (1859-1905), discípulo de Kocher, recomendó la resección parcial bilateral para disminuir esta complicación tardía, pues quedó establecido que el cretinismo y el mixedema, descritos como entidad clínica por Gull en 1873 y por Ord en 1877, y la caquexia estru-

mipriva eran entidades estrechamente relacionadas, debidas a la pérdida de la función tiroidea[13].

La experiencia progresiva de Kocher en la práctica de esta cirugía (había practicado más de 2000 tiroidectomías en 1901 y en 1917, cuando murió, en su clínica se habían realizado 7052 operaciones tiroideas y, de ellas, 5314 las habían hecho él personalmente)[14] hizo que, en sus manos, fuese cada vez más segura y eficaz. Consiguió una notabilísima disminución de la mortalidad (de 12,8 % en 1882 en las 100 primeras tiroidectomás a 2,4 % en 1889 y a 0,18 en 1898)[15] y de la morbilidad: las lesiones del nervio laríngeo recurrente, que producían disfonía, y las crisis convulsivas (descritas éstas por Wölffler en el 3% de los enfermos operados por Billroth), gracias a su profundo conocimiento anatómico, minuciosidad de sus disecciones y suma delicadeza en el manejo de los tejidos ("cirugía de tiempo lento" la llamo Halsted), fueran muy poco frecuentes en sus pacientes. Estas complicaciones disminuían con la tiroidectomía parcial, también recomendada por Mikulicz, respetando la cápsula posterior del tiroides, pues como había demostrado el fisiólogo francés Eugene Gley en 1891, la extirpación de las paratiroides en ratas y conejos[10] reproducía el cuadro de tetania que había descrito Wölffler en 1879 tras la tiroidectomía[12]. A lo largo de toda su vida, Kocher siguió investigando sobre esta glándula y sugirió que contuviera iodo, lo que en 1895 descubrió Baumann. En 1892 introdujo el tratamiento sustitutivo[12] mediante la inyección de extractos tiroideos primero y después, en 1893, con extractos de tioroides crudo por vía oral; ese mismo año describió un síndrome caracterizado por hipotiroidismo y seudohipertrofia muscular (aumento de volumen de los músculos por mayor contenido de tejido intersticial pero con atrofia de las fibras musculares) que lleva su nombre y también es conocido como síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne, en reconocimiento de los dos investigadores que completaron su descripción en 1934[16]. En 1903 utilizó la radioterapia para tratar determinados bocios endotorácicos, y en 1914 realizó el primer trasplante homólogo de tejido tiroideo procedente de un bocio tóxico en la médula ósea de la tibia del paciente.

Su gran obra, *Chirurgische Operationslehre* (Jena 1892), traducida a varios idiomas, y al español como *Tratado de Operaciones*, constituye uno de los mejores textos de técnica quirúrgica del momento. Ayudado por Emile Roux (1857-1934), diseñó dos tipos de incisión, una vertical y oblicua para la hemitiroidectomía, y otra arqueada, en forma de media luna de concavidad superior, por encima de la horquilla esternal, lla-

mada incisión en corbata, que utilizaba y se utiliza actualmente para la tiroidectomía total.

Pero este excelente cirujano no se limitó a las operaciones sobre el tiroides. Fue un gran innovador y la literatura quirúrgica está llena de epónimos con su nombre, como la incisión subcostal para abordar la vesícula biliar, determinados instrumentos quirúrgicos[17,18] (pinzas de hemostasia, sonda de Kocher, pinzas para agarre de bocios endotorácicos, craniómetro, escoplos, limas, erinas, mascarilla para el éter y para el cloroformo), maniobra para despegar el duodeno del retroperitoneo, técnica de coledocoduodenostomía interna, operación radical de la hernia inguinal, procedimiento para reducir la luxación escapulohumeral anterior, signo de Kocher (asinergia oculopaloebral en bocios tóxicos) y reflejo de Kocher (contracción de la musculatura abdominal al presionar el testículo) son alguna de sus contribuciones a la cirugía. Practicó una cirugía general en el sentido literal de la palabra: neurocirugía, traumatología y ortopedia, urología y cirugía digestiva, contribuyendo de forma decisiva a su desarrollo[19]. Publicó muchos trabajos sobre aspectos diferentes de la cirugía tiroidea, así como otros relacionados con la hemostasia, infecciones quirúrgicas, anestesia regional, epilepsia traumática, heridas por proyectil de arma de fuego, osteomielitis aguda, hernias infantiles, cirugía abdominal, etc[20].

Su labor fue reconocida con múltiples honores y distinciones, y participó en numerosos congresos y reuniones científicas. Donó una importante suma de dinero de su Premio Nobel para crear un Instituto de Investigación que lleva su nombre. Estuvo casado con Marie Wistchi (1851-1921), hija de un comerciante bernés, con quien tuvo tres hijos; el mayor, Albert (1872-1941), fue cirujano y ayudante de su padre. Theodor Kocher murió en su ciudad natal el 27 de julio de 1917.

ALLVAR GULLSTRAND (1862-1930)

Allvar Gullstrand (fig.3) recibió el Premio Nobel en 1911 por "por su trabajo sobre la dióptrica del ojo"[21]. Nacido en Landskcrona, Suecia, el 5 de junio de 1862, hijo primogénito de un destacado médico de cabecera, estudió Medicina en la Universidad de Uppsala, que dejó en 1885 para realizar una estancia de un año en Viena. Continuó después su carrera en la Universidad de Estocolmo, en la que se graduó en 1888 y se doctoró 1890, con el trabajo "Contribución a la teoría del

Fig. 3. Allvar Gulstrand (1862-1930). Premio 1911.

astigmatismo"[22]. Ejerció como docente de oftalmología en el Instituto Karolinska y en 1894 obtuvo la jefatura de esta especialidad en la Universidad de Uppsala. Sin embargo, gran conocedor de la física y matemático autodidacta, abandonó la clínica y la cirugía en 1914 para dedicarse de forma preferente a la investigación sobre instrumentos ópticos y al estudio de la refracción de la luz en los medios transparentes del ojo vivo al crearse en la misma universidad la cátedra de Óptica Física y Fisiológica para explicar Fisiología óptica[23]. Contribuyó en gran medida al progreso de la Oftalmología con aportaciones como la lámpara de hendidura y el oftalmoscopio libre de reflejo[24], así como un oftalmoscopio eléctrico portátil y el desarrollo de lentes correctoras tras la extirpación del cristalino en la operación de cataratas y para el tratamiento del astigmatismo. También redefinió la teoría de la acomodación, estudió en profundidad el astigmatismo y el queratocono, diseñó una técnica para tratar el sinblépharon y publicó un tratado de Óptica fisiológica que tuvo gran difusión y varias ediciones.

Estuvo nominado en 1910 y 1911 para el Premio Nobel de Física y el Comité de este premio, del que formaba parte, le sugirió que lo aceptase; sin embargo, al ser nominado ese mismo año por el Comité del Nobel de Medicina o Fisiología, optó por aceptar éste y renunciar al de Física.

A lo largo de su vida fue merecedor de numerosos premios, honores y distinciones. Aunque no se conoce con detalle su vida privada, si es sabido que fue un gran aficionado a la música y al arte y un elegante y brillante conferenciante. Se casó con Christina Breitholtz y tuvo una hija prematuramente fallecida. Retirado de sus actividades académicas en 1927, murió en Estocolmo el 28 de julio de 1930 de una hemorragia cerebral.

ALEXIS CARREL (1873-1944)

Fig. 4. Alexis Carrel (1873-1944). Premio 1912.

Fue Premio Nobel en 1912 "en reconocimiento de su trabajo sobre la sutura vascular y el trasplante de vasos sanguíneos y órganos"[25]. Hijo de un fabricante de tejidos y de la hija de un comerciante de lanas, fue el mayor de tres hermanos. Nació en Sainte-Foy-lès-Lyon, Francia, el 28 de junio de 1873 y fue bautizado como Marie Joseph, de Auguste, cambiado, al quedar huérfano a los 5 años, por el de Alexis en recuerdo de su padre. Estudió en el colegio de Saint Joseph, de los jesuitas de Lyon, en el que sin ser un estudiante sobresaliente fue un alumno trabajador, disciplinado y concienzudo, gran lector, interesado por las ciencias y la naturaleza, con un gran espíritu de observación y una notable curiosidad por todo[26]. Estudió la carrera en la Facultad de Medicina de Lyon y realizó el internado para especializarse en cirugía en diversos hospitales lioneses entre 1895 y 1900, época en la que también enseñó Anatomía y Cirugía Operatoria como prosector en el Departamento del Prof. Jean Leo Testut (1849-1925) dada su gran habilidad para la disección. Realizó su trabajo de tesis en el servicio del Prof. Poncet (*Le goitre cancéreux*) para doctorarse en 1900.

La muerte el 25 de junio de 1894 de Marie François Sadi Carnot (1837-1894), a la sazón presidente de la República Francesa de viaje en Lyon, acuchillado en el abdomen el día anterior por un joven anarquista italiano, Sante Gerome Caserio, le impresionó vivamente y fue motivo de profunda reflexión. La sección de la vena porta, responsable de su muerte, habría podido evitarse con una sutura vascular adecuada, técnica que en esa época no estaba convenientemente desarrollada[27]. Es así como utilizando agujas de bordadora muy finas e hilos parafinados comenzó sus estudios experimentales, no sin burlas y comentarios jocosos de sus compañeros, sobre cirugía vascular en el laboratorio del Prof. Soulier[26].

Tras una corta estancia en París, desengañado al no encontrar trabajo, emigró a Montreal en 1904 decidido a dedicarse a la ganadería. Aquí, de forma casual, se encontró en una visita al hospital católico francés Hôtel Dieu con los hermanos François y Adelstan de Martigny que, cono-

cedores de los trabajos publicados en Francia por Carrel, le acogen en su servicio y le invitan a participar en algunas reuniones científicas dando a conocer su técnica para las anastomosis vasculares. En el Segundo Congreso de Medicina de Lengua Francesa de América del Norte, conoció a otros dos médicos de origen judío, los hermanos Kart Beck, que le ofrecieron trabajo en la Universidad de Chicago. Es así como en 1905 llegó a esta ciudad para comenzar a trabajar en el Laboratorio de Fisiología (Prof. Steward) de la Facultad de Medicina, ayudado por Guthrie, en suturas vasculares y trasplante renal heterotópico[28], que después extendería a otros muchos órganos, bien sea en emplazamiento ortotópico o heterotópico, en el mismo animal (autotrasplante) u otro distinto (homotrasplante), retomando así los trabajos experimentales que había comenzado antes en Lyon[29]. En 1906 fue contratado por el *Rockefeller Institute for Medical Research* de Nueva York, donde permaneció trabajando en el Laboratorio de Cirugía Experimental, salvo la etapa de movilización en el ejército francés durante la I Guerra Mundial, hasta su jubilación en 1939, fecha en la que regresó a París. Es en esta institución donde realizó su más fructífera tarea de investigación.

Alexis Carrel (fig. 4), uno de los investigadores más prolíficos de todos los tiempos, trabajó, sobre todo, en el terreno de las suturas vasculares, de la conservación de injertos vasculares almacenados en frío, de los trasplantes de tejidos, órganos viscerales y extremidades, del cultivo de células y tejidos, de la cirugía cardiaca y de la puesta a punto de una bomba de perfusión de órganos aislados del cuerpo. Su labor es difícil de resumir en poco espacio.

En cuanto a la cirugía vascular, una de sus aportaciones más relevantes fue el diseño de la técnica de la "triangulación" para la anastomosis término-terminal entre vasos del mismo calibre[26]. Consiste en la aplicación de tres puntos sueltos en tres puntos equidistantes de la circunferencia de los bordes de los vasos a anastomosar, seguida de una sutura continua de los bordes vasculares entre los tres puntos de referencia. Se consigue así una sutura estanca, evertida, no estenosante y no trombogénica. Este proceder puede aplicarse en distintas variantes de anastomosis (témino-terminal, término-lateral, latero-lateral), bien sea arterioarterial, venovenosa o arteriovenosa. Se ocupó también de los parches vasculares en el cierre de arteriotomías longitudinales y para la práctica de anastomosis terminolaterales cuando uno de los vasos es de muy pequeño calibre a fin de evitar estenosis.

Las aplicaciones de las técnicas de la sutura vascular[30] son de gran utilidad en los injertos arteriales y venosos, en fresco o crioconservados,

y en la reimplantación y trasplante de tejidos, órganos y miembros, bien sean en forma de autoinjertos, homoinjertos o hereroinjertos. El trasplante de órganos fue una auténtica revolución en su época y su trabajo constituye la base de los trasplantes actuales. Realizó trasplantes ortotópicos y heterotópicos, empezando por el autoinjerto de un riñón en el cuello de un perro[31], comprobando los buenos resultados del autotrasplante y los malos resultados del homo y heterotrasplante después de un cierto tiempo, pues no se conocía la reacción de rechazo.

También realizó numerosos estudios sobre cultivos celulares y de tejidos, primero embrionarios y después adultos, valorando la influencia de la composición de los medios de cultivo en su crecimiento y conservación, la importancia de la esterilidad en el éxito del experimento y el comportamiento de células normales y cancerosas en muy diversas condiciones de cultivo. Además dedicó algún tiempo a la cirugía cardíaca experimental, como la ampliación del orificio pulmonar mediante un parche venoso en las válvulas sigmoideas[32] o la parada de la circulación durante un tiempo limitado para ejecutar con rapidez determinados procedimientos, destacando la importancia de aspirar el aire de los vasos y cavidades cardiacas antes de restablecer la circulación para evitar la embolia gaseosa[33].

En 1935, en colaboración con Charles Lindbergh, el primer piloto que cruzó en solitario, en un monoplano (*Spirit of St. Louis*), el Atlántico (desde el aeropuerto Roosvelt, en Long Island, al de Le Bourget en París) diseñó un sistema de perfusión para mantener vivos y funcionantes órganos aislados del cuerpo. El ingenio, básicamente, consta de dos partes principales: una bomba de perfusión, construida con vidrio borosilicatado (pyrex), que alberga el órgano y el líquido estéril de perfusión que circula por ella, y un sistema de presión intermitente, a base de gas, para mantener una circulación pulsátil. Las experiencias en este campo quedaron recogidas en el libro de Carrel y Lindberg, *The culture of organs*[34]. La colaboración surgió cuando un amigo común, el anestesista Paluel Flagg, les puso en contacto para buscar una solución al tratamiento de una valvulopatía reumática que padecía la hermana mayor de la mujer de Lindberg, pensando si se podría construir un dispositivo que supliera la función cardíaca para parar el corazón de la paciente mientras se reparaba su corazón enfermo.

Durante la I Guerra Mundial, Carrel dedicó un gran esfuerzo al tratamiento de las heridas de guerra, aplicando soluciones antisépticas para esterilizar o minimizar la contaminación bacteriana de las mismas.

Después de probar numerosas sustancias llegó a la conclusión de que la irrigación con una solución de cloramina y, mejor aún, de hipoclorito sódico, conocida como solución de Dakin (químico inglés que le ayudó en el estudio) y Carrel, era el mejor procedimiento para tratar las heridas infectadas y gravemente contaminadas[35,36]. También se ocupó de la cicatrización de las úlceras y de los diversos factores que intervienen sobre el proceso (tipo de úlcera, edad, extensión, vascularización, nutrición, infección), tanto en el terreno experimental como clínico, utilizando para ello técnicas de planografía y de cálculo matemático que permitían valorar la influencia de los distintos factores.

Otras obras de Carrel tienen carácter humanístico y en ellas expone su filosofía sobre la forma de vivir que los médicos siempre deben tener presente. La más conocida y difundida internacionalmente, con múltiples ediciones, es *L'homme, ce inconnu*, traducido a varios idiomas (*La incógnita del hombre*, en español, *Man the unknow*, en inglés), en la que reflexiona sobre la naturaleza del hombre y su futuro. Otros libros suyos son *La priere*, expresión del acercamiento a Dios mediante la oración, a pesar de ser católico no practicante, y los editados después de su muerte, *Réflexions sur la conduite de la vie* y *Le voyage à Lourdes*, en el que narra la experiencia vivida en 1903 acompañando a un grupo de enfermos en el que una joven, Marie Bailly, desahuciada por una peritonitis tuberculosa, se cura después de la visita al Santuario, muriendo en 1937. Una obra curiosa es la titulada *Medicina oficial y medicina heréticas*, en la que reflexiona sobre el papel futuro de la medicina, y otros trece especialistas franceses exponen sus ideas sobre distintas formas de medicina alternativa.

Carrel fue laureado a lo largo de su vida con numerosos honores y distinciones en todo el mundo. A su regreso a París en 1939 colaboró como asesor en el Ministerio de Salud Pública y fue director, bajo la tutela del gobierno colaboracionista de Vichy (1940-1944) y su Jefe de Estado el Mariscal Petain, de la Fundación para el Estudio de los Problemas Humanos, cuyo fin último era la regeneración del comportamiento de las personas. Fue muy criticado por colegas envidiosos y políticos oportunistas y acusado de filonazi[37]. Antes de que pudiera ser depurado falleció el 5 de noviembre de 1944 de una insuficiencia cardíaca. Su triste final no invalida la calidad e importancia de sus aportaciones a la medicina[38].

Estuvo casado desde 1913 con Anne Marie Laure Gourlez de la Motte, viuda de M. de La Meyrie, ferviente católica dedicada a obras sociales y de caridad, a quien había conocido en uno de sus viajes a Lourdes en 1910; tuvieron un hijo prematuro que nació muerto.

ROBERT BÁRÁNY (1876-1936)

Fig. 5. Robert Bárány (1876-1936). Premio 1914.

Robert Bárany (fig. 5) fue condecorado con el Premio Nobel en 1914 (aunque no le fue notificado hasta 1915 y no lo recibió hasta 1916) "por su trabajo sobre la fisiología y la patología del aparato vestibular"[39]. Primogénito de una familia de seis hermanos, hijo de un terrateniente y de la hija de un afamado científico de Praga, nació en Viena el 22 de abril de 1876. Estudió Medicina, probablemente por haber padecido en su juventud una tuberculosis ósea que le dejó como secuela una rigidez de rodilla, en la Universidad de su ciudad natal, terminando la carrera en 1900. Después de una estancia en medicina interna con Carl Harko von Noorden (1858-1944) en Frankfurt del Main, estudió neuropsiquiatría en Friburgo hasta 1902 con Emil Kraepelin (1856-1923), con quien se le despertó el interés por los problemas neurológicos; en 1903 de regreso en Viena fue alumno de Sigmund Freud (1856-1939) y se adscribió durante un año a la clínica del cirujano Carl Gussenbauer (1842-1903), discípulo de Billroth, con la idea de hacerse neurocirujano. Sin embargo, en 1903, comenzó a trabajar bajo las órdenes de Ádam Politzer (considerado el padre de la otología austríaca) en la Clínica Otológica, en el Hospital General de Viena, donde estudió en profundidad el aparato vestibular aclarando muchos de los aspectos de su fisiología y de su patología[40].

Estableció las respuestas normales y anormales a los estímulos térmicos en la exploración de la función vestibular (prueba del nistagmo calórico de Barany, que "huye del frío y se acerca al calor")[41] al irrigar el conducto auditivo externo con agua fría (15-20º) o caliente (40-45º). Diseñó un sillón giratorio, que lleva su nombre, para la exploración del nistagmo rotatorio, que "huye del sentido de la rotación". El signo denominado "prueba de señalamiento" (cerrar los ojos y tocar el índice del explorador que se sitúa frente al paciente)[41] lleva su nombre y es prueba de alteración de la función cerebelosa. También describió un síndrome (*hemicrania cerebellaris*), que también lleva su nombre y se caracteriza

por cefalea posterior unilateral, sordera intermitente ipsilateral, vértigo, acúfenos y prueba de señalamiento anormal, y diseñó técnicas quirúrgicas para tratar la otoesclerosis y la sinusitis frontal. El zumbador, que también lleva su nombre, produce un sonido o ruido continuado bronco, que anula la audición en el oído en que se coloca el dispositivo mientras se explora este sentido en el oído del lado contrario.

Durante la I Guerra Mundial prestó sus servicios como cirujano civil en el ejército austríaco dedicándose de forma especial al tratamiento de traumatismos cráneoencefálicos, siendo pionero en la atención de lesiones cerebrales por arma de fuego, lo que le permitió seguir estudiando el aparato vestibular y sus correlaciones con el cerebelo y el sistema muscular. Cuando le fue concedido el Premio Nobel era prisionero de guerra en un campo ruso, en el que continuó ejerciendo como cirujano durante su reclusión, y del que fue liberado por la gestión personal del príncipe Carlos de Suecia a través de la Cruz Roja en 1916.

Cuando regresó a Viena, sus trabajos fueron duramente criticados por sus colegas austríacos, acusándole de plagio y omisión de los de otros autores, si bien fueron ensalzados por los más famosos otólogos suecos[42]. Decepcionado por la actitud de sus compatriotas se trasladó a Suecia, donde adquirió esta nacionalidad en 1917, fue contratado como Director y Profesor del Instituto Otológico de Uppsala, y allí permaneció hasta su muerte, el 8 de abril de 1936, después de haber sufrido un ictus.

Estuvo casado con Ida Felicitas Berger y tuvo dos hijos médicos, uno Profesor de Farnacología en Uppsala y otro internista en el Instituto Karolinska, y una hija casada con un médico en Estados Unidos. A lo largo de su vida recibió múltiples honores y distinciones como reconocimiento a su trabajo.

FREDERICK GRANT BANTING (1891-1941)

Es, hasta ahora, el más joven de todos los cirujanos laureados y el primer canadiense. Recibió en 1923 el Premio Nobel, conjuntamente con John James Rickard Macleod (1876-1935)[43], escocés afincado en Canadá, "por el descubrimiento de la insulina"[44]. Banting, el menor de cinco hermanos, hijo de un granjero, nació el 14 de noviembre de 1891 en Alliston (Ontario, Canadá). Estudió Medicina en la Universidad de Toronto, se graduó en 1916 y se incorporó a los Cuerpos Médicos del Ejér-

Fig. 6. Frederick Banting (1891-1941). Premio 1923.

cito canadiense, donde adquirió gran experiencia quirúrgica[45], para servir a su país en Francia durante la I Guerra Mundial, resultando herido en la batalla de Cambrai. Terminada la guerra, a su vuelta a Canadá continuó su formación y, tras ejercer como médico general en London (Ontario), fue residente de cirugía ortopédica en el *Sick Children Hospital* de Toronto, pasando después como docente a tiempo parcial de esta especialidad en la Universidad *Western Ontario*, en London, junto con el ejercicio privado. Desde 1921 hasta 1922, fue profesor de farmacología en la Universidad de Toronto, obteniendo el grado de doctor en 1922.

Desde muy joven, Best se interesó por la diabetes. Se sabía desde 1889, con los trabajos de Joseph von Mering (1849-1908) y Oskar Minkowski (1859-1931), que la pancreatectomía total en el perro ocasionaba una diabetes grave, por lo que dedujeron que este órgano produciría una sustancia que controlaba el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, la inyección de extractos pancreáticos no controlaba la enfermedad, probablemente, se pensó, porque sus fermentos proteolíticos destruirían la proteína insulina. Moses Baron, había publicado en *Surgery, Gynaecology and Obstertics* que la ligadura del conducto pancreático deterioraba las células que secretan tripsina, pero no dañaba las de los islotes de Langerhans, reproduciendo experiencias realizadas en 1909 por William George MacCallum (1874-1944) que había descrito que tal ligadura atrofiaba el páncreas sin producir diabetes, porque no se afectaban los islotes que habían sido descritos por Paul Langerhans (1847-1888) en 1869.

Banting (fig. 6) decidió investigar en este campo, por lo que se puso al habla con MacLeod, Profesor de Fisiología en la Universidad de Toronto, para explicarle sus proyectos, quien, no sin recelos por la inexperiencia en investigación del demandante, le acogió en su laboratorio durante ocho semanas en el verano[44], para llevar a cabo sus experiencias, que comenzaron el 27 de mayo de 1921, y le adscribió un estudiante, Charles Herbert Best (1889-1978), como ayudante. Los

experimentos en perros, operados por Banting, consistieron en hacer dos grupos de animales: uno en el que a los animales se les practicaba pancreatectomía total y otro en el que se les ligaba el conducto pancreático; al cabo de 6-8 semanas se extirpaba el páncreas a los animales del segundo grupo y se mantenía en suero salino para obtener un extracto glandular, al que llamaron "isletina"[46], el cual inyectado a los animales sin páncreas revertía la hiperglucemia y la glucosuria. MacLeod, para acelerar el proceso de obtención de la insulina, extrajo ésta del páncreas fetal de ternera; el extracto era eficaz, pero producía un absceso local en el sitio de la inyección, hasta que fue purificado con la ayuda de James Bertrand Collip (1892-1965), Catedrático de Bioquímica de la Universidad de Albert, en Edmonton, que estaba pasando un año sabático en el laboratorio de MacLeod. La insulina purificada, que Banting y Best se habían inyectado previamente a sí mismos, fue utilizada por vez primera en la clínica humana el 11 de enero de 1922 en un paciente diabético de 14 años llamado Leonard Thompson, que murió trece años más tarde de una neumonía[47].

Banting compartió las ganancias de su premio con Best. En reconocimiento a la importancia de su descubrimiento, la Universidad de Toronto estableció la Cátedra Banting y Best de Investigación Médica y a Banting le fue concedido el primer título en Canadá de Profesor de Investigación. En 1930, pasó a denominarse Departamento Banting y Best de Investigación Médica y de él Banting fue director, ocupándose del estudio de la silicosis, el cáncer, la patología suprarrenal y el mecanismo del ahogamiento. Best acabó ocupando la cátedra de fisiología de MacLeod en 1929 y desde 1941, a la muerte de Banting, se encargó de la dirección del Departamento hasta su muerte en 1967.

Amante de los animales, aficionado a la pintura, estuvo casado con Marion Robertson, con la que tuvo un hijo, William Robertson Banting, en 1929; divorciado de su primera mujer volvió a casarse con Henrietta Ball, que había trabajado en su laboratorio y con la que no tuvo hijos.

Al comenzar la II Guerra Mundial se reincorporó al ejército y actuó como enlace entre los servicios médicos británicos y estadounidenses. Murió en un accidente de aviación en Musgrave Harbour, Terranova, cuando se dirigía desde el aeropuerto de Otawa a Inglaterra, el 21 de febrero de 1941. Recibió numerosísimos premios, honores y distinciones a lo largo de su vida.

BIBLIOGRAFÍA

1 "Alfred Nobel Timeline". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/alfred_nobel/biographical/timeline/

2 "Alfred Nobel - His Life and Work". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/alfred_nobel/biographical/articles/life-work/index.html

3 "The Nobel Foundation: A Century of Growth and Change". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_organizations/nobelfoundation/history/lemmel/index.htm

4 "All Nobel Prizes". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/lists/all/index.html

5 "All Nobel Prizes in Physiology or Medicine". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/

6 "Facts on the Nobel Prizes in Physiology or Medicine". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/shortfacts.html

7 Yee J, Mulder DS. *Surgeons who have won the Nobel Pize*. In: Troidl H, McKneally MF, Mulders DS, *et al.* (eds). *Surgical research. Basic principles and clinical practice*. 3rd ed. New York, Springer-Verlag, 1998, pp. 39-47.

8 Briceño-Iragorry L, Valero Briceño G. *Diez galardonados con el Nobel. Todos ellos cirujanos*. En: Heimerdinger C, Briceño-Iragorry L, eds. *Colección Razetti*. Vol. VIII. Caracas, Editorial Atepoca, 2009, pp. 495-510.

9 «Emil Theodor Kocher». Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1909/kocher.html

10 Schulte K-M, Röher H-D. *History of thyroid and parathyroid surgery*. In: Oerteli D, Udelsman R, eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 2012, pp.1-14.

11 Fariña-Pérez LA. *Jaques-Louis Reverdin (1842-1929): el cirujano y la aguja*. Arch Esp Urol 2010; 63: 269-274.

12 Welbourn RB. *Evolution of endocrine surgery*. *In*: *The history of endocrine surgery*. New York, Praeger Publishers, 1990, pp. 1-13.

13 Kopp P. *Theodor Kocher (1841-1917) Nobel Prize Centenary 2009*. Arq Bras Endocrinol Metab 2009; 53: 1176-80.

14 Tröhler U. *Der Nobelpreisträger Theodor Kocher*. Basel, Birkhäuser, 1984

15 "Theodor Kocher - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1909/kocher-article.html

16 Jaso Roldán E, Gracia Bouthelier R, Jaso Cortés. *Síndromes pediátricos dismorfogénicos*. Madrid, Ediciones Norma, 1982. pp 96-97.

17 Ake Andren-Sandberg GM. *Theodor Kocher (1841-1917) – A Surgical Maestro*. Dig Surg 2001; 18: 311-316.

18 Kazi RA. *Theodor E. Kocher (1841-1917): Nobel surgeon of the last century*. J Postgrad Med 2003; 49: 371-2.

19 Ziegler MM. *Nobel laureates in surgery*. *In*: Souba WW, Vilmor DW, eds. *Surgical Research*. Ch. 89. San Diego, California, Academic Press, 2001, pp. 1288-898.

20 Martínez Mier G, Toledo-Pereyra LH. *Emil Theodore Kocher. Cirujano, Maestro y Nobe*l. Cir Ciruj 1999; 67: 226-232.

21 "Allvar Gullstrand - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1911/gullstrand.html

22 Martinez Mier G, Toledo-Pereyra HL. *Allvar Gullstrand. Cirujano, Físico y premio Nobel*. Cir Ciruj 2000; 68: 26-31.
23 http://www.buscabiografias.com/bios/biografia/verDetalle/9555/Allvar%20Gullstrand)
24 Ehinger B, Grzybowski A. *Alvar Gullstrand (1862-1930)—the gentleman with the lamp*. Acta Ophtalmol 2011; 98: 701-8.
25 «Alexis Carrel - Biography». Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1912/carrel.html
26 Vaquero Puerta C. *Contribución histórica de Alexis Carrel a la Cirugía Experimental*. Discurso de ingreso. Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Valladolid, 2006.
27 Edwards WS, Edwards DP. *Alexis Carrel, Visionary Surgeon*. Springfield, Charles C. Thomas, Publisher Ltd. 1974.
28 Carrel A, Guthrie CC. *Functions of transplanted kidney*. Science 1905; 22: 473.
29 Carrel A. *La technique opératoire des anastomoses vasculaires et le transplantation des viscères*. Lyon Med 1902; 98: 859-64.
30 Carrel A, Guthrie CC. *Une nouvelle method d'anastomose vasculaire et ses applications a la replantation et á la transplantation des veines, des artères, des membres et de organes*. 15º Congres International de Medicine, Lisbonne, 1906.
31 Sade RM. *Transplantation at 100 Years: Alexis Carrel, Pioneer Surgeon*. Ann Thorac Surg 2005; 80: 2415-2418
32 Tuffier T, Carrel A. *Patching and section of the pulmonary orifice of the heart*. J Exp Med 1914; 20: 3-8.
33 Carrel A. *Experimental operations of the sigmoid valves of the pulmonary artery*. J Exp Med 1914; 20: 9-18.
34 Carrel A, Lindbergh CA. *The culture of organs*. New York, Paul B Hoeber, 1938.
35 Carrel A, Dakin H, Daufresne J, Dehelly G, Dumas A. *Traitement abortif de l'infection des plaies*. Bull Acad Med. Paris, 1915, 74: 361-368.
36 Carrel A, Dehelly G. *The treatment of infected wounds*. New York, 1917.
37 Vaquero Puerta C. *100 años de la concesión del Premio Nobel de Medicina a Alexis Carrel*. Rev Esp Invest Quir 2012; 15: 179.
38 Moreno AM. *Triunfo y ruina de una vida*. *Alexis Carrel.* Madrid, Espasa Calpe, 1961.
39 "Robert Bárány - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1914/barany.html
40 Robert Barany. http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/639.html
41 Pedro Pons A, Farreras Valentí P, Ley A, Monserrat Esteve S, Sarró Burbano R, Tolosa Colomer E. *Enfermedades del sistema nervioso, neurosis y medicina psicosomática. Enfermedades mentales*. Barcelona, Salvat Editores, S.A. 1952, pp. 103-112.
42 Martínez Mier, G.; Toledo Pereyra, L.H. *Robert Bárány. Cirujano, controversia y premio Nobel.* Cir ciruj, 2000; 68: 80-85.
43 "John Macleod - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1923/macleod.html
44 "Frederick G. Banting - Biography". Nobelprize.org. 8 Dec 2012 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1923/banting.html

45 Frederick Banting Biography. Encyclopedia of World Biography**.** http://www.notablebiographies.com/Ba-Be/Banting-Frederick.html#b
46 MICHAEL BLISS. *The Discovery of Insulin*. 2nd ed. Toronto, McClelland & Stewart, 1996.
47 RAINE LANGILL R. Canadian Chemists: Sir Frederick Banting http://canadianchemists.blogspot.com.es/2010/10/background.html

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

Respecto a su magnífica conferencia y su interesante referencia a la cirugía experimental de A. Carrell, ¿Qué grado de éxito obtenía en sus trasplantes pioneros, dado que esa época no se conocía nada de los problemas de inmuno- e histo-compatibilidad ni existían fármacos inmunosupresores?

VI SESIÓN CIENTÍFICA

Día 12 de marzo de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

PRESENTACIÓN DEL LIBRO HISTORIA PERSONAL DE LA MONJA TERESA DE JESÚS

BOOK LAUNCH PERSONAL HISTORY OF THE NUN TERESA OF JESUS

Por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández

Académico de Número

NOVEDADES SOBRE FISIOPATOLOGÍA INFLAMATORIA EN ESQUIZOFRENIA

NEWS ON INFLAMMATORY PATHOPHYSIOLOGY IN SCHIZOPHRENIA

Por el Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Leza Cerro

Académico Correspondiente

PRESENTACIÓN DEL LIBRO HISTORIA PERSONAL DE LA MONJA TERESA DE JESÚS[1]

BOOK LAUNCH PERSONAL HISTORY OF THE NUN TERESA OF JESUS

Por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández

Académico de Número

Resumen

Este libro se cataloga por su temática en "La vida mística y la psicopatología" y por su enfoque metodológico en "La psicohistoria" o "La historia personal". Nadie supo hasta el siglo XX que la santa monja Teresa de Jesús procedía de una familia judía. Niña y joven, víctima del terror sobrenatural e inquisitorial y de un grave trastorno depresivo combinado con comorbilidad histérica de tipo psicomotor.

A los 40 años la monja se convirtió en la representante número uno del misticismo español: un misticismo de pasión ilustrado con fantasías alucinadas.

Su desarrollo existencial cristiano estuvo sometido a la influencia de estos factores: la disparidad entre sus padres, el temperamento ciclotímico la autorrepresión de su linaje hebreo.

Abstract

This book is classified according to the topic and the method respectively as "mysticism and psychopathology" and as "psychohistory" or "personal history" Nobody knew until the twentieth century that the Saint nun Theresa of Jesus came from a jewish family. She was a little and young girl terrified by the hell and the Inquisition and mortified by a serious depressive disorder associated with hysterical comorbidity of psychomotor type.

At he age of 40, our nun became the Spanish mystic number one: a mysticism of passion illustrated with experiences in form of hallucinated fantasiesl.

[1] Editorial Hoja del Monte. Madrid, 2013. 240 págs.

Her Christian existential development was very influenced by these factors: the disparity between her parents, the selfrepression of her Hebrew lineage and, her cyclothymic temperament.

I LA PORTADA

La portada del libro representa un gran acierto artístico y simbólico que debo agradecer al equipo editorial. Su conjunto se centra en el único retrato de la monja Teresa de Jesús hecho al natural que se conserva en la actualidad. Fue obra del carmelita descalzo italiano fray Juan de la Miseria, discípulo del famoso pintor español Alonso Sánchez de Coello. Se encontraba la madre Teresa entonces en Sevilla y contaba 61 años, seis años antes de su fallecimiento. No se sintió demasiado entusiasmada con el retrato a juzgar por su irónico reproche: "Dios te perdone, Fray Juan, que ya que me pintaste, me has pintado fea y legañosa".

II CATALOGACIÓN DE LA MONOGRAFÍA Y ANTECEDENTES PERSONALES

Esta monografía dedicada a santa Teresa de Jesús, al decir del maestro de la psicohistoria, doctor Gregorio Marañon, "la mujer más grande de su época", se ubica según su temática en el área de conocimiento del misticismo y la psicopatología, expresado con más precisión: en el sector de la *fenomenología de la vida mística y la psicopatología*.

La conciencia mística se caracteriza por organizarse en torno a una actitud mental de reverencia al misterio (*mysticon*, en griego, significa misterio). Con arreglo al tema del misterio, siempre espiritual desde luego, se establece la gran bipartición de la mística en religiosa y laica, y a su vez el misticismo religioso se subdivide en teísta y deísta. Es obvio que el misticismo de santa Teresa fue el arquetipo español del misticismo teísta, o sea el misticismo sacro consagrado a la imagen de Dios y sobrecargado de pasión hispánica.

En cuanto a su enfoque metodológico, esta monografia pertenece a los dominios de la *psicohistoria*, entendida como una rama de la historia dedicada al estudio comprensivo del personaje, pero no cómo aparece en la sociedad sino como él es en persona y por qué es cómo es. El foco metodológico de la psicohistoria es, por tanto, la compren-

sión del personaje mediante el establecimiento de las conexiones de sentido que enhebran la historia de su vida. Con este planteamiento, la denominación que me parece más adecuada para esta rama de la historia, es la de *historia personal,* término que vengo manejando con preferencia en mis libros.

En ambos territorios, el área del conocimiento del misticismo y la psicopatología y el enfoque metodológico de la historia personal, dispongo de varios antecedentes bibliográficos personales que me complace dejar aquí anotados sucintamente, para acreditar mi interés de antiguo por ambas cuestiones.

He aquí mis trabajos en el campo de la fenomenología de la vida mística, citados por orden cronológicos:

1. "Estampas de estigmatizados místicos". *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 1984; 150: 355-373.
2. "La nuit dans la vie el l'oeuvre de Saint Jean de Lacroix". *Actualités psychiatriques* (París), 1988; 3:21-26.
3. *Estigmas, levitaciones y éxtasis*. Temas de Hoy. Madrid, 1983; 306 págs.
4. "Inteligencia, Libertad y Santidad". *Dolentium Himinum* (Vaticano), 1999; 19, 3: 119-129.

Los temas de los apartados 2 y 4 me fueron dictados por los respectivos organizadores de las conferencias.

También tengo publicados algunos trabajos en la línea de la psicohistoria o la historia personal:

1. *El enigma Goya. La personalidad de Goya y su pintura tenebrosa*. Fondo de Cultura Económica. México/Madrid, 1999. 290 págs (2ª edición, 2003).
2. *Historia personal de los Austrias españoles*. Fondo de Cultura Económica. México/Madrid, 2000. 286 págs. (3ª edición 2012).
3. Historia personal de don Santiago Ramón y Cajal. En: Schüller (editor): *Santiago Ramón y Cajal*. Instituto de España. Madrid, 2007. Págs. 25 a 63.
4. Historia personal abreviada de Santiago Ramón y Cajal. En: Garrido y otros (coordinadores): *El legado filosófico español e hispanoamericano del siglo XX*. Cátedra. Madrid, 2009. Págs 198 a 203.

III UNAS PINCELADAS SOBRE EL LIBRO

Esta monografía comprende ocho partes u ocho libros (al decir de los antiguos griegos), una introducción, un índice general, un índice onomástico, una relación bibliográfica y ocho ilustraciones. En total 240 páginas.

Cada parte o libro se compone de un número de capítulos oscilante entre cinco y seis, con un total de cuarenta y dos capítulos y su conjunto se atiene al paradigma de la analítica existencial. Voy a ofrecer ahora unas pinceladas de cada parte.

Se abre el libro con "El turbulento entorno religioso de Santa Teresa", donde se describen los distintos tipos religiosos con los que tuvo ocasión de conexionarse la monja Teresa de Jesús, más uno dedicado a la Inquisición Española.

Merece la pena subrayar aquí algún dato en torno a la creación de la Inquisición Española. Cuando se implantó la llamada *Nueva Inquisición Española* por bula del papa Sixto IV en 1478, llevaban funcionando los tribunales del Santo Oficio, manejados, según los tiempos por los obispos o por el papa, cerca de trescientos años en varios países europeos. La Inquisición Española se diferenciaba de la Inquisición medieval en poseer una doble naturaleza funcional, al constituir una institución no sólo religiosa sino asimismo política. Tendremos ocasión de ver más adelante cómo se colocó a santa Teresa con recurrencia en el ojo del huracán inquisitorial. Concluye esta primera parte con un capítulo sobre las brujas, representadas en parte como una invención de los fanáticos religiosos y en parte como la identidad imaginaria inducida sobre ellas mismas por el efecto de las drogas untadas en las mucosas.

La segunda parte, "La familia judeoconversa de Teresa de Ahumada", se inicia con el castigo infligido por incurrir en criptojudaísmo al abuelo de santa Teresa, Juan Sánchez de Toledo, por la Inquisición en Toledo. A raíz de esta humillación pública, la familia se trasladó a Ávila, donde el padre de santa Teresa y sus hermanos iniciaron algunos años después un litigio para protegerse y resarcir su crédito social con la ejecutoria de hidalguía. Este litigio que pasó por diversas alternativas a lo largo de tres años, traumatizó profundamente a la niña Teresita, a la sazón entre las edades de cuatro y siete años, con oleadas de terror al infierno y a la Inquisición.

La profunda disparidad entre el modo de ser de sus padres se reflejó en ella mediante la construcción de instancias psíquicas antagónicas: de un costado un yo ideal irónico —lo que ella gustaba de hacer— bajo el

influjo de su madre, en brusco contraste con el inflexible superyó —lo que ella no podía hacer— y el riguroso ideal del yo —lo que se le permitía hacer—, sendas formaciones transmitidas por su padre. La tensa dialéctica registrada entre ambas fricciones psíquicas materna y paterna antagónicas concluyó en su tierna adolescencia con la imposición de la imagen paterna sobre la materna, pero no sin dejar marcado el primer paso de su vida hacia la disociación mental. Esta tendencia disociativa se consolidó definitivamente con la puesta en funcionamiento del mecanismo de la autorrepresión psíquica con objeto de excluir del campo de la conciencia su procedencia familiar judía.

La tercera parte, "La infancia y la adolescencia de Teresita", comienza poniendo de relieve cómo nuestra protagonista ya a la entrada de la edad escolar reaccionó al fuerte distrés familiar ocasionado por el litigio judicial sustituyendo los intereses lúdicos por las preocupaciones de la familia. De esta suerte, se estableció en ella una falsa madurez precoz, que le hurtó para siempre la condición infantil. Fue entonces, a la edad de seis o siete años, cuando se fugó de casa en busca del martirio religioso y cuando, como si fuera una pequeña adulta, comenzó a sentirse invadida por los sentimientos de culpabilidad y de indefensión, relacionados con su adscripción al linaje familiar judío, vivido al tiempo como un obstáculo para ser la mejor cristiana posible y como un riesgo para caer en la horripilante red del Santo Oficio.

Contra esta insoportable constelación de terror y culpa la niña, pequeña adulta, se sirvió de una estrategia defensiva desdoblada en una vertiente externa y otra interna: en el exterior, su recurso defensivo fue el ciego sometimiento al criterio del confesor o del director espiritual, personal seleccionado por ella entre el alto clero o entre los consultores de la Inquisición, mientras que en el mundo interior su defensa consistió en excluir del campo de la conciencia su vinculación familiar judía o judeoconversa, valiéndose del mecanismo de la autorrepresión intrapsíquica, defensa psicológica propia del yo infantil o el yo débil.

Desde entonces, Teresa de Ahumada, como ella gustó de llamarse durante largo tiempo, vivía no sólo ajena a la índole de su linaje, sino como si no hubiera judeoconversos habitando la Península Ibérica. Pero el tema reprimido en el incosciente, al estar sobrecargado de presión emocional, continuó emitiendo señales significativas de su atracción por la cultura judía.

Un problema que no se deja neutralizar del todo por el mecanismo represivo constituye un complejo para la psicología profunda. En el caso

de la santa de Ávila se trataba del complejo de judaísmo. Fue tal su hermetismo sobre este tema, que ninguno de sus contemporáneos pudo ni siquiera sospechar que ella procediese de una familia judía o judeoconversa, dato que permaneció oculto hasta mediados del siglo XX.

La tranquilidad conquistada por ella merced al mecanismo de la autorrepresión abonó el alto precio de reforzar su funcionamiento mental disociado o fragmentado, disociación que abrió la puerta a la irrupción de fenómenos histéricos.

La parte cuarta, "La joven monja melancólica", se inicia con el ingreso de la joven Teresa de Ahumada en el convento de La Encarnación. La encendida devoción cristiana de la nueva monja se sintió rápidamente frustrada por el ambiente frívolo y festivo del convento, producto de haber sustituido la rigurosa Regla Primitiva por la cómoda Regla Mitigada. Esta grave frustración activó sus genes ciclotímicos hasta hundirla en un profundo trastorno depresivo, agravado con fuertes dolores fibromiálgicos y complicado con sintomatología motora histérica. En resumen, un cuadro clínico que la mantuvo en estado de invalidez durante casi dos décadas. Un largo espacio oscuro de su vida que en su mayor parte pasó en la cama o en la enfermería.

Su trastorno depresivo, generado con el concurso del temperamento ciclotímico, se deja catalogar hoy como una depresión bipolar tipo II, o sea como una afección adscrita al espectro bipolar. Por otra parte, su cuadro clínico depresivo era tetradimensional o completo, al abarcar las cuatro dimensiones conocidas como el humor depresivo, la energía o falta de impulso de acción, la ausencia de comunicación con los demás y la desarmonía de los ritmos del sueño y de la alimentación. El síntoma diana de su trastorno depresivo era el sentimiento de culpa. En distintos pasajes de su *Libro de la vida* se encuentra una enumeración suficiente detallada de los síntomas, extendidos a las cuatro dimensiones[2]

Produce admiración la fina perspicacia de la monja al conexionar los dolores y la fatiga, anticipándose casi cinco siglos a la moderna tesis científica de asociar los dolores fibromiálgicos y la fatiga crónica.

El síndrome depresivo posee una especial tendencia para complicarse con sintomatología histérica en la mujeres jóvenes, lo que ocurrió en la juvenil monja Teresa, facilitado por la disposición histérica o disociativa generada por el antagonismo entre sus padres y consolidada con el manejo de la defensa psíquica autorrepresiva. El revestimiento histérico

[2] Al lector interesado remito a mi libro: "Las cuatro dimensiones del enfermo depresivo". Instituto de España. Madrid, 2009.

de su afección melancólica se distribuía entre la incidencia de desmayos recurrentes y la pérdida de capacidad motora, hasta impedirla a veces mantenerse en pie o andar.

La histeria de santa Teresa se atenía, por tanto, en un principio, a una sintomatología de tipo psicomotor —y años después su misticismo también se ilustró con fantasías disociativas o histéricas. Precisemos, porque el asunto es muy delicado y controvertido: la monja Teresa de Ávila tuvo patología histérica, pero no fue una mujer histérica propiamente, en el sentido de tener una personalidad absorbida por la necesidad de llamar la atención o ganarse la estimación de los otros, entregándose a una conducta de seducción o de inspirar compasión. Queda claro, pues, que la monja Teresa de Jesús no fue una seductora ni una limosnera de estimación.

Esto de decir que tuvo patología histérica pero que no fue una persona histérica, es un juicio muy congruente si se considera que entre la patología histérica y el modo de ser histérico existe escasa afinidad, de modo que la mayor parte de las veces la sintomatología sensoriomotora o psíquica histérica fructifica en el terreno de una personalidad no histérica ni siquiera histriónica.

La parte quinta, "La monja veterana Teresa de Jesús, mística y visionaria", se abre con la trasmutación de la monja de enferma depresiva inválida en un modelo de mística teísta, agraciada con fuertes éxtasis visionarios y asiduas vivencias de comunicación con Dios, cuando cumplía los cuarenta años. Ella atribuyó esta especie de "conversión espiritual y curación" a la intercesión de san José con el amparo de Jesús. Semejante metamorfosis personal se produjo a partir de su identificación con una imagen idealizada de Jesús doliente, considerado por ella como su esposo, el hombre-dios.

Sus éxtasis se reflejaban exclusivamente en su interior mediante un desbordamiento de emociones y experiencias alucinadas de temática religiosa, con una actitud corporal confinada en la inmovilidad. Eran transportes extáticos genuinos vividos con recogimiento y austeridad, libres de las características espectaculares externas, en forma de actitudes dramáticas y contorsiones, propias de las secuencias extáticas o seudoextáticas fabricadas por las monjas alumbradas para la contemplación de los demás.

La aguda autodescripción de las experiencias místicas personales ofrecida en sus libros permite identificar a la luz de la fenomenología su espectro común en forma de fantasías desiderativas o intimidatorias alucinadas vividas con una evidente convicción de realidad, sobrecargadas de una profunda conmoción emocional y alentadas por la vivencia de

unión con Dios. Me siento inclinado, por tanto, a pensar que el mundo místico de santa Teresa era un misticismo auténtico, al estilo emocional español, ilustrado con la presencia masiva de experiencias imaginativas disociadas o histéricas, vividas con un sentido de realidad.

Una realidad alucinada que se distribuía, a tenor de su temple vital, entre la aparición amenazadora de los demonios y la comunicación con Dios sobresaturada de felicidad no sólo en sí misma sino porque entrañaba la disipación de su colección de temores al infierno, a la Inquisición o a sus confesores.

El único hecho milagroso que se autoadjudicó santa Teresa fue el de facilitar la ascensión al cielo del alma de alguna persona querida. No participó en cambio en los fenómenos místicos o seudomísticos más sobresalientes dispersos entre el prodigio, el milagro y el fraude, como el ayuno prolongado, la levitación y los estigmas cutáneos.

La parte sexta, "La superveterana madre Teresa de Jesús reformista y fundadora", recoge cómo a la edad de 48 años la madre Teresa inició una nueva trayectoria biográfica como reformadora cristiana entregada a la fundación de conventos organizados a tenor de la severa Regla Primitiva. Tal entrega a una actividad inusitada se enmarca en un brusco ascenso ciclotímico del tono vital.

El intento de resucitar la austera Regla Primitiva despertó la alarma entre los Carmelitas regidos por la descansada Regla Mitigada. Sobre esta contraposición se produjo el estallido bélico entre los Carmelitas Calzados y los Descalzos. La refriega concluyó con el reconocimiento papal de los Carmelitas Descalzos como una provincia independiente, un clamoroso triunfo de la monja Teresa de Jesús, tramitado en gran parte a través de su relación personal y epistolar con el rey Felipe II.

A lo largo de su vida, los confesores —con alguna importante excepción— fueron para ella una pesadilla, que casi superaba el horror inducido por el demonio. En la edad veterana avanzada, a los 60 años, ocurrió algo insólito: la mente de la monja Teresa de Jesús se sintió cautivada por el encuentro con el padre Jerónimo Gracián. Su dimensión erótica, hasta entonces confinada de un modo sublimado o simbólico en la esfera espiritual como "la esposa de Jesús", se globalizó al expandirse no sólo a la biografía, en forma de su fascinación por el padre Gracián, sino como tema recurrente de sus libros y poemas.

Su erotismo literario más elocuente estuvo representado por el amor de pareja, eje de su libro *Conceptos del amor de Dios*, redactado en 1566 bajo el influjo de *El cantar de los cantares*, del rey Salomón (siglo X a.C.).

El cariño de la monja por el padre Gracián se plasmaba en expresiones trasmitidas por correo como "mi Pablo" o "mi Elisio", apodos de personajes judíos, o calificándolo como el depósito de su amor o como un ángel. Las ausencias del padre Gracián, motivadas con mayor frecuencia por sus desplazamientos a Sevilla, desatan en ella ráfagas de celos recurrentes proyectados contra la superiora del convento.

Su repulsa por valorar a las personas con arreglo a su linaje casi como si éste fuera un disfraz, la condujo a reservar una capilla del convento de Toledo para el sepulcro de un hombre rico que no era caballero, en contra de la norma. Aludió entonces a que Dios le había comentado "cuán poco al caso harían delante del juicio de Dios estos linajes". La madre Teresa nunca llegó a asimilar en su intimidad por qué la identidad judeoconversa podía ser un obstáculo para devenir la mejor monja cristiana posible, lo que le permitió expresar sin remordimientos su judeofilia cultural.

La parte séptima, "La madre Teresa escritora y poetisa", informa acerca de las actividades literarias de sata Teresa, vertidas en una decena de libros y una colección de treinta poesías. La mayor parte de sus libros los escribió a instancia del confesor de turno, lo cual no fue óbice para que no se le permitiera publicar en vida ni uno sólo. Su estilo literatio se regía por la llaneza y la naturalidad. Escribía como hablaba. Su mayor mérito literario fue haber legado a la posteridad su autoanálisis psíquico. Como demostración de su oculta relación empática con la cultura judía, se apilan en sus libros las citas de hechos y personajes básicos de la tradición hebrea. Los más enaltecidos y citados eran David, Moisés y Salomón.

La temática de su poemario comprende versos místicos, hagiográficos, eróticos y festivos o infantiles. Entre los poemas de corte erótico destaca el titulado *Yo toda me entregué y dí*, organizado en torno a esta estrofa:

"Yo toda me entregué y dí,
y de tal suerte he trocado,
que es mi Amado para mí
y yo soy para mi Amado"

Entre sus poco hábiles y comprensivos confesores, a los que en más de una ocasión dijo temer más que al demonio, destacó el padre dominico y consultor de la Inquisición Domingo Báñez por su deslealtad y su innobles mentiras, actitud desenmascarada por vez primera en esta monografía.

Al cerrar la vida de santa Teresa me permito interpretar su identidad como una especie de reencarnación de los cristianos primitivos, llamados a la sazón judeocristianos hasta la predicación de San Pablo abierta a los gentiles. La conciencia teresiana era una síntesis de su fervor sincero cristiano y su encendido entusiasmo por la tradición cultural judía.

Llegamos a la última parte, "Intervención de la Inquisición Española en la vida de la monja Teresa de Jesús". El Santo Oficio se introdujo precozmente en la vida de la monja de Ávila bajo la forma de una sombra de terror familiar que se cernía sobre su infancia y no llegó a abandonarla nunca. Su carácter se modeló bajo el influjo de un abuelo castigado por criptojudío y una familia judeoconversa humillada.

La sombra inquisitorial del terror familiar tomó después una entidad amenazadora personal dirigida contra la línea de flotación de la monja, de modo que la acusación se extendía por episodios a sus actividades personales básicas: fue acusada como alumbrada en cuanto mística, como erasmista en cuanto escritora, como insubordinada o rebelde en cuanto fundadora de conventos, como bruja en cuanto maestra de novicias y monjas o como deshonesta en cuanto confidente del padre Gracián.

El acoso inquisitorial alcanzó su mayor agobio en Sevilla en los años postreros de su vida. Fue entonces cuando la monja Teresa de Jesús llegó a sentirse más aterrada y confundida. Su destino fue objeto de incesantes rumores. Entre los frailes se extendió la idea de que acabaría quemada por la Inquisición.

Si la monja Teresa de Jesús se salvó de perecer en la pira, fue debido a su identificación con el potencial agresor, en forma de una subordinación total al confesor o director espiritual seleccionado entre el alto clero y los consultores de la Inquisición, estrategia respaldada con un comportamiento religioso inmaculado y la solidez de su personalidad resiliente.

Está muy difundido que a título póstumo se la beatificó, se la canonizó y se le nombró la primera doctora de la Iglesia. Lo que apenas ha circulado es que se le denegó en dos ocasiones el nombramiento de copatrona de España.

IV BREVE ENSAYO FINAL

Niña, atormentada por el terror al infierno o a la Inquisición. Adolescente, con un ligero toque de frivolidad mundana. Adulta joven, monja

apresada por un grave trastorno depresivo, revestido con sintomatología psicomotora histérica. Veterana, mística teísta paradigmática y escritora de una decena de libros y una serie de poemas. Superveterana, fundadora de conventos a tenor de la Regla Primitiva y creadora de nueva orden religiosa. (Fallecimiento a la edad de 67 años).

Las cinco fases mencionadas de la vida de Santa Teresa están hilvanadas por una conexión de sentido que se desvela en este libro.

Teresa de Ahumada, como ella gustaba de llamarse en la primera etapa de su vida, fue desde su infancia una resignada víctima inocente a causa de haber nacido en el seno de una familia judeoconversa incrustada en un contexto social cristiano. Sus contemporáneos desconocieron su procedencia judía, dato que no fue de conocimiento público hasta mediados del siglo pasado. Un recurso psíquico defensivo tan efectivo como la represión intrapsíquica la permitió vivir olvidando la índole judaica de su linaje, incluso como si no hubiese habitantes judeoconversos en el solar ibérico.

Aunque se apartó radicalmente de la fe en la religión de Moisés por vivirla al tiempo como un obstáculo para devenir una fervorosa cristiana y como un poderoso motivo para caer en las garras del Santo Oficio, nunca renunció del todo a sentirse hebrea. Exhibió este rasgo identitario en su afinidad electiva por mantener una relación empática con mercaderes judíos y en su atracción complacida por incluir los personajes y los hechos de la cultura bíblica judía en sus escritos. Esta actitud ambivalente hacia la condición familiar etnorreligiosa se define en estas páginas como el "complejo de judaísmo".

Santa Teresa fue también víctima del clima indisciplinado y festivo reinante en el convento de La Encarnación, donde ella profesó de monja y se alojó durante la mayor parte de su vida. La profunda frustración vocacional soportada por la monja Teresa de Jesús en semejante ambiente activó sus genes ciclotímicos para hundirla en un grave y profundo padecimiento depresivo dominado por los dolores fibromiálgicos y combinado con una invalidez motórica histérica que la mantuvo encamada u hospitalizada cerca de dos décadas.

A punto de cumplir los 40 años, la madre Teresa de Jesús dio un espectacular salto vital: el salto de víctima del terror, la frustración y la patología a mística española teísta arquetípica, agraciada con episodios de éxtasis sacros visionarios y vivencias cognitivas que la hacían sentirse en asidua comunicación con Dios. Entró así en la fase más feliz de su vida. Incluso se sintió con fuerzas para ponerse a escribir libros, casi todos a

instancia de sus confesores, aunque no la permitieron publicar en vida ni uno solo.

La clave de la historia personal de la monja Teresa de Jesús reside en la matamorfosis de víctima inocente infantojuvenil de la condición judeoconversa familiar y del trastorno melancólico a mística española genuina, autora de diez libros y reformista religiosa que se sentía respaldada por Dios. Su condición de mística española queda acreditada por su conmoción emocional extática que se contrapone al misticismo germano del maestro Eckhart, ensalzado por el desinterés hacia las cosas y la serenidad, término interpretado por Heidegger como *Gelassenheit* que significa calma o placidez.

No, la cabeza teresiana del misticismo español nunca fue calmosa o plácida aunque sí libre, punto sobre el que volveremos. Su exuberante misticismo contó además con una copiosa ilustración en forma de fantasías sacras alucinadas, experiencias que se analizan en este libro a partir de la autodescripción tan precisa como profunda ofrecida por ella misma.

Desde la edad juvenil se capta en las reacciones de la monja Teresa de Jesús la intervención del temperamento ciclotímico, mediante oscilaciones del tono vital espontáneas o inducidas entre la hiperactividad ilusionada y el retraimiento pesimista. Fue su temperamento ciclotímico el factor personal no sólo responsable de su hundimiento depresivo, como ya hemos visto, sino la base sintónica individual que la condujo a conexionarse con la esfera del erotismo.

Durante largo tiempo el erotismo teresiano se sublimó en la esfera espiritual asumiendo ella el papel de "esposa de Jesús". Fue un acontecimiento insólito la globalización del erotismo en el último tercio de su vida, al expandirse en forma de vivencias biográficas y de un amplio repertorio de elementos literarios en prosa y en verso. La avalancha tardía de vivencias eróticas biográficas brotó en ella a partir de su deslumbramiento magnetizado infundido por la relación con el padre Jerónimo Gracián. Entre sus recursos eróticos literarios podemos destacar la pasión amorosa de pareja como el argumento de su obra *Concepto de amor de Dios,* libro escrito *motu propio* a la edad de 51 años bajo la influencia de *El cantar de los cantares,* de Salomón (siglo X a.C.).

El tribunal de la Santa Fe la enfiló como sospechosa de alumbradismo, erasmismo, deshonestidad o brujería. Si la monja Teresa de Jesús no llegó a ser huésped de una mazmorra inquisitorial —aunque nos se descarta su encarcelamiento pasajero en Sevilla— se debió a la alianza de su admirable temple resiliente con la protección proporcionada por su elec-

ción de confesor o director espiritual entre el alto clero o los consultores de la Inquisición. Esta especie de "identificación con el perseguidor", o sea con los personajes eclesiales, motivo de pavor desde su infancia, la dispensó un amparo muy efectivo contra males inquisitoriales mayores.

No renuncio a concluir este breve ensayo basado en mi libro, sin consignar que fue tan grande y rotunda la inflexión vital experimentada por la monja Teresa de Jesús cuando entraba en los 40 años, que el término metamorfosis —incluso aunque hablemos con el escritor asimismo judío Stefan Zweig de la "embriaguez de la metamorfosis"— se queda corto y exige la ampliación complementaria con la conquista de la libertad personal que la permitió desde entonces ser dueña de sí y de sus actos. Fue tal vez nuestra monja carmelita descalza la primera mujer española que conquistó por si misma la libertad interna, configurada con un grave sentido de responsabilidad moral, pasando así de ser una criatura maltratada por la vida a una criatura que construye su vida.

A la luz del microscopio psicohistórico representado por la comprensión psíquica, la imagen de la madre Teresa de Jesús se agiganta como una abanderada de la libertad personal, galardón que no podría arrebatarle ni el mismísimo genio de las letras Francisco de Quevedo, quien, en cambio, fue capaz de impedir que se le nombrase a título póstumo copatrona de España acompañando a Santiago.

Para finalizar, debo confesar a los intransigentes y los fanáticos, sin excluir a los agelastas [3], mi testimonio de ser reo del peor pecado del que puede adolecer un autor, al decir de Chesterton [4], "el imperdonable pecado de no desear ser perdonado".

Con seriedad, debo agradecer al auditorio la exquisita atención que me ha prestado y anticipar mi reconocimiento más efusivo y cordial a todos los interesados en leer mi libro.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su documentada Psicohistoria sobre Santa Teresa de Jesús y por el libro que nos tiene prometido, en el decir teresiano

[3] La palabra "agelasta" es un neologismo inventado por el escritor francés, vanguardista de la novela picaresca, François Rabelais. Vocablo de origen griego que significa "el que no ríe o carece del sentido del humor".

[4] Chesterton, GK: *Autobiografía*. Acantilado. Barcelona, 2003. Pág. 114.

"*el cielo que nos tiene prometido*". Al plantear la relación inteligible para descubrir la Historia, recuerdo el libro de Max Weber de 1919 "El político y el científico" del científico al abordar los fenómenos de la Historia, evitando ciertos aspectos de distorsión de la "fenomenología de Hursel, de la psicopatología de Jasper, del neokantismo de Risk. Kant insiste en que la metodología de las ciencias naturales, tiene que ser distinta de las ciencias del espíritu (*Geiswirtschaft*), y no caer en el desencanto de ese mundo ("*Ertzamberung der Welt*"). Hay que plantear aspectos del conocimiento y economía (*Wirtschaft)* y los aspectos sociales (*Gesellschaft),* dentro de la *Etica de la responsabilidad y la ética de la comprensión* de Max Weber.

La ciencia no descubre la Historia o la relación circunstancial del edificio intelectual que la ocasiona, con la comprensión del imperativo moral, "*sine ira et studio*", y obviar el relativismo que solo acepta las ciencias positivas en la comprensión del hombre en su corporeidad pero también en su aspecto espiritual que se ha de considerar. En ese sentido se puede recordar el dialogo entre Jürgen Habermas y Ratzinger en 2004 entre *fe y razón*. La fe es un asentimiento razonable, si la fe o Religión carece de razón se puede caer en fundamentalismos, lo puso de manifiesto con toda precisión Benedicto XVI en Ratisbona. Si la razón se radicaliza excluyendo la espiritualidad, como "*diosa razón*", puede acabar en guillotinas o campos de concentración. Benedicto XVI el 2011 explica "muchos agnósticos que buscan, pueden estar mas cerca de Dios ,que aquellos que hacen de la Religión una rutina".

Teresa de Avila profesa a los 22 años y sufre un largo proceso que le impide moverse. Una mente tan despierta puede servirle para recapacitar y la enfermedad preformativa es yunque de trasformación. Cuando regresa al convento no le agrada la relajación de las reglas y actúa con el lema benedictino "*sucissa virexit*", hay que podar para crecer. Se ha de podar lo superfluo, las *carmelitas descalzas* tendrán austeridad y pobreza. *Esta fémina inquieta y andariega* emprende un titánico recorrido por las dos Castillas y Andalucía fundando conventos. No todos aceptan esta renovación, y le supone persecución. La vida es dura "*como una mala noche en una mala posada",* que tan bien conoce, el libro de las *Fundaciones* lo manifiestan. "*Andar en humildad es andar en verdad*" en esa verdad encuentra el Bien y la belleza. Es realista "*Dios también está entre los pucheros*". Escribe el "*libro de su vida"*, le impone su confesor, surge también *Camino de perfección, y el Castillo interior o las Moradas*. Exclama: "*Vivo sin vivir en mi y tan alta vida espero, que muero porque no muero"*.

Stephan Zweig habla de la *"embriaguez de la metamorfosis"*, en realidad es una trasformación por el amor *"No me mueve mi Dios para quererte el cielo que me tienes prometido, ni me mueve el infierno tan temido, para dejar por ello de ofenderte,… mueve en fin y en tal manera, que aunque no hubiera cielo yo te amara, y aunque no hubiera infierno te temiera"*.

En 1622 es canonizada por Gregorio XV, copatrona de España en 1627, nombrada Dra. Honoris causa por la Universidad de Salamanca. En el Vaticano se erige una esplendida estatua "Extasis de Sana Teresa "de Bernini. En 1970 Pablo VI le nombra junto a Sta. Catalina de Siena, Dra. de la Iglesia. con S. Juan de la Cruz cofundador con ella vive esa *"llama de amor viva"* con pasión, esplendor de los escritos de nuestros místicos. Muchas gracias por tan interesante libro.

NOVEDADES SOBRE FISIOPATOLOGÍA INFLAMATORIA EN ESQUIZOFRENIA

CURRENT ASPECTS OF INFLAMMATION IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF SCHIZOPHERENIA

Por el Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Leza Cerro

Académico Correspondiente

Resumen

En los últimos años existe un creciente interés en el estudio de los cambios inflamatorios y de sus posibles consecuencias en cerebro como mecanismos clave en esquizofrenia. También sobre los déficits en los mecanismos reguladores de la inflamación y del consecuente daño celular óxido/nitrosativo que se han identificado tanto en modelos experimentales como en muestras biológicas (periféricas y en tejido cerebral) de pacientes. Estas alteraciones ocurren tanto en individuos con enfermedad establecida o crónica como en los estados iniciales de la enfermedad (primeros episodios psicóticos). Esta revisión se centra en los mecanismos por los que la inflamación puede causar daño celular en el cerebro. Se discuten también aspectos importantes sobre el desequilibrio entre los mediadores inflamatorios y antiinflamatorios observado en modelos experimentales y en pacientes.

Abstract

Currently, there has been renewed interest in the inflammatory changes and their associated deleterious oxidative/nitrosative consequences in brain as key pathophysiological mechanisms in schizophrenia. Also, down-regulation of endogenous antioxidant and anti-inflammatory mechanisms has been identified in biological samples from patients, both in chronic stages of the disease and also in early onset of the illness. This review focuses on the mechanisms whereby inflammation might damage brain cells in schizophrenia and discusses important features of the disbalance between inflammatory and anti-inflammatory intra and inter cellular mechanisms observed in both experimental models and patients.

1.- INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una forma crónica de enfermedad psicótica que afecta aproximadamente al 1% de la población (van Os & Kapur, 2009). Por lo general, el inicio de una esquizofrenia establecida ocurre típicamente en la adolescencia o en la edad joven adulta, en forma de un primer episodio psicótico (PEP). Se trata de un síndrome con numerosos síntomas de tipo positivo, negativo y cognitivo con disfunciones conductuales y cognitivas que alteran claramente los procesos de razonamiento y de realidad del individuo.

La visión clásica de la fisiopatología de la enfermedad incluye desequilibrios neuroquímicos en varios sistemas neurotransmisores. Los más conocidos están relacionados con alteraciones en la dopamina (DA) central, basados en principio en las evidencias de que los antipsicóticos más eficaces poseían un efecto bloqueante de receptores DA, especialmente la subtipo D2, y del hecho de que sustancias estimulantes de la DA producían comportamientos tipo psicóticos en humanos sanos y exacerbaban los síntomas positivos en pacientes con esquizofrenia (Carlsson *et al.*, 2001; Howes & Kapur, 2009). Posteriormente se observó que las alteraciones de la DA central no sólo iban en un una sola dirección, sino que existía una hipofunción DA cortical, a la vez de una hiperfunción en circuitos subcorticales. Posteriormente se añadieron evidencias sobre la importancia de alteraciones en la regulación de la serotonina (5HT) y del glutamato (GLUt) sobre la transmisión DA. El consenso actual es que varias alteraciones en sistemas neurotransmisores (los mencionados y algunos más, como ACh y GABA) llevan a un disbalance en la transmisión DA (rev. en Anticevic *et al.*, 2013).

Además de estas alteraciones neuroquímicas, la esquizofrenia se ha relacionado con numerosas alteraciones en otras funciones metabólicas: cardiovasculares, diabetes tipo 2, obesidad, etc.. (rev. en Marder *et al.*, 2004). Entre ellas, desde hace tiempo se ha observado que la esquizofrenia está relacionada con numerosas alteraciones inflamatorias o inmunológicas. La idea no es nueva: estudios de hace 30 años ya indicaban alteraciones en este sentido (DeLisi & Wyatt, 1982). Sin embargo, desde entonces esta contribución ha sido centro también de escepticismo: ¿hasta qué punto estas alteraciones inmunológicas son un mero epifenómeno de una enfermedad que conlleva modificaciones importantes en el estilo de vida de un individuo? y de dudas sobre si realmente se trata de alteraciones que pueden observarse como centrales en la fisiopatología de la enfermedad.

Numerosas evidencias científicas apoyan un papel patogénico de la neuroinflamación en patologías neuropsiquiátricas. Mientras que son bien conocidas ciertas patologías autoinmunes sistémicas como causa de enfermedades neuropsiquiátricas (p.e. lupus) y algunas encefalitis autoinmunes con síntomas psiquiátricos (entre 25 y 75% de los pacientes pueden desarrollar síntomas psiquiátricos –Postal *et al.*, 2011–), en los últimos años se están presentando numerosas evidencias de anomalías neuroinmunológicas en patologías psiquiátricas clásicas (depresión mayor, patología bipolar, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo y otras).

La primera vez que tuve el honor de hablar en la RANM fue sobre las portaciones de nuestro grupo de investigación en el Dpto. de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid en modelos animales sobre el cómo y el por qué se producía un desequilibrio inflamatorio/antiinflamatorio en el cerebro de individuos sometidos a estrés. En esta comunicación expondré las evidencias que nos han conducido a pensar que este desequilibrio ocurre también en patología humana y cómo se abre una puerta para nuevas herramientas diagnósticas (biomarcadores) y, esperemos, nuevos abordajes terapéuticos en ciertas condiciones de patologías mentales. Nos centraremos en las psicosis.

Son quizá más conocidas las relaciones entre la inflamación y las patologías de tipo depresivo (*sickness behavior*, la anhedonia y síntomas pseudodepresivos tras diversas enfermedades infecciosas o inflamatorias). Un estudio poblacional a lo largo de 30 años demostró que tener una enfermedad autoinmune o una hospitalización previa por una infección importante aumenta el riesgo de desarrollar esquizofrenia en un 29 y un 60% respectivamente (Benros *et al.,* 2011). Además, el contacto con herpesvirus simplex, Toxoplasma gondii, citomegalovirus y gripe durante el embarazo aumenta el riesgo de desarrollar esquizofrenia (Benros *et al.*, 2011). En otro orden de cosas, es bien conocido el síndrome PANDAS (*Pediatric Autoinmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections*).

En los últimos años, numerosas líneas de estudio en los campos de la psicopatología clínica, y también estudios sobre biomarcadores neurofisiológicos, neuroendocrinológicos, psiconeuroinmunológicos, genéticos o farmacológicos han demostrado que existe un amplio campo de coincidencia en las vías de inflamación en los diferentes trastornos psiquiátricos (Najjar *et al.*, 2013).

Además de las comentadas relaciones entre síntomas psiquiátricos y patologías inflamatorias o autoinmunes, se han descrito alteraciones

inmunológicas en varios cuadros psiquiátricos o en al menos subgrupos significativos de pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, patología, bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo (Najjar *et al.*, 2013). Especial atención ha recibido el ya comentado *sickness behavior* y sus similitudes clínicas con cuadros depresivos de fisiopatología inflamatoria y oxido-nitrosativa (Maes *et al.*, 2012). Se trata de un síndrome cognitivo típicamente inducido por infecciones agudas o lesiones tisulares de diverso origen. Sus rasgos clínicos consisten en malestar, hiperalgesia, pirexia, lasitud, desinterés por las interacciones sociales o con el entorno, letargia, inhibición conductual, reducción de la actividad motora, de la conducta reproductiva o sexual, anhedonia, somnolencia, anorexia y pérdida de peso, problemas de concentración o ansiedad. Muchos de estos síntomas conductuales, centrales o vegetativos son comunes con la depresión mayor.

2.- ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LA INFLAMACIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA

Los procesos que regulan la inflamación aparecen en paralelo (y a menudo se solapan) con otros procesos sistémicos o locales como respuesta de defensa frente a señales de daño: estrés óxido/nitrosativo (EO&N), apoptosis y reclutamiento celular hacia el foco de daño. Por lo general, la inflamación es una respuesta estereotipada, no específica, considerada un mecanismo de inmunidad innata (en contraposición a la inmunidad adquirida, específica contra cada patógeno). Cuando es localizada, puede considerarse un mecanismo protector contra la infección o la lesión. Si es excesiva (en intensidad o duración), cursa con la sobreactivación o sobreexpresión de varios mediadores y se convierte en lesiva, causando numerosos daños.

Siempre se ha considerado el cerebro como un órgano privilegiado desde el punto de vista de la inflamación o de la inmunidad (principalmente por la presencia de la barrera hematoencefálica –BHE–). Sin embargo, hay numerosas evidencias que muestran una excesiva inflamación en el SNC, en relación con varias enfermedades degenerativas agudas o crónicas, y también hay la precepción creciente de su papel en algunas patologías psiquiátricas (depresión, síndrome de estrés posttraumático y esquizofrenia) (Najjar *et al.*, 2013). *Neuroinflamación* es la respuesta cerebral a los estímulos inflamatorios externos así como la respuesta local

inflamatoria en el cerebro. Se ha descrito un incremento de la permeabilidad de la BHE en esquizofrenia (Hanson & Gottesman, 2005; Uranova *et al.*, 2010), por lo que puede que algunos mediadores proinflamatorios externos puedan pasar el tejido cerebral a través de una BHE "permeable", o puedan escapar del SNC hacia la periferia. En el SNC, aunque la microglía es reconocida como las primeras células que se activan en respuesta a un estímulo inflamatorio o autoinmune, también los astrocitos y las neuronas pueden ser no sólo diana del daño inflamatorio sino también promotoras de mediadores inflamatorios (Najjar *et al.*, 2013).

Elementos cruciales de la respuesta inflamatoria intra e intercelular comunes en el SNC y también en la periferia son las citoquinas (p.e. interleucinas –IL: IL-1β, IL-6–), interferones (IFN), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y ciertas quimiocinas (MCP1). También algunos factores de transcripción de citoplasma a núcleo, principalmente el kappaB (NFκB) y otros como el AP-1, comandan la expresión de numerosos mediadores oxido nitrosativos a través de la activación de sus enzimas de síntesis (p.e. ciclooxigenasas –COX– y sintasas de óxido nítrico –NOS–). También los inflamasomas, unas agrupaciones de mediadores intracitoplasmáticos, con un papel crucial en la neuroinflamación, principalmente dedicados a detectar patrones moleculares asociados a patógenos y, por ejemplo, interviniendo en la maduración de citoquinas proinflamatorias vía caspasas (Latz *et al.*, 2013).

Dos enzimas inflamatorias específicas, las isoformas inducibles de NOS (iNOS) y de COX (COX-2) merecen especial atención en neuroinflamación. Ambas son reguladas principalmente a nivel transcripcional a través de la activación del NFκB (Xie *et al.*, 1994). Este es un factor que se mantiene en estado de reposo en el citoplasma unido a una subunidad inhibitoria (IκB). La fosforilación y subsecuente degradación de esta subunidad inhibitoria produce la traslocación del NFκB al núcleo donde regula de forma positiva la expresión de genes que median la respuesta inflamatoria (Baldwin, 1996; Baeuerle & Baichwal, 1997). Siendo este un papel fundamental en su biología, NFκB también es inducido por diversas moléculas que juegan un papel importante en funciones neurales y en desarrollo, como factores de crecimiento y neurotransmisores (rev. en Mattson *et al.*, 2000).

Aparte de su papel especial en la inflamación, iNOS y COX-2 son reguladores generales del daño oxidativo en el cerebro tras la exposición a estrés. Ambos representan la cara "patológica" de dos procesos finamente regulados: la producción del neuromodulador NO y de prostanoides

respectivamente. iNOS es una enzima que ha sido implicada en fenómenos de citotoxicidad en varios procesos patológicos como las patologías de Alzheimer, Parkinson y Huntington debido a la gran concentración del radical libre NO que se produce cuando resulta activada. En estas condiciones, NO es una molécula enormemente reactiva que puede reaccionar con otras especies oxidantes como el O^-_2 generando peroxinitrito ($ONOO^-$), responsable el daño en la membrana celular, causando peroxidación lipídica (entre otras reacciones). Por su parte, la COX-2 es responsible de la síntesis de niveles elevados de prostanoides (p.e. PGE_2) con un claro componente inflamatorio. En el SNC, PGE_2 es capaz de inducir la liberación de glutamato y generar además daño celular y apoptosis. Además, la activación de COX-2 no es solo tóxica por esto, ya que durante su síntesis se generan radicales libres que contribuyen al estrés O&N.

Como se ha referido anteriormente, estos mecanismos de defensa que en numerosos casos son inespecíficos deben ser regulados muy finamente. En efecto, existen en las células mecanismos compensadores de la inflamación, uno de los más importantes es el que conforman la serie de prostaglandinas ciclopentenonas. El más estudiado de estos mecanismos antiinflamatorios es la 15-deoxi-prostaglandina J_2 (15d-PGJ_2), un metabolito no enzimático de la PGD_2 (Prasad *et al.*, 2008). Ejerce su efecto antiinflamatorio principalmente a través de su unión a un receptor específico, ya que es el ligando endógeno más importante de la isoforma gamma de los receptores asociados a proliferadores de peroxisomas (PPARγ), unos factores de transcripción, uno de cuyos efectos es la disminución de la señal inflamatoria reprimiendo la expresión de iNOS y COX-2 y de citocinas inflamatorias (Kapadia *et al*, 2008). Estos receptores han sido incriminados directamente en la regulación de la respuesta inflamatoria en varios modelos animales de neuroinflamación (García Bueno *et al.*, 2010). Además, varias herramientas experimentales (fármacos agonistas de este tipo de receptor) han demostrado poseer efectos antiinflamatorios, antiexcitotóxicos y pro-energéticos (mejorando el transporte de glucosa y la producción de ATP) en el cerebro (García Bueno *et al.* 2007; 2008).

3.- MECANISMOS POR LOS QUE LA INFLAMACIÓN PUEDE PRODUCIR DAÑO CEREBRAL EN ESQUIZOFRENIA

Aunque no está completamente demostrado que se trata de una patología neurodegenerativa, en la esquizofrenia pueden producirse algunos

cambios cerebrales similares a los que aparecen en patologías de este tipo a nivel funcional o estructural. Estudios longitudinales de imagen han detectado pérdida de material gris en cortex frontal, dorsolateral y temporal (adelgazamiento de la capa) así como aumento del volumen de los ventrículos cerebrales (Thompson *et al*., 2001; Cannon et al., 2002; Vidal *et al.*, 2006). Otros rasgos de daño celular cerebral también se han observado en pacientes, como una disminución de la densidad de espinas dendríticas en neuronas prefrontales y piramidales, déficits volumétricos en regiones anteriores del hipocampo y anomalías en tractos subcorticales y en la materia blanca, defectos en la mielinización y en células oligodendrogliales (Schlosser *et al*., 2007; Glantz & Lewis, 2000; Heckers & Konradi, 2010).

Como se ha referido anteriormente, en esquizofrenia hay un aumento de los niveles plasmáticos de citoquinas pro-inflamatorias (Potvin *et al.*, 2008) y una mala regulación de los sistemas celulares antioxidantes provocada por la liberación masiva de especies reactivas del oxígeno (Bitanihirwe & Woo, 2011; Kulax *et al.,* 2013). Las principales ocnsecuencias de esta acumulación en cerebro son, entre otras:

1.- Apoptosis. Se ha observado que pueden aparecer en etapas tempranas de la enfermedad (Gassó *et al.,* 2013) y también en pacientes crónicos (Jarskog *et al.*, 2006).

2.- La activación microglial o el aumento de la densidad de ese tipo celular (Monji *et al.*, 2013). Una activación de estas células puede provocar disfunción en oligodendrocitos a través de la liberación masiva de citoquinas y especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (Li *et al*., 2005; Schmitz & Chew, 2008).

3.- Disminución del nivel de neurotrofinas. Se han documentado muy bien las variaciones en niveles de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) en esquizofrenia y también disminución de genes que codifican para BDNF (Nieto *et al.*, 2013). Estas alteraciones pueden tener un papel en las alteraciones en el neurodesarrollo, déficits en neuroplasticidad y disfunción en la conectividad sináptica que se ha observado en pacientes (Durany & Thome,2004; Shoval % Weizman, 2005; Buckley *et al*., 2007a).

4.- Defectos en la neurogénesis. Se han observado anomalías en la neurogénesis en cerebros de pacientes con esquizofrenia (Reif *et al*., 2006). Uno de los principales genes relacionados es *Disrupted-in-SCHZ 1* (DISC-1), que regula la tasa de neurogénesis en el adulto (Zhao *et al*., 2006). Recientemente se ha demostrado que las alteraciones en la neurogénesis fetal prefrontal cortical está relacionada con defectos en genes

que controlan la migración de neuronas y la transmisión sináptica en pacientes (Gulsuner *et al.*, 2013).

5.- Excitotoxicidad y alteraciones en el metabolismo del glutamato: la teoría glutamatérgica de la esquizofrenia está basada en una hipotética transmisión anómala de glutamato: en particular, se ha observado en una hipofunción del receptor de glutamato NMDA, lo que se ha asociado a un incremento neto de la liberación de glutamato en ciertas áreas de la corteza, produciendo excitotoxicidad potencial (Stone *et al.* 2007). Este mecanismo también se ha observado en el área CA1 del hipocampo (Schobel *et al.*, 2013).

6.- Disfunción mitocondrial y déficits energéticos (Karry *et al.*, 2004; Andreazza *et al.*, 2010). Estas alteraciones pueden producir una reducción de la plasticidad sináptica o incluso se ha propuesto que podrían acelerar muerte celular en pacientes con esquizofrenia (Ben-Shachar, 2009).

7.- Activación descontrolada del eje hipotálamo/hipófisis/adrenal (HHA). Como ocurre en otras patologías psiquiátricas, la respuesta a estrés en pacientes con esquizofrenia está alterada (Walker *et al.* 2008). La exposición a estrés es un factor crucial en la génesis de primeros episodios psicóticos, y la liberación masiva de glucocorticoides puede estar directamente relacionada con alguno de los síntomas neurodegenerativos que se presentan (degeneración neuronal, pérdida de espinas sinápticas y de dendritas en células piramidales en el cortex prefrontal, apoptosis, alteraciones en células gliales y disminución de la neurogénesis en hipocampo) (Cotter *et al.*, 2001; Arango *et al.*, 2001; Bennett *et al.*, 2008).

8.- Desmielinización: se han aportado varios estudios sobre alteraciones en la mielina en cerebro de pacientes con esquizofrenia (Mitterauer *et al.*, 2011), posiblemente en relación al estrés oxido-nitrosativo sobre niveles de fosfolípidos y PUFAs en membranas celulares en cerebro y en la periferia (Yao & van Kammen, 2004).

9.- Algunos estudios han encontrado que el aumento de especies oíxido nitrosativas producen inhibición del metabolismo y del transporte de glucosa en células cerebrales, a través de la alteraciones en la expresión, localización subcelular y actividad de las proteínas transportadores de glucosa (GLUTs) (De León *et al.*, 1997; Mark *et al.,* 1997; Reagan et al., 2000). Esta disminución de la glucosa en las neuronas puede comprometer su respuesta en casos de estrés y otros compromisos fisiopatológicos. De hecho, la disminución del transporte de glucosa precede a la depleción de ATP en el cerebro, incrementando la vulnerabilidad

neuronal debida a excitotoxicidad al verse comprometida la acción de ATPasas (Mark *et al*, 1995) y de los recaptadores de glutamato (EAATs) (García-Bueno *et al*., 2007) y reducida la capacidad de enfrentar la tarea de manejar las consecuencias de patologías metabólicas o excitotóxicas (Yusim *et al*, 2000). Se ha propuesto que en esquizofrenia se produce este mecanismo (McDermott & De Silva, 2005) como un paso inicial previo a la posible neurodegeneración.

4.- DÉFICITS DEL CONTROL DE LA INFLAMACIÓN ES ESQUIZOFRENIA

Hay varios datos que demuestran un estado inflamatorio y de estrés oxido nitrosativo en esquizofrenia tanto en muestras plasmáticas o séricas como en células de la sangre (Flatow *et al.*, 2013; Bitanihirwe & Woo, 2011). En un reciente meta-análisis (Flatow *et al.,* 2013), la capacidad antioxidante total en suero y plasma aparece disminuida en individuos con un primer episodio de psicosis (PEP) y aumentada significativamente en estudios longitudinales en pacientes con tratamiento antipsicótico en casos de reagudización de psicosis. Los niveles de catalasa en células de sangre están disminuidos en PEP y aumentada en pacientes estables y tratados. La superóxido dismutasa parece estar disminuida en pacientes en recaída aguda y PEPs (Flatow *et al.,* 2013).

El grado y evolución del proceso inflamatorio, sus consecuencias beneficiosas o deletéreas y los mecanismos autoreguladores pueden variar a lo largo del curso de la enfermedad psicótica (Fineberg & Ellman, 2013). Debe tenerse en cuenta que la mayor parte de la evidencia científica apoya la idea de las alteraciones inflamatorias/inmunológicas pueden jugar un papel muy relevante en los trastornos psicóticos ha sido descrita en esquizofrenia crónica. Sin embargo, pocos estudios indican alteraciones sutiles en mediadores inflamatorios inmunológicos, sistemas de respuesta a estrés y de daño oxido nitrosativo en estadios iniciales (PEPs) (Borovcanin *et al*., 2012; Herbert *et al.*, 2013; van Venroojj *et al.*, 2010; O'Donnell, 2012).

Por otra parte, la mayoría de las evidencias que apoyan las alteraciones periféricas en la esquizofrenia se refieren a un aumento en las concentraciones plasmáticas de citoquinas (Miller *et al.*, 2011). Las anomalías en estos niveles plasmáticos se han asociado a ciertos aspectos clínicos, como empeoramiento cognitivo y pérdida de volumen (Fillmand *et*

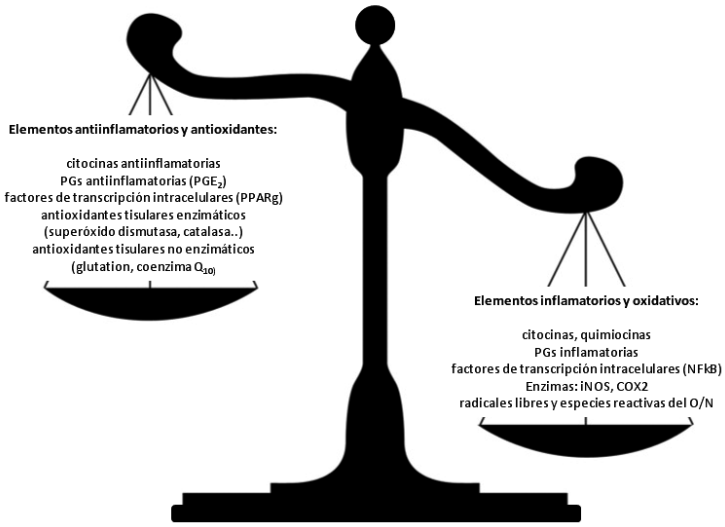
al., 2013; Mondelli *et al.*, 2011) o con síntomas negativos (García Rizo *et al.*, 2012; Kim *et al*, 2000; Zhang et al., 2008). También hay evidencias que sugieren un disbalance en las respuesta inmune en esquizofrenia hacia una mayor respuesta humoral (Th2) (niveles elevados de IL 1, 4, 6,10,12 en plasma o LCR), que se correlaciona con peor pronóstico (Potvin *et al.*, 2008; Miller *et al.*, 2012).

Nuestro grupo ha descrito un aumento de los niveles plasmáticos de la prostaglandina inflamatoria PGE_2, uno de los principales productos de la COX inducible (COX-2), (Kaiya *et al.*, 1989; Das & Khan, 1998) en PEPs (García Bueno *et al.*, 2013).

Sin embargo, pocos estudios, hasta la fecha, se han centrado en el papel de las señales antiinflamatorias reguladoras de la inflamación. En nuestro grupo hemos encontrado que en pacientes crónicos y también en PEPs hay un disbalance, de tal forma que los mecanismos autoreguladores de la inflamación están alterados en estos pacientes (García Bueno *et al.*, 2013; Martínez Gras *et al.*, 2012). En particular se ha descrito un aumento de la señal inflamatoria intra e intercelular y una disminución de los componentes de la ruta bioquímica antiinflamatoria. También se ha descrito, por otros autores, el aumento de ciertas citocinas anti-inflamatorias en un intento de regular el exceso de inflamación (Borovcanin *et al.*, 2012).

La posibilidad de que estos cambios observados en periferia puedan explicar algunas de las alteraciones centrales observadas en el cerebro de pacientes con esquizofrenia también ha sito exploradas (Oresic *et al.*, 2012). Algunos autores sugieren que la PGE_2 podría estar implicada en la *up-regulation* del ácido kinurénico, un antagonista de receptores NMDA de glutamato que se observa en cerebros de pacientes con esquizofrenia, lo cual uniría la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia con la idea de una alteración de la función glutamatérgica (Erhardt *et al.*, 2007). Sobre la parte antiinflamatoria del equilibrio algunos estudios clásicos demuestran que la PGD_2 (precursora de la 15d-PGJ_2), estimula la producción de AMPc y así posee un efecto antagonista funcional sobre los receptores D2 de dopamina (Ono *et al.*, 1992). Así, la PGD_2 y sus metabolitos pueden alterar algunos de los efectos bioquímicos y conductuales de la DA, y un déficit de la señalización PGD_2/15-dPGJ_2 en cerebro pudiera influenciar la transmisión dopaminérgica (Condray & Yao, 2011). La Fig. 1 resume este disbalance pro/antiinflamatorio en esquizofrenia y sus componentes.

Figura 1.- Desequilibrio inflamatorio y óxido/nitrosativo en esquizofrenia (para abreviaturas, ver texto)



5.- ¿LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA OBSERVADA EN ESQUIZOFRENIA ES REFLEJO DE LA INFLAMACIÓN EN CEREBRO?

Evidentemente, una de las líneas de trabajo actual en psiquiatría traslacional es demostrar la contribución real a las alteraciones cerebrales (estructurales, funcionales, de conectividad, ertc..) de las alteraciones que se observan en la periferia (sangre, orina, fibroblastos, etc..) de los pacientes. Un interesante acercamiento para resolver este asunto se ha propuesto recientemente, comparando los mismos mediadores inflamatorios (p.e. citocinas) en plasma y en tejido cerebral post-mortem en individuos controles y con esquizofrenia. Puede establecerse una correlación directa, lo cual ha ayudado a validar el concepto de que la esquizofrenia pudiera ser investigada a través de estudios en marcadores sistémicos (Harris *et al.,* 2012). Del mismo modo, estudios genéticos han concluido que un número elevado de transcriptos hallados en tejido cerebral se coexpresan en células mononucleares de sangre periférica (Rollins *et al.,* 2010). Finalmente, una revision reciente sugiere una nexo entre procesos periféricos inflamtorios y/o inmunológicos y anomalías detectadas con técnicas de imagen cerebral (Frodl & Amico, 2013). Este tipo de relación también se ha descrito para otros sistemas relacionados con la patología psicótica como el sistema endocannabinoide (Bioque e*t al.,* 2013). Todo esto debe hacer considerar que el estatus en células de sangre periférica (o en plas-

ma) podría ser como un "espejo" en numerosas neuropatologías, como ya se ha demostrado (esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington o de Parkinson, por ejemplo) (Centone *et al.*, 2008).

6.- IMPLICACIONES PARA LA CLÍNICA Y LA INVESTIGACIÓN

Evidentemente todavía estamos lejos de poder ofrecer tratamientos eficaces y seguros a nuestros pacientes con psicosis. En los últimos años se está hablando de la necesidad de un cambio en la estrategia de descubrimiento de fármacos, especialmente basada en una mejor comprensión de la fisiopatología (Lewis & González Burgos, 2006; Insel, 2010). Hay que tener en cuenta que la gran mayoría de los estudios que informan de alteraciones inmunológicas/inflamatorias en la vías reguladoras de la inflamación (pro- y anti) se han descrito en pacientes con esquizofrenia establecida (Kaiya *et al.*, 1989; Martínez Gras *et al.*, 2011; Maes *et al.*, 1995; Song *et al.*, 2009; Das *et al.*, 1995; Yokota *et al.*, 2004; Yao *et al.*, 2004). En esta población de pacientes, es posible que los mecanismos tisulares o plasmáticos antioxidantes o antiinflamatorias estén "gastados" (Gosh *et al.*, 2011). Por lo tanto, una hipótesis sugestiva es que los cambios observados puedan variar según el curso de la enfermedad, lo que hace más necesario el estudio y evaluación de las fases iniciales de la enfermedad, como es el caso de los PEPs.

Como se ha repetido, la respuesta inflamatoria es muy inespecífica y es activada en respuesta de muchos factores exógenos o endógenos en el contexto de la enfermedad psiquiátrica (Berk *et al.*, 2013). Todos estos parámetros deben ser considerados y controlados antes de implicar inequívocamente a los mediadores oxidonitrosativos o inflamatorios en la fisiopatología de las psicosis. Además, la elevada frecuencia de comorbilidad entre psicosis y enfermedades relacionadas con la inflamación como la depresión, obesidad, diabetes o abuso de sustancias psicotropas, añade más complejidad al escenario (Anderson *et al.*, 2013; Mitchell *et al.*, 2013; Testa *et al.*, 2013).

En resumen, todavía quedan algunos interrogantes a descifrar en un futuro: por un lado, la posibilidad de encontrar un marcador único para la inflamación en psicosis, dada su inespecificidad. Nosotros hemos planteado nuestros últimos estudios (García Bueno *et al.*, 2013) como la búsqueda de elementos encadenados en vías metabólicas intracelulares e intercelulares, incluyendo elementos equilibradores de la respuesta, de tal forma que

así como es de interés el estudio del componente inflamatorio, también lo es el estudio de los componentes reguladores antiinflamatorios. Por último, una posible explicación de los fallos en la respuesta a tratamientos concomitantes de antiinflamatorios a los antipsicóticos puede residir también en el hecho de que deberían intentarse estrategias terapéuticas más centradas en el fallo del control antiinflamatorio más que en reducir respuestas inflamatorias que en muchos casos pudieran ser necesarias.

AGRADECIMIENTOS

El grupo que coordina el Dr. Juan C. Leza está financiado por su Institución madre (Univ. Complutense de Madrid), los Ministerios de Ciencia e Innovación, Economía y Competitividad y Salud –ISCIII– (CIBERSAM, FIS, Instituto de Investigación Sanitaria Imas12, IUINQ-UCM). En los últimos cinco años ha recibido también financiación de Agencias públicas: Comunidad de Madrid y Fundaciones privadas (Mutua Madrileña, Alicia Koplowitz).

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson G, Maes M, Berk M. Schizophrenia is primed for an increased expression of depression through activation of immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and tryptophan catabolite pathways. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013; 42:101-14.
- Andreazza AC, Shao L, JWang JF, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. Archives of General Psychiatry 2010; 67:360–368.
- Anticevic A, Cole MW, Repovs G, Savic A, Driesen NR, Yang G, Cho YT, Murray JD, Glahn DC, Wang XJ, Krystal JH. Connectivity, Pharmacology, and Computation: Toward a Mechanistic Understanding of Neural System Dysfunction in Schizophrenia. Front Psychiatry. 2013 Dec 24;4:169.
- Arango C, Kirkpatrick B, Koenig J. At issue: stress, hippocampal neuronal turnover, and neuropsychiatric disorders. Schizophr Bull 2001; 27(3):477-80.
- Baichwal VR, Baeuerle PA. Activate NF-kappa B or die? Curr Biol. 1997;7(2):R94-6.
- Baldwin AS. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. Annu Rev Immunol. 1996;14:649-83
- Bennett A. Stress and anxiety in schizophrenia and depression: glucocorticoids, corticotropin-releasing hormone and synapse regression. Aust NZ J Psychiatry 2008; 42(12):995-1002.

- Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. Am J Psychiatry 2011;168(12):1303-1310.
- Ben-Shachar D. The interplay between mitochondrial complex I, dopamine and Sp1 in schizophrenia. Journal of Neural Transmission 2009; 116:1383–1396.
- Berk, Williams LJ, Jacka FN et al., So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? BMC Medicine 2013; 11:200.
- Bioque M, García-Bueno B, Macdowell KS, et al. Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. Neuropsychopharmacology. 2013;38(13):2568-77.
- Bitanihirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. Neurosci Biobehav Rev 2011;35(3):878-893.
- Bitanihirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. Neurosci Biobehav Rev 2011;35(3):878-893.
- Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. J Psychiatr Res 2012;46(11):1421-1426.
- Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. J Psychiatr Res 2012;46(11):1421-1426.
- Buckley PF, Pillai A, Evans D, Stirewalt E, Mahadik S. Brain derived neurotropic factor in first-episode psychosis. Schizophr Res. 2007;91(1-3):1-5.
- Cannon TD, Thompson PM, van Erp TG, et al. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99(5):3228-33.
- Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:237-60
- Centonze D, Battistini L, Maccarrone M. The endocannabinoid system in peripheral lymphocytes as a mirror of neuroinflammatory diseases. Curr Pharm Des 2008; 14: 2370–2442.
- Condray R, Yao JK. Cognition, dopamine and bioactive lipids in schizophrenia. Front Biosci (Schol Ed) 2011;3:298-330.
- Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. Brain Res Bull 2001; 55(5):585-95.
- Das I, Khan NS, Puri BK, Sooranna SR, de Belleroche J, Hirsch SR. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. Biochem Biophys Res Commun 1995;212(2):375-380
- De Leon MJ, McRae T, Rusinek H, et al. Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly, but not in Alzheimer's disease. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3251–3259.
- DeLisi LE, Wyatt RJ. Abnormal immune regulation in schizophrenic patients. Psychopharmacol Bull. 1982 Oct;18(4):158-63.

- Durany N, Thome J. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. Eur Psychiatry. 2004;19(6):326-37.
- Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. Physiol Behav 2007;92(1-2):203-209.
- Fillman SG, Cloonan N, Miller LC, Weickert CS. Markers of inflammation in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. Mol Psychiatry 2013;18(2):133.
- Fineberg AM, Ellman LM. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. Biol Psychiatry 15 2013;73(10):951-966.
- Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. Biol Psychiatry 15 2013;74(6):400-409.
- Frodl T, Amico F. Is there an association between peripheral immune markers and.
- García-Bueno B, Caso JR, Leza JC. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. Neurosci Biobehav Rev 2008;32(6):1136-1151.
- García-Bueno B, Caso JR, Pérez-Nievas BG, Lorenzo P, Leza JC. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists on brain glucose and glutamate transporters after stress in rats. Neuropsychopharmacology 2007;32(6):1251-1260.
- García-Bueno B, Pérez-Nievas BG, Leza JC. Is there a role for the nuclear receptor PPARγ in neuropsychiatric diseases? Int J Neuropsychopharmacol. 2010; 13(10):1411-29.
- Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Bernardo M, Kirkpatrick B. Inflammatory markers in antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. Psychiatry Res 2012;198(2):212-215.
- Gassó P, Mas S, Molina O, Lafuente A, Bernardo M, Parellada E. Increased susceptibility to apoptosis in cultured fibroblasts from antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. J Psychiatr Res 2013 Oct 10.
- Ghosh N, Ghosh R, Mandal SC. Antioxidant protection: A promising therapeutic intervention in neurodegenerative disease. Free Radic Res 2011;45(8):888-905.
- Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2000; 57(1):
- Gulsuner S, Walsh T, Watts AC, et al. Spatial and temporal mapping of de novo mutations in schizophrenia to a fetal prefrontal cortical network. Cell 2013; 154(3):518-29.
- Hanson DR, Gottesman II Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. BMC Med Genet 2005;6:7.
- Harris LW, Pietsch S, Cheng TM, Schwarz E, Guest PC, Bahn S. Comparison of peripheral and central schizophrenia biomarker profiles. PLoS One 2012; 7:e46368.
- Heckers S, Konradi C. Hippocampal pathology in schizophrenia. Curr Top Behav Neurosci 2010; 4:529-53.

- Herberth M, Rahmoune H, Schwarz E, et al. Identification of a molecular profile associated with immune status in first onset schizophrenia patients. Clin Schizophr Relat Psychoses 2013:1-14.
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophr Bull. 2009 May;35(3):549-62
- Jarskog LF. Apoptosis in schizophrenia: pathophysiologic and therapeutic considerations. Curr Opin Psychiatry 2006; 19(3):307-12.
- Kaiya H, Uematsu M, Ofuji M et al. Elevated plasma prostaglandin E2 levels in schizophrenia. J Neural Transm 1989;77(1):39-46.Das I, Khan NS. Increased arachidonic acid induced platelet chemiluminescence indicates cyclooxygenase overactivity in schizophrenic subjects. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1998;58(3):165-168.
- Kaiya H, Uematsu M, Ofuji M et al. Elevated plasma prostaglandin E2 levels in schizophrenia.J Neural Transm. 1989;77:39-46.
- Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. Front Biosci 2008; 13:1813-26.
- Karry R, Klein E, Ben Shachar D. Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: a postmortem study. Biological Psychiatry 2004; 55:676–684.
- Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. Schizophr Res 2000;44(3):165-175.
- Kulak A, Steullet P, Cabungcal JH, Werge T, Ingason A, Cuenod M, Do KQ. Redox dysregulation in the pathophysiology of schizophrenia and bipolar disorder: insights from animal models. Antioxid Redox Signal. 2013 Apr 20;18(12):1428-43. doi: 10.1089/ars.2012.4858. Epub 2012 Oct 12.
- Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. Nat Rev Immunol. 2013;13(6):397-411.
- Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. Nat Med 2006;12(9):1016-1022.Insel, 2010
- Li J, Baud O, Vartanian T, Volpe JJ, Rosenberg PA. Peroxynitrite generated by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase mediates microglial toxicity to oligodendrocytes. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102:9936–9941. Li et al., 2005.
- Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Gałecki P, Leonard B. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. BMC Med. 2012 Jun 29;10:66
- Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. J Psychiatr Res 1995;29(2):141-152.
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT Jr, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B, Shon S. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004 Aug;161(8):1334-49.
- Mark RJ, Hensley K, Butterfield DA, Mattson MP. Amyloid beta-peptide impairs ion-motive ATPase activities: evidence for a role in loss of neuronal Ca2+ homeostasis and cell death. J Neurosci 1995; 15: 6239–6249.

- Mark RJ, Pang Z, Geddes JW, Uchida K, Mattson MP. Amyloid beta-peptide impairs glucose transport in hippocampal and cortical neurons: involvement of membrane lipid peroxidation. J Neurosci 1997; 17: 1046–1054.
- Martínez-Gras I, Pérez-Nievas BG, García-Bueno B, et al. The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. Schizophr Res 2011;128(1-3):15-22.
- Mattson MP. Neuroprotective signal transduction: relevance to stroke. Neurosci Biobehav Rev. 1997 Mar;21(2):193-206.
- McDermott E, de Silva P. Impaired neuronal glucose uptake in pathogenesis of schizophrenia—can GLUT 1 and GLUT-3 deficits explain imaging, postmortem and pharmacological findings? Med Hypotheses 2005; 65: 1076–1081.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry 2011;70(7):663-671.
- Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2013; 39(2):306-18.
- Mitterauer BJ, Kofler-Westergren B. Possible effects of synaptic imbalances on oligodendrocyte-axonic interactions in schizophrenia: a hypothetical model. Frontiers in psychiatry 2011;2:15.
- Mondelli V, Cattaneo A, Belvederi Murri M, et al. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. J Clin Psychiatry 2011;72(12):1677-1684.
- Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013; 42:115-21.
- Muller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammation in schizophrenia. Adv protein chem struct biol 2012;88:49-68.
- Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. Journal of neuroinflammation 2013;10:43.
- Nieto R, Kukuljan M, Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. Front Psychiatry 2013; 4:45.
- O'Donnell P. Cortical interneurons, immune factors and oxidative stress as early targets for schizophrenia. Eur J Neurosci. 2012;35(12):1866-70.
- Ono N, Abiru T, Sugiyama K, Kamiya H. Influences of cyclooxygenase inhibitors on the cataleptic behavior induced by haloperidol in mice. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1992;46(1):59-63.
- Oresic M, Seppanen-Laakso T, Sun D, et al. Phospholipids and insulin resistance in psychosis: a lipidomics study of twin pairs discordant for schizophrenia. Genome Med 2012;4(1):1.
- Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs. 2011 Sep 1;25(9):721-36.
- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. Biol Psychiatry 2008;63(8):801-808.

- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. Biol Psychiatry 2008;63(8):801-808.
- Prasad R, Giri S, Singh AK, Singh I. 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 attenuates endothelial-monocyte interaction: implication for inflammatory diseases. J Inflamm (Lond). 2008;5:14.
- Reagan LP, Magariños AM, Yee DK, et al. Oxidative stress and HNE conjugation of GLUT-3 are increased in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. Brain Res 2000; 862: 292–300.
- Reif A, Fritzen S, Finger M, et al. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. Mol Psychiatry 2006; 11:514–522.
- Rollins B, Martin MV, Morgan L, Vawter MP. Analysis of whole genome biomarker expression in blood and brain. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010; 153B: 919–936.
- Schlosser RG, I. Nenadic, G. Wagner et al. White matter abnormalities and brain activation in schizophrenia: a combined DTI and fMRI study. Schizophr Res 2007; 89:1–11.
- Schmitz T, Chew LJ. Cytokines and myelination in the central nervous system. ScientificWorld Journal 2008; 8:1119-47.
- Schobel SA, Chaudhury NH, Khan B. et al. Imaging patients with psychosis and a mouse model establishes a spreading pattern of hippocampal dysfunction and implicates glutamate as a driver. Neuron 2013; 78: 81–93.
- Shoval G, Weizman A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2005;15(3):319-29.
- Song XQ, Lv LX, Li WQ, Hao YH, Zhao JP. The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia. Biol Psychiatry 2009;65(6):481-488.
- Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia – a synthesis and selective review. Journal of Psychopharmacology 2007; 21: 440–452.
- structural/functional neuroimaging findings? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;48:295-303.
- Testa A, Giannuzzi R, Sollazzo F, Petrongolo L, Bernardini L, Dain S. Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17 Suppl 1:65-85
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(20):11650-5.
- Uranova NA, Zimina IS, Vikhreva OV, Krukov NO, Rachmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2010; 11(3):567-78.
- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet. 2009;374(9690):635-645.
- van Venrooij JA, Fluitman SB, Lijmer JG et al. Impaired neuroendocrine and immune response to acute stress in medication-naive patients with a first episode of psychosis. Schizophr Bull 2010;38(2):272-279.
- Vidal CN, Rapoport JL, Hayashi KM, et al. Dynamically spreading frontal and cingulate deficits mapped in adolescents with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(1):25-34.

- WALKER E, MITTAL V, TESSNER K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. Annual Review of Clinical Psychology 2008; 4:189–216.
- XIE QW, KASHIWABARA Y, NATHAN C. Role of transcription factor NF-kappa B/Rel in induction of nitric oxide synthase. J Biol Chem. 1994;269(7):4705-8.
- YAO JK, LEONARD S, REDDY RD. Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia. Schizophr Bull 2004;30(4):923-934.
- YAO JK, VAN KAMMEN DP. Membrane phospholipids and cytokine interaction in schizophrenia. Int Rev Neurobiol 2004;59:297-326.
- YOKOTA O, TERADA S, ISHIHARA T, et al. Neuronal expression of cyclooxygenase-2, a pro-inflammatory protein, in the hippocampus of patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28(4):715-721.
- YUSIM A, FRANKLIN L, BROOKE S, AJILORE O, SAPOLSKY RM. Glucocorticoids exacerbate the deleterious effects of gp120 in hippocampal and cortical explants. J Neurochem 2000; 74: 1000–1007.
- ZHANG XY, CAO LY, SONG C, et al. Lower serum cytokine levels in smokers than nonsmokers with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. Psychopharmacology (Berl) 2008;201(3):383-389.
- ZHAO C, TENG EM, SUMMERS JR RG., MING GL, GAGE FH. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. J Neurosci 2006; 26: 3–11.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso Fernández

Después de felicitar al Prof. Juan Carlos Leza por su excelente trabajo de investigación, quisiera aportar desde la psiquiatría clínica un soplo de optimismo al moderno tratamiento del grupo de las psicosis esquizofrénicas, puesto que con los modernos neurolépticos se consigue un impacto patogénico muy favorable, sobre todo en el sentido de regularizar los sistemas neurotransmisores dopaminérgico y glutamatérgico y sus satélites.

Este impacto terapéutico no sintomático, sino patogénico, suele traducirse hoy en una curación funcional que convierte al individuo en apto incluso para culminar con éxito una carrera universitaria. Lo que si se precisa es realizar un seguimiento suficiente que en muchos pacientes debe respaldarse con la administración periódica de un neuroléptico retardado por vía parenteral.

Me ha llamado mucho la atención que distintos procesos aquí enumerados, como la apoptosis (una especie de muerte interna como si fue-

se un suicidio neuronal) y la desregulación del sistema neuroinmune con el consiguiente vertido plasmático de sustancias inflamatorias, son procesos más conocidos y desarrollados en el síndrome depresivo, hasta el punto de que hoy se maneja como un marcador pronóstico del trastorno depresivo el índice plasmático de la proteína C reactiva.

Por otra parte, la comorbilidad de la psicosis esquizofrénica está a la orden del día, así como la incidencia de cuadros mixtos, como los trastornos esquizo-afectivo o esquizo-obsesivo, lo cual señala la necesidad de realizar la investigación en grupos homogéneos de enfermos esquizofrénicos clínicamente seleccionados.

Un punto grave es la frecuente mortalidad precoz del enfermo esquizofrénico para cuya predicción se cuenta hoy con la vigilancia de algunos índices como el alargamiento del intervalo QT. Un posible apoyo para la hipótesis inflamatoria determinante del proceso esquizofrénico es la acumulación de la incidencia de este trastorno entre las personas nacidas en los meses del invierno y el descenso en los venidos al mundo en los meses estivales. Claro es que este dato epidemiológico podría estar causado por otras variables, entre ellas el distinto ambiente climatológico y festivo que existe entre unos meses y otros.

Me agrada finalmente reiterar mi felicitación al conferenciante en nombre de la psiquiatría académica.

Prof. Blázquez Fernández

Deseo expresarle mi más sincera felicitación por haber elegido como objeto de su conferencia un tema avanzado que se encuentra en la frontera de nuestros conocimientos actuales y, que a su vez es parte de las actividades realizadas por su grupo de investigación. Desde la descripción de los signos fundamentales de la inflamación hasta el conocimiento actual se han producido grandes hallazgos que han modificado sensiblemente nuestro saber en esta área. De hecho en la actualidad se considera que muchas de las grandes enfermedades cursan con inflamación. No sólo la esquizofrenia que usted ha citado, sino también en la obesidad y en la asociación de esta con la diabetes tipo 2, considerada como epidemia del siglo XXI. También en enfermedades neurodegenerativas se ha descrito este proceso, que curiosamente en muchos casos se ha establecido una asociación entre enfermedad de Alzheimer y diabetes tipo 2, hasta el punto que algunos consideran esta asociación como diabetes tipo 3.

Analizando que algunas de estas enfermedades cursan con inflamación y algunas otras con degeneración y en otros casos no, me gustaría saber si esto se debe a caracteristicas diferenciales entre ellas, como puede ser debidas a la liberación o no de distintas citocinas o por la implicación de diferentes mecanismos de transducción de señales.

Finalmente quiero reiterar mi felicitación por su excelente conferencia.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

La comunicación de Leza Cerro responde a la aspiración profunda de muchos psiquiatras por la caracterización biológica de la enfermedad mental.

El haber podido reunir a un número tan importante de esquizofrénicos en primera fase me ha parecido un esfuerzo epidemiológico y metodológico de primer orden. Es muy posible que cuando dentro de unos años dispongamos de mejores marcadores, la comunicación de Leza la contemplemos como un trabajo pionero en este ámbito.

El Prof. Alonso por su parte ha puesto de relieve la multifactoriedad de la esquizofrenia, así como Tresguerres que ha incidido en la apoptosis y estrés oxidativo de la misma forma que el Prof. Blázquez, los tres han enriquecido la comunicación de Leza a quien la Academia agradece su comunicación.

La reflexión de Alonso Fernández sobre Teresa de Jesús aporta muchísima luz a un personaje por supuesto complejo pero a la vez muy importante en la historia de la Iglesia y también en la de España, y reflexionar desde el punto de vista "psicohistórico" abre una visión distinta del devenir histórico.

Alonso es el introductor en España de esta disciplina de la psicohistoria que precisa no solo un conocimiento histórico convencional sino también una formación clínica profunda, además él lo sabe transmitir con un lenguaje riguroso pero accesible estableciendo así el vínculo necesario con el público general y con los historiadores no especializados en este campo.

Deseo y auguro que este libro tenga, cuando menos, el impacto de otros libros previos como el de Felipe V o El Quijote.

SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE TÍTULOS Y MEDALLAS DE ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

Día 19 de marzo de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

A LOS ILMOS. SEÑORES:

Dr. D. Julio Artieda González-Granda
Dr. D. Felipe A. Calvo Manuel
Dr. D. César Casado Pérez
Dr. D. Andrés Esteban de la Torre
Dr. D. Francisco de la Gala Sánchez
Dr. D. Francisco S. Lozano Sánchez
Dr. D. Luis Martí Bonmatí
Dr. D. Carlos Navarro Vila
Dr. D. Víctor Sánchez Margalet
Dra. Dª. Ana Villegas Martínez

PALABRAS DE BIENVENIDA A LOS NUEVOS ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

Por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín
Académico de Número

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos, Ilmos. Sres. Académicos Correspondientes que hoy toman posesión, familiares, Sras. y Sres.

Desde hace unos años, con muy buen criterio, nuestra Institución, la Real Academia Nacional de Medicina, ha decidido celebrar con una sesión solemne el acto de entrega del título y medalla de Académicos Correspondientes a los nuevos elegidos en la última convocatoria.

Entre las partes constitutivas de este acto figuran unas palabras de bienvenida que la Presidencia y Junta Directiva han tenido la gentileza de encomendarme, lo que para mí es un gran honor y una enorme satisfacción. Un honor, por cuanto supone una confianza en mí depositada, que espero no defraudar, y, al mismo tiempo, una grandísima satisfacción por cuanto me permite recibirles en su llegada a esta Casa y me faculta, al mismo tiempo, para hacer algunas reflexiones con respecto a la adquisición de su categoría de Académicos Correspondientes y de su incorporación al cuerpo académico.

En primer lugar quiero transmitiros en nombre propio y en nombre de toda la Corporación nuestra más calurosa, cordial y sincera felicitación y enhorabuena por haber sido elegidos entre numerosos competidores. Vuestros *curricula*, convenientemente valorados por los señores Académicos numerarios, a título individual, por la Sección correspondiente y por el pleno de la Institución, han sido considerados, en votación secreta, un sistema de cooptación, de la Junta de Gobierno, como los mejor cualificados de entre todos los que se ajustan a la normativa vigente, para que su titular sea acreedor al nombramiento de Académico Correspondiente. En definitiva, habéis sido considerados los mejores de entre los solicitantes a cada plaza y para hacer público reconocimiento de esta condición estamos esta tarde aquí reunidos.

Pero, ¿qué significa ser Académico Correspondiente? ¿Cuáles son vuestros derechos? ¿Qué obligaciones conlleva el cargo? ¿Cuál es vuestro cometido? Me vais a permitir que empleemos unos minutos, pocos, en recapacitar sobre estos aspectos.

Desde el punto de vista semántico, según el DRAE se aplica esta denominación a "*cada uno de los miembros no numerarios de una corporación, que por lo general residen fuera de la sede de esta y colaboran con ella por correspondencia, con deberes y derechos variables según los reglamentos de cada corporación*". Esta figura, antes llamada Académico Corresponsal, surgió en épocas pasadas para que quienes ostentaban este título se encargasen de divulgar y difundir hacia el exterior los trabajos de la Academia, sus opiniones, sus reflexiones y sus recomendaciones, así como los nuevos conocimientos. Sin embargo, aunque se haya conservado su denominación, sus cometidos y obligaciones son hoy bien distintos.

En esta etapa de la Academia, lo que la institución os pide es que os integréis plenamente en la vida académica en una perfecta simbiosis con los Académicos de Número para que, de esta forma, nuestra Corporación sea más eficaz en el cumplimiento de sus funciones y objetivos, que son muchos y variados, como queda detallado en sus nuevos estatutos. Es una forma de dar sentido a una *correspondencia* que el D.R.A.E., en su cuarta acepción, define como "*relación que realmente existe o convencionalmente se establece entre los elementos de distintos conjuntos o colecciones*", si consideramos a la Academia como un conjunto o colección de académicos.

¿Cuáles son vuestros derechos? A partir de vuestro nombramiento gozáis de algunas prerrogativas, como son la capacidad para proponer iniciativas en el seno de la Academia, el tratamiento de Ilustrísimo y el uso de la medalla dorada correspondiente a vuestra categoría. Además podéis hacer uso del título de Académico Correspondiente, siempre que lo consideréis pertinente, en vuestros escritos, obras o cualquier otro tipo de actividad. Y por encima de todo eso tenéis el íntimo derecho de sentiros orgullosos de pertenecer a esta docta Institución.

En el Reglamento de la Real Academia Nacional de Medicina, que desarrolla sus Estatutos, ya se menciona que los Académicos Correspondientes quedarán adscritos, teniendo en cuenta la especialidad de cada uno de ellos, a una de las Secciones existentes (Ciencias Básicas, Medicina, Cirugía y Medicina Social y Salud Pública) para que participen en sus actividades cuando sean requeridos para ello, o para colaborar en alguna de las Comisiones en que su participación se considere necesaria. También en esta ordenación reglamentaria se hace referencia a la obligatoriedad de asistir a un determinado número de sesiones durante el curso académico.

Pero la Academia es mucho más de lo estatuido y reglamentado, y está muy por encima de lo establecido en las normas que la rigen. Las academias, como centros dedicados a la investigación y a profundizar en el conocimiento, tienen unas hondas raíces históricas, como son la Academia de Atenas o Academia Platónica fundada en las afueras de Atenas, en los jardines de Academos en el año 388 a.C., o la *Academia Naziolale dei Lincei* (Academia Linceana), la más antigua e importante de las academias de la Edad Moderna, fundada en 1603 por el aristócrata italiano Federico Cesi (1585-1630) en 1603, que fue escenario de la incipiente revolución científica y precedió en su origen a las actuales academias que nacieron con la Ilustración, ese movimiento intelectual que comienza a finales del siglo XVII con la obra de John Locke (1632-1704), Pierre Bayle (1647-1706) e Isaac Newton (1642-1727), y alcanza su máximo esplendor en el siglo XVIII, el Siglo de las Luces.

Nuestra Academia es una institución con solera, casi tricentenaria, pues tiene sus orígenes en 1733, cuando en la rebotica de la farmacia de D. José Ortega, en el número 19 de la calle Montera, se fundó la Tertulia Médica Matritense, que agrupaba a médicos, cirujanos y farmacéuticos con el objetivo de mejorar la medicina de la época y acompasarla a las nuevas directrices de la medicina europea. Un año más tarde, por decisión de sus miembros, pasó a llamarse Academia Médica Matritense y a partir de 1738 se la permite utilizar, con la autorización de Felipe V, cuyo retrato preside este salón de actos, el calificativo de Regia. Es a partir de 1861 cuando, por un Real Decreto de 28 de abril de ese año, en el reinado de Isabel II, pasó a denominarse Real Academia Nacional de Medicina, asignándola como funciones estatutarias fomentar el progreso de la Medicina Española, publicar su historia bibliográfica y confeccionar un diccionario tecnológico de la Medicina.

Sucesivos estatutos han ido ampliando y perfilando nuevos fines, objetivos y funciones. En los actuales estatutos, los de 2011, figura su papel de asesoramiento e información a la Corona, al Gobierno de la Nación y a otras instituciones del Estado en asuntos relacionados con la medicina, la salud y la sanidad, bien sea en contestación a consultas solicitadas o como iniciativa propia de la Institución. Otra de sus actividades es la emisión de informes periciales solicitados por instancias judiciales, corporaciones oficiales o entidades privadas.

Una labor esencial es la de fomentar y velar por el progreso de la medicina, mejorar la asistencia a los pacientes, impulsar la investigación, desarrollar la docencia y ampliar el conocimiento de la ciencia médica

haciendo llegar a la comunidad científica y a la sociedad una información documentada y contrastada sobre cuestiones de índole médica y sanitaria. La evaluación de proyectos de investigación y docencia de organismos o instituciones públicas o privadas, nacionales e internacionales, así como de proyectos de cooperación sanitaria con otros países, son también objetivos de la Academia.

En los últimos años la Academia ha volcado una gran parte de su actividad en dos proyectos muy queridos: uno planteado hace muchos años, la elaboración de un Diccionario de Términos Médicos, y otro más recientemente concebido, la creación de un Museo Español de la Medicina. El primero de los proyectos, ya figuraba en los Estatutos de 1796, durante el reinado de Carlos IV, pero, por razones que no es momento de exponer, el diccionario, que ha tenido una gran acogida, no ha podido ser publicado, en papel y en versión electrónica, hasta hace poco más de un año. La obra es un buen exponente del trabajo multidisciplinar y en equipo de los señores académicos, bajo la dirección del más antiguo de nuestros académicos, Presidente de Honor, el Prof. Durán Sacristán, mi Maestro.

En cuanto al Museo Español de la Medicina, que lleva el nombre de «Museo de Medicina Infanta Margarita», gracias a la gentileza de la Infanta al aceptar tal denominación, es otro proyecto, en avanzado estado de ejecución, muy querido por esta Casa. Tal proyecto pretende preservar, mantener y acrecentar el patrimonio documental e instrumental de la ciencia médica española. El museo quiere ser un instrumento de difusión de la historia de la medicina española y funcionar como centro de custodia, conservación y restauración de un patrimonio cultural disperso en colecciones públicas y privadas.

Como información previa a vuestra incorporación a la Academia, debo comentar que sus actividades se organizan de acuerdo con los años naturales. Comienza con una sesión pública y solemne de inauguración del curso académico en enero, en la que se expone la memoria anual de actividades, continúa con un discurso a cargo de un académico de número y se hace entrega de los premios y distinciones de la Academia correspondientes al año anterior. El curso termina en el mes de diciembre con otra sesión pública y solemne en la que una personalidad elegida por la Junta Directiva dicta una conferencia.

Todos los martes hábiles por la tarde hay sesiones científicas que denominamos ordinarias, que son públicas y se retransmiten en directo por internet. Además, generalmente los jueves, no pocas veces los miércoles

y, ocasionalmente, los viernes y sábados, la Academia celebra sesiones extraordinarias sobre temas muy variados: trasplantes, tecnología sanitaria, sanidad militar, arquitectura sanitaria, química y medicina, neurociencia, radiocirugía, cirugía robótica, conmemoración del día mundial de enfermedades, estado de la sanidad española, etc.

Por otra parte, la Academia custodia en este edificio, su sede oficial desde hace algo más de cien años, un Archivo, que incluye el fondo documental, las actas de reuniones y juntas, así como los historiales académicos, que acaba de ser digitalizado en estos días, y una Biblioteca de gran valor, con unos 100.000 volúmenes, el más antiguo de 1504. Su contenido está organizado en un Fondo histórico que contiene libros y documentos de los siglos XVI, XVII Y XVIII, un Fondo bibliográfico general, con libros de los siglos XIX, XX y XXI, y una Hemeroteca, con más de 1.000 títulos de publicaciones periódicas cerradas y casi 200 en curso. Nuestra Biblioteca es, sin duda, una de las mejor dotadas para búsquedas retrospectivas y de investigación histórica sobre Medicina, especialmente para la referida a los siglos XVIII y XIX.

Desde 1879, la RANM viene publicando con carácter trimestral los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, donde se recogen las conferencias expuestas en las sesiones científicas. Otras publicaciones son una serie de monografías con varios volúmenes, edición facsímil de algunos textos interesantes, catálogos de conferencias, Joyas de la Biblioteca y un Boletín cuatrimestral informativo que recoge noticias y actos de interés de la Academia.

La Academia, a lo largo de los últimos años, ha sido también sede de diversas exposiciones temporales de carácter gratuito.

La Real Academia Nacional de Medicina, como otras Reales Academias, "es un centro de pensamiento, de cultura y de investigación avanzada, libre y sosegada que aporta luz sobre los complejos problemas de nuestro tiempo» como se dice en el R.D. 1160/2010 de 17 de septiembre, que regula las funciones del Instituto de España. En estas instituciones, como dice el Prof. Durán, el debate constituye el atributo esencial de la vida académica; debate serio, profundo, riguroso, educado, en libertad, sin ataduras, sobre cuestiones relacionadas con la investigación científica y médica. Muy importante resulta la apertura de la Academia a la sociedad, aspecto muy cuidado y potenciado desde la Presidencia del Prof. Díaz-Rubio y continuado por la actual Junta Directiva, dando a conocer a través de los medios de comunicación, las redes sociales, una completa a página web con la historia de la Academia, relación de Académicos, in-

formación sobre la Biblioteca (con catálogo bibliográfico on-line), sesiones y actos de la Institución, publicaciones, galería de imágenes, galería de vídeos con grabación de todas las sesiones, área de prensa, banco de imágenes de la Medicina española a través de internet y ranm-TV que permite seguir en directo las sesiones de la Academia.

Para ir terminando, vuestro nombramiento de Académico Correspondiente además de ser un gran honor por reconocer vuestra labor profesional, significa, al mismo tiempo, un compromiso, que libre y conscientemente habéis aceptado, para trabajar y colaborar en las muchas tareas que la Academia desempeña. Bajo este binomio honor-compromiso, pasáis a engrosar la lista de Académicos Correspondientes y os recibimos como nueva savia para, entre todos, Numerarios y Correspondientes, alimentar y mantener viva la llama y el prestigio de la Academia. Vuestra incorporación despierta en el cuerpo académico un doble sentimiento: de satisfacción, por la recepción de tan ilustres colegas, y de esperanza en compartir con vosotros nuestros trabajos e inquietudes.

Muchos de los que hoy os incorporáis a la Academia procedéis del mundo universitario. Universidad y Academia son dos instituciones distintas, que comparten muchos miembros y muchos planteamientos, y que en cierto modo son complementarias. En la Universidad priman los aspectos relacionados con una docencia de calidad, una investigación puntera, rigurosa y de excelencia y, en nuestra profesión, una actividad asistencial de primera categoría. La Academia es centro de cultivo del saber, de pensamiento y de reflexión, en el que mediante el debate y la discusión sistemática, veraz y sosegada deben ordenarse los conocimientos y las prioridades de la Ciencia Médica.

Parafraseando al Prof. Díaz-Rubio, que tanto auge ha dado a esta Academia con su buen hacer como Presidente, quisiera hacer una breve consideración sobre la categoría que acabáis de conseguir, para distinguir entre ser, estar y sentirse académico. Vosotros ya sois académicos pues estáis en posesión del título que acredita tal condición y estáis en el derecho de hacerlo constar en vuestro *currículum*. Estar de académico significa cumplir con la obligación de hallarse aquí, de asistir a las sesiones y de realizar cualquier labor que se os encomiende, para después interrumpir la relación con la Institución hasta una nueva estancia. No obstante, espero que además de ser, estéis, regularmente, de académicos. Pero lo más trascendente es sentirse académico, que es –dice el Prof. Díaz-Rubio– como una sublimación del ser académico, interiorizando el compromiso adquirido y sintiendo de forma permanente el mundo de

la Academia como propio. Este es el ideal, de modo que esperamos de vosotros que seáis, estéis y, sobre todo, os sintáis académicos.

Desde mi integración en la vida académica, como Académico Correspondiente desde 1990 y como Académico de Número desde 2005, he podido constatar dos hechos esenciales: la categoría intelectual, personal, profesional y científica de sus miembros, eminentes Maestros de la Medicina Española, así como la completa libertad e independencia en sus opiniones y actuaciones. Pienso que he sido muy afortunado –y ahora lo sois vosotros– al ser acogido en tan docta Institución. Así os lo quiero hacer saber, públicamente, a los que ahora os incorporáis. Apelo a vuestra generosidad y entrega en la aportación de vuestra experiencia en la especialidad ejercida por cada uno de vosotros, para que os incorporéis y enriquezcáis el debate en este centro de pensamiento y reflexión. Es así como entre todos, con una aportación y enfoque multidisciplinar, muchas veces complementarios, y un deseable contraste de pareceres, procuramos tener una visión holística de la Medicina y una mejor concepción de la salud y la enfermedad.

Reiterando mi felicitación a los nuevos Académicos Correspondientes, Ilustrísimos Señores Dª Ana Villegas, D. Julio Artieda, D. Felipe Calvo, D. César Casado, D. Andrés Esteban, D. Francisco de la Gala, D. Francisco Lozano, D. Luis Martí, D. Carlos Navarro y D. Víctor Sánchez, y también a sus familiares, os deseo, no solo, una grata y feliz incorporación a esta Casa, donde os recibimos con cordialidad y amistad, sino también una larga, beneficiosa y fructífera vida académica.

He dicho.

PALABRAS EN NOMBRE DE LOS NUEVOS ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

Por la Ilma. Sra. Dª. Ana Villegas Matínez
Académica Correspondiente

Excmo. Sr. Presidente.
Excma Sra Ministra de Fomento
Excelentísimos e ilustrísimos Sres. Académicos
Señoras y Señores:

Es para mí, un gran honor que el Presidente y la Junta Directiva de la Real Academia Nacional de Medicina me hayan encargado pronunciar unas palabras en nombre de los nuevos Académicos Correspondientes. Personalmente me siento ilusionada y halagada por esta designación.

En nombre de mis compañeros y en el mío, quiero expresarles el gran honor que supone para nosotros el incorporarnos a la Real Academia Nacional de Medicina. Queremos manifestarles nuestra más profunda gratitud. Probablemente no existe mayor privilegio y orgullo para un médico español, que formar parte de esta Digna Institución.

La 1ª vez que asistí a la Real Academia Nacional de Medicina, fue el 21 de enero de 1986, con ocasión de la toma de posesión como Académico Numerario del Prof. Domingo Espinós Pérez.

Tengo que decir, como le habrá pasado al resto de mis compañeros, que me quedé impresionada por la majestuosidad y solemnidad del Acto, y por el edificio señorial donde se celebraba. Esta sede de la Academia en la calle Arrieta, 12, donde ahora nos encontramos, que fué inaugurada el 26 de Junio de 1914, y construida bajo la dirección del arquitecto Cabello Lapiedra.

La Real Academia Nacional de Medicina, como ya previamente nos ha señalado el Excmo. Sr. Académico D. Luis García-Sancho, tiene cerca de 300 años de historia. Tuvo su embrión en la Tertulia Médica Matritense, cuyo nacimiento efectivo se produjo el 12 de Julio de 1.733. El 5 de octubre de ese mismo año, se aprobaron sus estatutos, y ya posteriormente, en 1.734 pasó a denominarse Academia Médica Matritense.

Según consta en el Prefacio del Diccionario de Términos Médicos, firmado por su presidente y director el Prof. Excmo. Sr. D. Hipólito Durán Sacristán, el origen de la actual Academia se produjo durante el reinado

de Felipe V. Bajo la protección real, pasó a denominarse Regia Academia Médica Matritense, lo que constituyó el germen de la actual Real Academia Nacional de Medicina.

Tras un periodo de esplendor de cerca de 50 años, fue perdiendo su protagonismo y una serie de avatares mermaron drásticamente sus nobles propósitos, hasta que aproximadamente 70 años después volvió a encontrar su verdadera identidad durante el reinado de Isabel II.

Con el Real Decreto del 28 de Abril de 1861, se le asigna definitivamente el nombre de Real Academia Nacional de Medicina y se designan sus funciones, como son fomentar el progreso de la Medicina, publicar su historia bibliográfica y realizar un diccionario tecnológico de la Medicina. Trabajo este último que finalmente se llevó a cabo en nuestros días, bajo la Dirección del Excmo. Sr. D. Hipólito Durán Sacristán, siendo en dicho momento Presidente de la Academia el Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio. Y publicado en el año 2012 por la Editorial Médica Iberoamericana, con el título DICCIONARIO DE TERMINOS MÉDICOS.

Para nosotros es una distinción y un privilegio incorporarnos a esta institución con más de dos siglos de historia y poder compartir, con personalidades de tan alto prestigio, alguno de ellos profesores nuestros, los proyectos que se realizan en la Academia. Somos conscientes que vamos a trabajar con la élite de la Ciencia Médica, y donde dejaron su impronta ilustres médicos españoles como Santiago Ramón y Cajal, Gregorio Marañón o Carlos Jiménez Díaz, entre muchos otros.

No olvidamos que el lema de la Real Academia de Medicina es "Major Collectis viribus exit", es decir "Engrandecida por los que la componen".

Aunque hablo en representación de los académicos correspondientes, quiero personalizar brevemente estas palabras, haciendo una mención especial a una persona muy querida en esta Academia, de la que fue vicepresidente, mi maestro el Prof. Domingo Espinós Pérez. Ejemplo en el que nos miramos todos, por su dedicación a la Medicina y a esta Academia, en la que asistió con regularidad, a lo largo de los años que fue académico y por la dedicación, colaboración y trabajo que demostró, en todas las labores que le fueron asignadas en esta Corporación. Estoy segura que hoy, le hubiera gustado estar aquí con todos nosotros.

También quiero agradecer a los Académicos y compañeros de Universidad, los Profs. Excmos. Sres. D. Manuel Díaz-Rubio, D. José Manuel Ribera, y D. Joaquín Poch, por haberme animado a presentarme como Académico Correspondiente.

Si dentro de las competencias de la Academia, entre otras, se encuentran el asesoramiento, la información y la divulgación en todos los aspectos referentes a la Medicina, a la salud, a la asistencia médica, a la prevención y rehabilitación de las enfermedades, a la investigación científico-médica, a la formación médica de pregrado y posgrado, y a la actividad profesional, el propósito de los nuevos académicos correspondientes es la de colaborar en estas competencias, la de ser miembros activos de la Academia. Sentirnos académicos y participar con entusiasmo en la Institución que nos acoge.

Ustedes Sres. Académicos, han depositado su confianza en nuestro trabajo, en nuestra trayectoria científica y profesional y lo han demostrado con sus votos.

Les aseguramos que no vamos a defraudarles, vamos a ayudarles eficazmente en todas las tareas que se nos asignen, ofreciendo nuestros conocimientos, trabajo, esfuerzo e ilusión desde los diferentes campos de actuación de nuestro saber, es decir (Bioquímica clínica; Medicina Intensiva; Neurofisiología Clínica; Oncología Radioterápica; Radiodiagnóstico; Angiología y Cirugía Vascular; Cirugía Oral y Máxilofacial; Cirugía Plástica, Estética y Reparadora; Medicina del Trabajo; y Hematología y Hemoterapia). Ello con el objeto de contribuir al mejor conocimiento y divulgación de esta noble Institución. Y subrayo, no sólo con la voluntad de hacerlo, sino también con el compromiso de llevarlas a cabo.

Somos conscientes del alto grado de responsabilidad que contraemos al pertenecer a la Academia, y aceptamos con responsabilidad el compromiso de asistir a las sesiones programadas de la misma, y participar activamente en la vida Académica.

Vamos a demostrar que queremos devolver a la Academia la benevolencia que sus miembros han tenido con nosotros.

Finalizo, volviendo a expresar, una vez más, en mi nombre y en el resto de Académicos Correspondientes, nuestra gratitud por su apoyo y por sus votos, que nos han permitido incorporarnos a esta Real Academia Nacional de Medicina.

Muchas gracias.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Excmo Sr. D. Joaquín Poch broto

Excma. Sra. Dª. Ana Pastor, Ministra de Fomento,
Excmos. Sres. Académicos,
Señoras y Señores

Hoy, la Real Academia Nacional de Medicina ha recibido a diez nuevos Académicos Correspondientes. Es por ello un día especial, cargado de emociones e ilusión. Felicito ante todo a los nuevos Académicos Correspondientes por tener la fortuna de disfrutar de este importante momento.

La Real Academia es un lugar de encuentro y debate, en la que desde la libertad personal, no condicionada por nada ni por nadie, afrontamos desde la serenidad un discurso de pensamiento. Vuestras brillantes trayectorias en los diferentes campos que habéis cultivado han sido merecedoras del alto honor que hoy recibís. Los Excmos. Sres. Académicos que las han juzgado han entendido que sois personas adecuadas para ello, y su apuesta ha sido refrendada con vuestra aceptación. Aceptación que conlleva un alto compromiso al que estáis obligados y del que no debéis decaer. Os emplazamos pues a integraros en el día a día de la Real Academia, que trabajéis para ella y que seáis merecedores, ante vosotros mismos, de la obligación que habéis contraído.

Por lo tanto ese compromiso que hoy todos vosotros habéis aceptado libremente, porque debemos de recordar que en esta convocatoria de Académicos Correspondiente fue una convocatoria publicada en el Boletín Oficial del Estado donde todos ustedes, de una forma voluntaria, han acudido con el deseo de pertenecer a la Real Academia Nacional de Medicina

No es tanto ser Académico como sentirse Académico. Ser Académico todos ustedes lo son, como lo somos todos los que estamos en esta Casa, pero sentirse Académico es algo superior que no se adquiere porque a uno se le ponga una Medalla sino que uno va fraguando en el tiempo y uno va comprendiendo lo que está aportando y lo que está recibiendo, por lo tanto yo les invito a todos ustedes a que hagan el mayor de sus esfuerzos para sentirse auténticamente Académicos.

De alguna forma hoy los Académicos Correspondientes deben sentirse orgullosos y honrados de pertenecer a una institución que data de 1734, institución creada por el rey Felipe V.

Vais a compartir vuestra vida académica con eminentes compañeros y maestros, muchos de los cuales lo han sido en vuestra formación. Excelentes Académicos en los que descubriréis facetas de su pensamiento médico y humano absolutamente nuevas para vosotros.

De la misma forma nuestra gratitud a la Profª. Ana Villegas Martínez por sus palabras de gratitud a todos los nuevos Académicos Correspondientes.

Termino, felicitando nuevamente a los Académicos Correspondientes hoy entrantes, deseándoles una larga vida académica y que durante ella no sólo sean o estén de académicos, sino que realmente se sientan académicos. Por ellos, por todos nosotros y por la Real Academia Nacional de Medicina.

Muchísimas gracias, bienvenidos a la Real Academia y felicitaciones a las familias de los que han entrado en el día de hoy.

Muchas gracias.

VII SESIÓN CIENTÍFICA

Día 9 de abril de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

PIEL ARTIFICIAL. NUEVO MODELO Y NUEVOS RETOS[1]

ARTIFICIAL SKIN. NEW MODEL AND NEW CHALLENGES

Por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz

Académico de Número

Co-autor Ilmo. Sr. D. Miguel Alaminos Mingorance

Académico Correspondiente

Resumen

La piel humana es la barrera externa del organismo y el asiento de importantes funciones biológicas. Asimismo es el marco corporal de numerosas expresiones culturales que la pintura, el cine, la literatura y la antropología social ponen con frecuencia de relieve. Desde una perspectiva médica la piel constituye el sustrato de una importante patología cuya terapia exige en muchos casos la sustitución de la misma como ocurre, por ejemplo, en los grandes quemados. Uno de los objetivos fundamentales de la ingeniería tisular ha sido, desde sus inicios, la construcción de una piel artificial biomimética capaz de sustituir con eficacia la piel biológica alterada. En el presente tra-

[1] En la investigación han participado los Dres. Mª del Carmen Sánchez Quevedo, Ingrid Garzón y Victor Carriel. La investigación ha sido financiada por el proyecto SAS PI 0273/2010 de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

bajo exponemos nuestra experiencia en la construcción de un nuevo modelo de piel artificial utilizando cultivos celulares de queratinocitos y fibroblastos -las dos poblaciones principales existentes en la epidermis y dermis cutánea- y un nuevo biomaterial de fibrina-agarosa. El control de calidad histológico, histoquímico y reológico demuestra la idoneidad de la piel artificial construida y la diferenciación y maduración de los elementos celulares utilizados. Finalmente en la presentación se evalúan los retos de futuros en este campo considerando otras fuentes celulares y otros biomateriales y la construcción de nuevas pieles artificiales de tipo patológico y de tipo cyborg, estas últimas utilizando dispositivos nanoelectrónicos.

Abstract

Human skin is the outer barrier of the body where some important biological functions take place. It is also an important organ used in numerous cultural expressions such as painting, literature, film, etc. From a medical perspective skin is an organ where some important diseases are located and, in many cases, such as in severe burns, wide areas of skin must be replaced. One of the fundamental goals of tissue engineering has been the construction of a biomimetic artificial skin to effectively replace altered biological skin. In this paper we present our experience in the construction of a new artificial skin model using cell cultures of keratinocytes and fibroblasts, the two main skin cell populations, and a new fibrin-agarose biomaterial. Histological, histochemical and rheological quality control in ex vivo and in vivo studies demonstrate the suitability of the artificial skin elaborated and the differentiation and maturation of the cell elements used. For all these reasons, we hypothesize that fibrin-agarose human skin substitutes might be useful for pharmacological, biological and mechanical testing. Finally we evaluate future challenges in this field considering other cellular sources and other biomaterials and the construction of new artificial skins of pathological type and of cyborg-type, using in last case nanoelectronic devices.

INTRODUCCIÓN

La piel humana es la barrera externa del organismo y el asiento de importantes funciones biológicas y culturales (Kierszenbaum y Tres, 2012). Desde el punto de vista biológico la piel es un órgano que constituye el 15-20% de la masa corporal con un peso que oscila entre 3 y 4 kg y una extensión de 1,5 m^2. Histológicamente la piel está constituida por tres estratos: la epidermis o estrato mas externo formado por un epitelio pavimentoso estratificado queratinizado, la dermis o estrato intermedio formado por tejido conjuntivo denso y los anexos cutáneos fundamentales, y la hipodermis, el estrato mas interno, formado por tejido conjuntivo laxo y adiposo. Entre las funciones más importantes de la barrera

cutánea hay que destacar su papel en la homeostasis vinculada a la temperatura y al agua y su función sensoria, secretora, absortiva, inmunológica y biosintética.

En lo que a su significación antropológica y social se refiere la piel es asimismo el asiento de numerosas expresiones culturales. Desde la importancia de la piel desnuda, y más recientemente del *body art,* en la pintura hasta el tatuaje o su utilización como fuente de calor y soporte de los alimentos para la práctica del Nyotaimori y Nantaimori en la cultura japonesa, pasando por su utilización como argumento y metáfora en la literatura y el cine, la piel constituye posiblemente uno de los iconos culturales más importantes de nuestro cuerpo (Morris, 1987).

Desde una perspectiva estrictamente médica la patología cutánea, muy variada y extensa, abarca desde la patología genética y congénita hasta la traumática pasando por la infecciosa y la tumoral y una frecuente patología alérgica. En algunos casos la patología arriba enumerada genera importantes defectos cutáneos como ocurre por ejemplo con las quemaduras (Meana *et al.*, 1998; Llames *et al.*, 2006), defectos que asimismo se generan tras la aplicación de algunos tratamientos. Tal es el caso, por ejemplo, de la cirugía utilizada para la extirpación de algunos tumores.

La terapia de sustitución esto es la búsqueda de una piel nueva o de un sucedáneo con el que reemplazar la piel dañada constituye por todo ello uno de los objetivos fundamentales de la terapéutica dermatológica y quirúrgica. A tal efecto se han utilizado colgajos e injertos de otras localizaciones, de carácter autólogo y heterólogo y más recientemente sustitutos artificiales de distinta naturaleza. Entre estos, y desde los primeros trabajos de 1976 en los que Rheinwald y Green recurren a los queratinocitos en láminas, distintos modelos de sustitutos cutáneos artificiales se ha ido elaborando mediante ingeniería tisular. La mayor parte de los modelos utilizan estromas artificiales de colágena tipo I (Harrison et al., 2006; Falanga *et al.*, 2007; Priya *et al.*, 2008; Huang *et al.*, 2010), colágena y quitosan (Han *et al.*, 2010), colágena y esponjas de Glicosaminoglicanos (Boyce *et al.*, 1993; Damour *et al.*, 1994) gelatina (Lee *et al.*, 2003), dermis acelular (Gibbs *et al.*, 2006), fibrina (Meana *et al.*, 1998; Llames *et al.*, 2006), matrices sintéticas (Blackwood *et al.*, 2008), etc. La experiencia en la utilización de estos sustitutos artificiales ha demostrado sin embargo que el modelo ideal no se ha conseguido y que en muchos casos existen complicaciones importantes en relación con el origen heterólogo o xenólogo del componente utilizado, la contracción que se genera en la

colágena y la consistencia final del producto que es fundamental para el éxito de la implantación quirúrgica en la mayoría de los casos.

El presente trabajo tiene por objeto exponer nuestra experiencia en la construcción de un sustituto de piel utilizando para ello cultivos celulares de las dos estirpes celulares más importantes existentes en la piel: los queratinocitos epidérmicos y los fibroblastos dérmicos y un estroma artificial fabricado en nuestro laboratorio con fibrina y agarosa que ya hemos podido experimentar en otros modelos de tejido artificial (Alaminos et al., 2006; Sánchez-Quevedo et al., 2007; González-Andrades et al; 2009). Tras la elaboración del nuevo modelo realizamos una evaluación del mismo y consideramos su posible utilidad en relación con los retos futuros.

ELABORACIÓN DE PIEL ARTIFICIAL

Generación de cultivos primarios de queratinocitos y fibroblastos de piel humana

Los cultivos de las dos estirpes celulares existentes en la piel humana se realizaron a partir de biopsias de piel de pacientes sometidos a cirugía menor en el Servicio de cirugía plástica del Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado y los estudios fueron aprobados por el correspondiente comité de investigación Las muestras de biopsias extraídas se mantuvieron a 4ºC en medio de cultivo DMEM suplementado con antibióticos y antimicóticos hasta el momento en que fueron utilizadas para realizar el aislamiento de las células con destino a su cultivo. A continuación los tejidos se someten a una fragmentación mecánica y a su posterior y sucesiva digestión enzimática con Dispasa II, Tripsina-EDTA y colagenasa tipo I. Las células aisladas se cultivaron en medios de cultivo específicos para cada tipo celular, siguiendo las recomendaciones de varios autores (Llames et al, 2004; Ueda et al, 1998) y la experiencia previa de nuestro propio grupo de investigación (Sánchez-Quevedo et al., 2007; Carriel et al., 2011) (Fig. 1).

El cultivo de fibroblastos se realizó en medio DMEM suplementado con un 10% de suero bovino fetal y antibióticos y el cultivo de que-

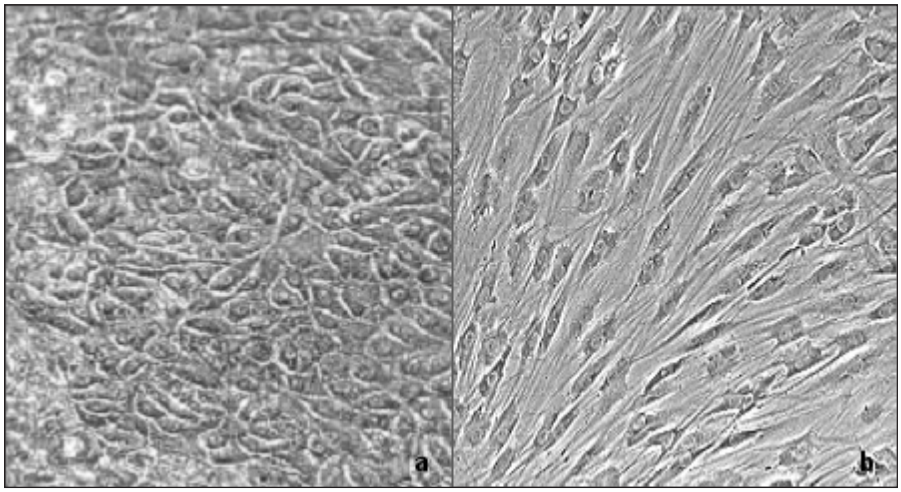


Figura 1 Cultivo de queratinocitos (a) y fibroblastos (b) a partir de una biopsia de piel.

ratinocitos se realizó mediante el método modificado de Rheinwald y Green (1975), sin la utilización de células cebadoras. El medio, específico y selectivo para queratinocitos, está compuesto por HAM-F12: 150 ml; DMEM: 300 ml; suero bovino fetal: 50 ml; penicilina-estreptomicina: 50 UI/ml; adenina: 24 ug/ml; insulina: 5 ug/ml; triiodotironina: 1.3 ng/ml; toxina colérica: 8.3 ng/ml; hidrocortisona: 0.4 ug/ml y factor de crecimiento epidérmico: 10 ng/ml.

Generación del sustituto de piel artificial por ingeniería tisular

Para la generación de un sustituto completo de piel además de aislar y mantener en cultivo las dos principales estirpes celulares existentes en la misma es necesario fabricar en el laboratorio un sustituto estromal lo mas biomimético posible al estroma de la piel *in vivo*. En nuestro modelo el material utilizado ha sido un gel de fibrina humana con un 0,1% de agarosa que ya ha sido previamente ensayado por nuestro grupo en distintos protocolos de ingeniería tisular (Alaminos et al., 2006; Sánchez-Quevedo et al., 2007; Garzón et al., 2009a; González-Andrades et al., 2009). La fibrina se obtuvo a partir de plasma humano congelado de donantes de sangre, procedente del Banco de Tejidos de Granada (Prof. Fernández Montoya). Para elaborar el gel se añaden a 12ml de plasma humano, 10 ml de solución salina, 1ml de cloruro cálcico y antifi-

brinolíticos. A dicho gel se incorporan 500.000 fibroblastos cultivados en DEMEM con un 10% de suero bovino fetal y se añade al mismo tiempo 0,1% de agarosa.

Una vez elaborado el estroma artificial la construcción del sustituto de piel se realiza en varias fases utilizándose para ello un dispositivo de cultivo Transwell con soporte poroso. El diámetro de los poros del dispositivo es de 0,4 µm, diámetro lo que permite el paso de nutrientes pero no el tránsito de células (Reichl y Muller-Goymann, 2003; Reichl et al.,2004).

En la primera fase el estroma artificial con los fibroblastos incorporados se coloca sobre el soporte poroso, el cual está inmerso en medio de cultivo. La segunda fase consiste en depositar 24 horas más tarde los queratinocitos sobre el estroma artificial, situado sobre el soporte poroso. Ambas poblaciones permanecen inmersas en el cultivo hasta los 10 días, en la que se establece una interfase aire-liquido, para favorecer la estratificación y la queratinización de los estratos superiores (Llames et al., 2004; Meana et al., 1998 Carriel et al., 2011). A los 21 días podemos ya disponer de un constructo básico de piel humana artificial dispuesto para su posible utilización.

EVALUACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LA PIEL HUMANA ARTIFICIAL

La evaluación y el control de calidad se realiza a tres niveles: la viabilidad de las células a utilizar, el estudio histológico del constructo, en la epidermis y la dermis, con microscopia óptica y electrónica y con técnicas histoquímicas y el estudio reológico de constructo final.

Para determinara la viabilidad se utiliza el método clásico del azul tripan y la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación, basada en la microscopia electrónica analítica cuantitativa., Esta metodología que determina cuantitativamente los iones intracelulares permite evaluar la viabilidad celular con carácter previo a la muerte celular y por tanto seleccionar adecuadamente la población celular que debe utilizarse para la mejor elaboración de un constructo (Fernández-Segura, et al 1999a, 1999b; Alaminos et al., 2007; Garzón et al., 2012). Nuestros resultados demostraron un índice K/Na, tanto en queratinocitos (10,15) como en fibroblastos (8,45), compatible con altos niveles de viabilidad celular.

En relación con los estudios histológicos e histoquímicos realizados tanto ex vivo como in vivo nuestros resultados demuestran que la piel artificial construida, de acuerdo con el protocolo arriba indicado, repro-

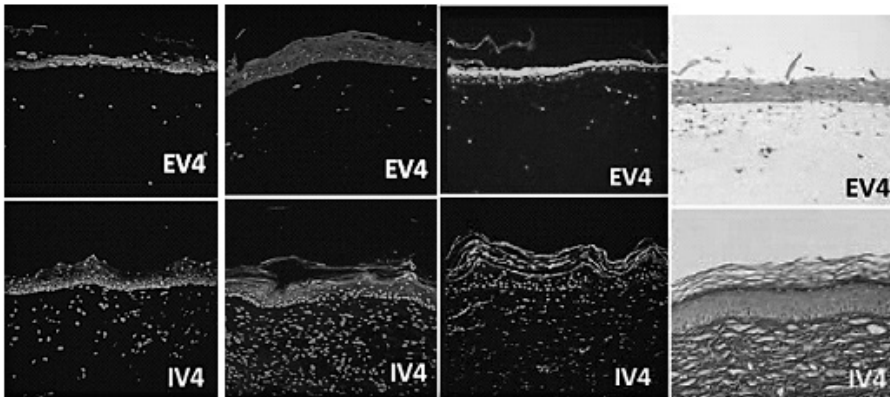


Figura 2 Expresión de citoqueratinas 5, 1 e involucrina en la epidermis y de colágena en la dermis de constructos ex vivo (EV) e in vivo (IV) tras cuatro semanas de desarrollo.

duce la estructura y la arquitectura de la piel humana nativa. En este sentido los resultados ponen de relieve que los queratinocitos se diferencian, maduran y estratifican sobre el biomaterial de fibrina agarosa especialmente tras su implantación in vivo observándose en este último caso una membrana basal desarrollada a la cuarta semana, un estrato espinoso con desmosomas, un estrato granuloso con gránulos de queratohialina y un estrato corneo con interdigitaciones y squasmosomas muy similares a los de la piel nativa. La epidermis en los constructos mantenidos ex vivo presenta un desarrollo más limitado y solo se observa un epitelio multiestratificado de más de ocho hileras tras la cuarta semana de cultivo (Fig.2). En la dermis los constructos implantados los fibroblastos a diferencia de los constructos mantenidos ex vivo desarrollan una gran actividad sintética elaborando colágena, la cual sustituye muy rápidamente al biomaterial de fibrina-agarosa (Fig.2). De igual modo la secreción de glicosaminoglicanos fue más intensa en los constructos implantados. A partir del decimo día después de la implantación se pueden observar vasos en el estroma de los constructos implantados.

En relación con los estudios histoquímicos nuestros resultados han demostrado que la expresión de las citoqueratinas en las muestras ex vivo no alcanzó el nivel de expresión existente en la piel nativa. La expresión de la CQ-5, limitada al estrato basal, fue intensa en las muestras ex vivo alcanzando en las muestras in vivo una expresión similar a la piel nativa cuarenta días después de la implantación. La expresión de CQ-5 vinculada a las células mitóticamente activas del estrato basal de la epidermis (Pekny y Lane, 2007; Bragulla y Homberger, 2009) demuestra que en los construc-

tos artificiales las células basales de la epidermis ofrecen un esquema de desarrollo similar al que posee la epidermis ortotípica (Fig. 2).

La expresión de las CQ-1 y CQ-10, existentes en queratinocitos de estratos suprabasales, fue muy baja en los constructos mantenidos ex vivo a diferencia de los constructos implantados en los que, transcurridos treinta días, alcanzaron altos niveles de expresión. Resultados obtenidos por nuestro grupo en mucosa oral ponen asimismo de relieve que la implantación in vivo es necesaria para que el constructo artificial alcance todo su potencial de diferenciación y maduración celular y textural (Garzón et al., 2009b). La presencia de filagrina e involucrina implicadas en la fase final del proceso de diferenciación y maduración queratinocítica requiere para su expresión un largo periodo de tiempo tras la implantación del constructo.

Los estudios reológicos ponen de relieve, como ya demostró previamente nuestro grupo en distintas circunstancias experimentales (Rodríguez et al., 2012), la idoneidad del biomaterial de fibrina agarosa como sustrato estructural y arquitectural con el que configurar la dermis artificial. Los estudios de evaluación clínica del constructo demostraron una excelente integración a partir de los cuarenta días del implante (Fig. 3)

RETOS DE FUTURO EN LA INGENIERÍA TISULAR DE LA PIEL

Los retos de de futuro en la ingeniería tisular de la piel son básicamente tres. En primer lugar diseñar y construir tejidos artificiales cada vez mas biomiméticos utilizando fuentes celulares y biomateriales alternativos a los actuales y hacerlo además con carácter heterólogo para su posible aplicación diferida a través de bancos de tejidos. Hasta el momento se ha ensayado por ejemplo la utilización de células de Wharton (Garzón et al., 2012) de cocultivos de queratinocitos y melanocitos (Scuderi et al., 2009) y de células de langerhans obtenidas a partir de células de medula ósea (Ouwehand et al., 2011). La variedad de sustitutos dérmicos que se ensaya es asimismo muy diversa atendiendo a las distintas propiedades a alcanzar por el constructo final (Shevchenko et al., 2010).

El segundo reto a lograr es el diseño y la construcción de modelos de tejidos artificiales patológicos para la investigación etiopatogénica, clínica y terapéutica en distintas enfermedades. Jean et al (2009) ha descrito a este respecto un modelo de piel artificial con psoriasis que ha mostrado su utilidad en la investigación de esta patología.

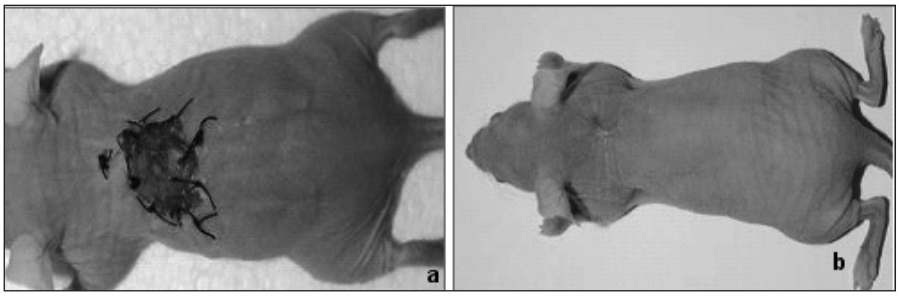


Figura 3 Constructo de piel artificial implantado 10 (a) y 40 (b) días después de la implantación.

Finalmente el reto de la investigación en ingeniería tisular es la construcción de lo que ha comenzado a denominarse tejidos artificiales cyborg. Se trataría de diseñar y elaborar modelos de tejidos artificiales articulados con sistemas mecánicos y robóticos para su inserción en cuerpos cyborgs. En el caso de la piel Tian et al (2012) ha comenzado a construir un modelo de piel cyborg a partir de células vivas y componentes electrónicos formados por nanoalambres y transitores. Este tipo de modelos posibilitaría la interrelación de una estructura biológica con el sistema de información que se deriva de la comunicación computacional.

BIBLIOGRAFÍA

Alaminos M, Sánchez-Quevedo MC, Muñoz-Avila JI, Serrano D, Medialdea S, Carreras I, Campos A (2006). Construction of a complete rabbit cormea substitute using a fibrin-agarose scaffold. Invest. Ophthal. & Vis. Science 47: 3311-3317.

Alaminos M, Sánchez-Quevedo MC, Muñoz-Avila JI, García JM, Crespo PV, González-Andrades M, Campos A (2007). Evaluation of the viability of cultured corneal endothelial cells by quantitative electron probe X-ray microanalysis. J. Cell Physiol. 211(3): 692-8.

Blackwood KA, McKean R, Canton I, Freeman CO, Franklin KL, Cole D, Brook I, Farthing P, Rimmer S, Haycock JW, Ryan AJ, MacNeil S (2008). Development of biodegradable electrospun scaffolds for dermal replacement. Biomaterials 29: 3091–3104.

Boyce ST, Greenhalgh DG, Kagan RJ, Housinger T, Sorrell JM, Childress CP, Rieman M, Warden GD (1993). Skin anatomy and antigen expression after burn wound closure with composite grafts of cultured skin cells and biopolymers. Plast. Reconstr. Surg. 91: 632–641.

Bragulla H, Homberger D (2009). Structural and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. J. Anat. 214: 516–559.

Carriel V, Garzón I, Jiménez JM, Oliveira AC, Arias-Santiago S, Campos A, Sánchez-Quevedo MC, Alaminos M. (2012). Epithelial and stromal developmental patterns in a novel substitute of the human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. Cells Tissues Organs 196 (1): 1-12.

Damour O, Gueugniaud PY, Berthin-Maghit M, Rousselle P, Berthod F, Sahuc F, Collombel C (1994). A dermal substrate made of collagen–GAG–chitosan for deep burn coverage: first clinical uses. Clin. Mater. 15: 273–276.

Falanga V, Butmarc J, Cha J, Yufit T, Carson P (2007). Migration of the epidermal over the dermal component (epiboly) in a bilayered bioengineered skin construct. Tissue Eng. 13: 21-28.

Fernández-Segura E, Cañizares FJ, Cubero MA, Campos A, Warley A (1999a). A procedure to prepare cultured cells in suspension for electron probe X-ray microanalysis: application to scanning and transmission electron microscopy. Journal of Microscopy 196: 19-25.

Fernández-Segura E, Cañizares FJ, Cubero MA, Warley A, Campos A (1999b). Changes in elemental content during apoptotic cell death studied by electron probe X-ray microanalysis. Exp. Cell Res. 253: 454-462.

Garzón I, Sánchez-Quevedo MC, Moreu G, González-Jaranay M, González-Andrades M, Montalvo A, Campos A, Alaminos M (2009a). In vitro and in vivo cytokeratin patterns of expression in bioengineered human periodontal mucosa. J. Periodontal Res. 44: 588–597.

Garzón I, Serrato D, Roda O, Sánchez-Quevedo MC, González-Jaranay M, Moreu G, Nieto-Aguilar R, Alaminos M, Campos A (2009b). In vitro cytokeratin expression profiling of human oral mucosa substitutes developed by tissue engineering. Int. J. Artif. Organs 32: 711–719.

Garzón I, Pérez-Köhler B, Garrido-Gómez J, Carriel V, Nieto-Aguilar R, Martín-Piedra MA, García-Honduvilla N, Buján J, Campos A, Alaminos M. (2012). Evaluation of the cell viability of human Wharton's jelly stem cells for use in cell therapy. Tissue Eng. Part C Methods. 18(6): 408-19.

González-Andrades M, Garzón I, Gascón MI, Muñoz-Avila JI, Sánchez-Quevedo MC, Campos A, Alaminos M (2009). Sequential development of intercellular junctions in bioengineered human corneas. J. Tissue Eng. Regen. Med. 3: 442–449.

Gibbs S, van den Hoogenband Hm, Kirtschig G, Richters CD, Spiekstra SW, Breetveld M, Scheper RJ, de Boer EM (2006). Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. Br. J. Dermatol. 155: 267–274.

Han CM, Zhang LP, Sun JZ, Shi HF, Zhou J, Gao CY (2010). Application of collagen-chitosan/fibrin glue asymmetric scaffolds in skin tissue engineering. J. Zhejiang Univ. Sci. B 11: 524–530.

Harrison CA, Gossiel F, Layton CM, Bullock AJ, Johnson T, Blumsohn A, Mac-Neil S (2006). Use of an in vitro model of tissueengineered skin to investigate the mechanism of skin graft contraction. Tissue Eng. 12: 3119–3133.

Huang S, Xu Y, Wu C, Sha D, Fu X (2010). In vitro constitution and in vivo implantation of engineered skin constructs with sweat glands. Biomaterials 31: 5520-5525.

Jean J, Lapointe M, Soucy J, Pouliot R. (2009). Development of an in vitro psoriatic skin model by tissue engineering. J. Dermatol. Sci. 53(1): 19-25.

Kierszenbaum A, Tres L (2012). Histología y Biología Celular. Elsevier Saunders 3ª edición Barcelona.

Lee SB, Jeon HW, Lee YW, Lee YM, Song KW, Park MH, Nam YS, Ahn HC (2003). Bio-artificial skin composed of gelatin and (1– 1 3), (1– 1 6)-beta-glucan. Biomaterials 24: 2503–2511.

Llames SG, Del Rio M, Larcher F, García E, Garcia M, Escámez MJ, Jorcano JL, Holguin P, Meana A (2004). Human plasma as a dermal scaffold for the generation of a completely autologous bioengineered skin. Transplantation 77: 350-355.

Llames S, Garcia E, Garcia V, del Rio M, Larcher F, Jorcano JL, López E, Holguin P, Miralles F, Otero J, Meana A (2006). Clinical results of an autologous engineered skin. Cell Tissue Bank 7: 47–53.

Meana A, Iglesias J, Del Rio M, Larcher F, Madrigal B, Fresno MF, Martind C, San Roman F, Tevar F (1998). Large surface of cultured human epithelium obtained on a termal matriz base on live fibroblast-containing fibrin gels. Burns 24: 621-630.

Morris D (1987). El cuerpo al desnudo. Ed. Folio. Barcelona.

Ouwehand K, Spiekstra SW, Waaijman T, Scheper RJ, de Gruijl TD, Gibbs S (2011). Technical advance: Langerhans cells derived from a human cell line in a full-thickness skin equivalent undergo allergen-induced maturation and migration. J. Leukoc. Biol. 90(5): 1027-33.

Pekny M, Lane EB (2007). Intermediate filaments and stress. Exp. Cell Res. 313: 2244–2254.

Priya, SG, Jungvid H, Kumar A (2008). Skin tissue engineering for tissue repair and regeneration. Tissue Eng. Part B Rev. 14: 105–118.

Reichl S, Muller-Goymann CC (2003). The use of a porcine organotypic cornea construct for permeation studies from formulations containing befunolol hydrochloride. Int. J. Pharm. 250: 191-201.

Reichl S, Bednarz J, Muller-Goymann CC (2004). Human corneal equivalent as cell culture model for in vitro drug permeation studies. Br. J. Ophthalmol. 88: 560-565.

Rheinwald J, Green H (1975). Serial cultivation of stains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. Cell 6: 331-344.

Rodríguez IA, López-López MT, Oliveira AC, Sánchez-Quevedo MC, Campos A, Alaminos M, Durán JD (2012). Rheological characterization of human fibrin and fibrin-agarose oral mucosa substitutes generated by tissue engineering. J. Tissue Eng. Regen. Med. 6(8): 636-44.

Sánchez-Quevedo MC, Alaminos M, Capitan LM, Moreu G, Garzón I, Crespo PV, Campos A (2007). Histological and histochemical evaluation of human oral mucosa constructs developed by tissue engineering. Histology and Histopathology 22: 631-640.

Shevchenko RV, James SL, James SE (2010). A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. J. R. Soc. Interface 7: 229-258.

Scuderi N, Anniboletti T, Carlesimo B, Onesti MG (2009). Clinical application of autologous three-cellular cultured skin substitutes based on esterified hyaluronic acid scaffold: our experience. In Vivo 23(6): 991-1003.

Tian B, Liu J, Dvir T, Jin T, Tsui J, Qing Q, Suo Z, Langer R, Kohane, D, Lieber C (2012). Macroporous nanowire nanoelectronic scaffolds for synthetic tissues. Nature Materials 11: 986-994.

Ueda M, Hata K, Sumi Y, Mizuno H, Niimi A (1998). Peri-implant soft tissue management through use of cultured mucosal epithelium. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontics 86: 393-400.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

Día 16 de abril de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

PANORAMICA CLÍNICA PEDIÁTRICA DE LAS ENFERMEDADES RARAS

PEDIATRIC CLINICAL PERSPECTIVE OF RARE DISEASES

Por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías

Académico de Número

Resumen

Aún siendo escasa la prevalencia de estas enfermedades, su importancia personal y social es enorme. Desde una perspectiva clínica, ofrecen algunos rasgos peculiares. Su diagnóstico es siempre difícil, a veces extraordinariamente difícil. Sus rasgos clínicos se hallan presentes muy a menudo en el mismo instante del nacimiento, si bien pueden expresarse más tardíamente. Su etiología es genética en más del 80% de los casos, y su curso, crónico, es progresivo en la mayoría de ellos, conduciendo con gran frecuencia, a la muerte temprana. Con tratamiento, algunos pacientes, pocos, pueden obtener resultados muy brillantes; algunos más, pueden ser aliviados sensiblemente, y la mayoría, apenas pueden recibir otra cosa que apoyo psicológico y social, si bien estas últimas actuaciones son de extrema importancia.

Abstract

Although these diseases have a low prevalence, their personal and social impact is very outstanding. From a clinical perspective, they show some peculiar aspects. Their diagnosis is always difficult, and not rarely a dauting

challenge. Frequently their clinical manifestations are present often since the early birth, but can develop at later stages. Clinical etiology is genetic in over 80% of the cases and their course progressive in most of them, leading frequently to death at young ages. Treatment achieves brillant results in a few patients, can relief notably some others and a majority of them almost only obtain some benefit from psychological and social support, notwithstanding these interventions are of utmost importance.

Deseo justificar porque hoy me ocupo de las enfermedades raras (ER) o enfermedades infrecuentes. Hace unos meses el Prof. Manuel Díaz Rubio me propuso que organizase un pequeño simposio sobre este tema en nuestra Real Academia; dificultades que no hacen al caso lo impidieron, pero en mi se produjo una inquietud que me ha conducido a ésta presentación. Y ¿por qué ésta inquietud? En primer lugar, porque cuando uno se asoma a la literatura sobre las ER, se cae pronto en la cuenta de que en los días actuales, coincidentemente en todos los países desarrollados, se ha dedicado una enorme atención a estos problemas. Tema prioritario se considera en la UE. En consonancia con ello, me parecía interesante que la Academia expresase su preocupación por el mismo. En segundo término, porque quienes se ocuparon del problema han sido principalmente sociólogos, políticos, economistas, etc. y lo han abordado desde sus muy diversos puntos de vista: social, económico, psicológico, etc., habiendo, en cambio, y comparativamente, una menor consideración de sus aspectos clínicos. Y como yo he sido un clínico con un cierto interés por estos problemas, me parece que podría interesar mi particular visión panorámica de los mismos. Quede claro, desde el principio, que la visión será necesariamente muy parcelaria dada su amplitud.

Creo que lo primero que debo hacer es recordar lo que se entiende por ER. Para la UE son todas aquellas enfermedades que afectan a menos de 5 individuos por cada 10.000 ciudadanos. De todos modos, debe indicarse que la mayoría de las ER muestran una prevalencia muy inferior; son las que algún autor ha definido como ultrarraras, dado que su prevalencia media se sitúa en torno a 1 caso por cada 100.000 individuos, si bien puede llegar a ser de 1 caso por cada 1.000.000 o hasta 8.000.000. Se comprende que estos últimos casos ofrezcan unas dificultades diagnósticas y terapéuticas excepcionales, muchas veces poco menos que insalvables. En su conjunto, se calcula que el número total de ER y ultrarraras podría ser superior a 5.000. La repercusión social que tiene ésta patología es, como se comprende, enorme.

Si bien los datos que preceden pueden ser aplicados a cualquier colectividad humana, debe indicarse que existen muy importantes diferencias locales desde el punto de vista cualitativo, diferencias impuestas por el tiempo y el espacio. Me explicaré con algún ejemplo. La malnutrición infantil de origen social, frecuentísima hoy en los países poco desarrollados, es absolutamente excepcional en España a la hora actual, una auténtica ER, pero no lo fue hace menos de un siglo. Algo parecido sucede con la distribución geográfica de otros problemas. La beta talasemia es una ER en Finlandia, mientras que no es ER entre nosotros ni en países de la cuenca mediterránea.

En lo que se refiere a la clínica, las ER participan de los mismos rasgos que el resto de las enfermedades, aunque ofrecen algunos matices especiales. Me referiré sucesivamente a los siguientes puntos:

1º. Su diagnóstico.
2º. El momento de su expresión clínica.
3º. Su origen determinante.
4º. Su evolución.
5º. Su tratamiento.
6º. Su necesidad de apoyo social.

1º. EL DIAGNÓSTICO

La dificultad de su establecimiento es muy variable según los casos. En las ER más comunes, aquellas que tienen una prevalencia de cerca de 5 casos por 10.000 individuos, y que vienen a sumar unas 150 a 200 entidades, la situación no suele ser complicada. Un clínico experto, erudito y lector de bibliografía actualizada, será capaz de diagnosticarlas en su inmensa mayoría.

La cosa es mucho más compleja cuando las enfermedades son más infrecuentes. No obstante, existen pacientes en los que sus manifestaciones clínicas son tan elocuentes y llamativas y tan constantes en todos los enfermos que es relativamente fácil establecer el diagnóstico. Este es el caso, por ejemplo del síndrome de Treacher.Collins (prevalencia entre 1x25.000 a 1x50.000, según las series), llamado por algunos como de Franceschetti, en el que la disontogénesis del primer arco branquial es responsable de una facies aplanada, de extrema fealdad, con macrostomía, hipoplasia mandibular, fístulas ciegas en las mejillas, etc. Parecido a este síndrome, y también de fácil reconocimiento, es el actualmente llamado como micro-

somía hemifacial, (prevalencia 1x5.500). En tiempos pasados se consideró, lo que no es cierto, como una forma unilateral del anterior; en la microsomía, la mitad de la cara se muestra hipoplásica, con el ojo del lado afecto situado más bajo y con graves alteraciones auriculares asociadas a fositas y excrescencias cutáneas a lo largo de la línea de cierrre del primer arco branquial, así como a anomalías musculares y pulmonares. Otro ejemplo paradigmático de cuanto estoy diciendo podría sr el síndrome de Cornelia de Lange (prevalencia 1x45.000), con su sinefria, cejas muy pobladas y arqueadas, labios adelgazados, micrognacia, pequeña cabeza, corta talla y, además, constantemente, retraso mental.

La acondroplasia (prevalencia 1x25.000) podría ser otra ER de fácil diagnóstico; la fisonomía del enfermo, aunque característica, no sería tan importante como el conjunto corporal, a efectos de establecer su identificación: tronco largo y extremidades cortas, particularmente en su segmento proximal, con megalocefalia entre otros muchos rasgos.

Otros muchos cuadros podrían ser invocados en los que de manera similar su diagnóstico es fácil de establecer dada la expresividad de sus rasgos más llamativos. En todos ellos, el diagnóstico puede ser establecido con arreglo a criterios exclusivamente clínicos, sin precisarse apoyo alguno en métodos analíticos complementarios. No obstante, e insistiendo en que la valoración clínica de los pacientes es fundamental, debe indicarse que el examen de los mismos debe ser prolijo y cuidadoso, porque hay procesos, ya más complejos, en los que el diagnóstico puede hacerse en la cabecera del enfermo tan solo si la exploración clínica es de verdad completa. Es este el caso, por ejemplo, de la leucinosis (prevalencia 1x185.000), entidad debida a una deficiencia en las deshidrogenasas de los cetoácidos de los aminoácidos de cadena ramificada, que cursa con signos poco específicos y comunes con muchas otras afecciones: convulsiones, rigidez, vómitos, etc.; pero tienen un rasgo peculiar: el olor intenso que su orina, sudor y cerumen tienen a caldo Maggi (los americanos dicen que a jarabe de arce).

También muy expresivas pueden ser las manifestaciones clínicas de otros procesos, pero en los que la variedad de órganos que pueden verse afectados es grande, y siendo muy distintos de unos a otros pacientes, hace que su diagnóstico sea más comprometido. Tal es el caso de la histiocitosis de células de Langerhans, en la que la biopsia lesional resulta indispensable.

Fuera de estos casos y de otros similares que pudieran indicarse, hay muchasr ER, la mayoría de las ultrarraras, cuyo diagnóstico es extrema-

damente difícil. Y sin embargo, es importantísimo hacerlo, pues es tras aquél cuando podrá formularse un pronóstico, aplicarse un adecuado tratamiento, si es que este existe, emitir un consejo genético y buscar actuaciones preventivas. Para atender ésta ineludible necesidad se están creando, en todos los países desarrollados, centros de referencia en los que exista competencia suficiente para desarrollar su cometido. La cuestión es que ésta competencia es muy difícil de lograr. Muy pocos, creo que la hayan conseguido hasta el momento presente. Yo pienso que sería deseable proceder a la formación específica y adecuada de personal médico y bioquímico; y de la misma manera que en el sistema MIR existente en España se están logrando especialistas cualificados en las más diversas y complejas áreas, sería aconsejable que para cubrir los objetivos de aquellos centros se atendiese por el programa MIR la instrucción profunda de algunos MIR en Genética, en metabolopatías, en síndromes malformativos y tal vez en Biología molecular a fin de que pudieran atender con solvencia las necesidades arriba enumeradas.

2º. LA EXPRESIÓN CLÍNICA

La inmensa mayoría de las ER, seguramente más del 80% de los enfermos, presentan sus primeras manifestaciones clínicas desde el naciemiento. Tales son las que venimos de referir, y otras similares, cuyos rasgos malformativos, obviamente, se hallan ya presentes al nacer. Pero también son manifiestas en ese momento algunas otras enfermedades metabólicas que no siempre son específicamente malformativas, como puede ser la hiperplasia suprarrenal congénita (prevalencia 1x10.000 a 1x18.000) en la que las crisis de deshidratación, las anomalías genitales y la hiperpigmentación suelen ser muy peculiares. Pero también las hay de iniciación más tardía, ni siquiera infantil. Son frecuentes los casos de metabolopatías que, aunque de origen "ex ovo", su expresión puede tardar algún tiempo. Piénsese, por ejemplo en la enfermedad de Gaucher (prevalencia de 1x75.000), en la que la deficiencia en beta glucosidasa (gen codificante en 1q) se expresa, por lo regular, a lo largo de los primeros meses de vida por una hepatoesplenomegalia, si bien en algunos casos puede hacerlo al comienzo de la pubertad, sin olvidar que, en ocasiones, el diagnóstico es posible, incluso, esblecerlo hoy en día prenatalmente. Algo parecido sucede en la enfermedad de Hurler (prevalencia 1x100.000), donde la deficiencia en alfa-iduroonidasa (gen codificante en

4p16-3) produce un cuadro que se inicia aparentemente a partir del final del primer año de la vida manifestándose, con el paso del tiempo, en una tosquedad corporal y múltiples alteraciones óseas, viscerales y sensoriales. Otros muchos ejemplos similares podrían ser evocados.

Por supuesto que hay ER cuya andadura puede comenzar a cualquier edad. Ello es lo lógico cuando son de causa exógena; entonces la enfermedad se inicia cuando incide el agente responsable. Piénsese en intoxicaciones que pueden ser muy infrecuentes o en infecciones que en determinados ambientes son excepcionales, como por ejemplo la fiebre amarilla entre nosotros. Pero también las hay de otra distinta etiología, tal la esclerosis lateral amiotrófica, que aunque de posible presentación juvenil, ordinariamente suele iniciarse en gente de edad avanzada.

3º. ORIGEN

En la mayoría de las ER la etiología es prenatal, casi siempre genética. Esta última puede situarse a nivel cromosómico o génico. Por lo que se refiere a los cromosomas, sus posibilidades son varias. Puede suceder que el enfermo disponga de una mayor o menor dotación de masa cromosómica. En el primer caso, se trata de trisomías, que pueden estar referidas a autosomas o a gonosomas. En cualquiera de ellas, lo que sucede es que el sujeto que la sufre va a disponer de un número extra muy importante de genes.

Entre las trisomías autosómicas (se conocen las de los cromosomas 8, 9, 13, 18, 19, 21), dos son las importantes, como ER. Es la primera el llamado síndrome de Patau o trisomía del Cr13 (prevalencia 1x10.000 a 1x13.000 nacimientos); su sintomatología malformativa es muy aparatosa y variable: labio leporino, nariz deforme y grande, hipotelorismo, defectos tegumentarios en el vertex craneal, holoprosencefalia, cardiopatías, etc. Algo más frecuente (prevalencia de 1x5.000 a 1x6.000 nacimentos) es el síndrome de Edwards o trisomía del Cr18. Ostenta igualmente múltiples y varias malformaciones en el cráneo y cara (occipucio prominente, parálisis facial, micrognacia) cardiopatías, esternón corto, una mano en puño muy particular, dedos gordos del pie en martillo, etc. Ambos pacientes trisómicos suelen fallecer muy tempranamente.

Otras veces el exceso cromosómico concierne a los gonosomas. Se conocen muy variados cariotipos (47XXX, 47XXY, 47XYY, 48XXXX, 48XXXY, 49XXXYY). Entre los más importantes se halla el síndrome

de Klinefelter. Su cariotipo más común es el 47XXY, (prevalencia 1x500) y es evidente que no puede ser considerado como una ER. Mayor interés puede suscitar el cariotipo 47XYY (prevalencia 1x1.000). Tampoco es una auténtica ER estimada y solo en algunos casos lo hace con cierta hiperactividad y con dificultades en la escolaridad. Sin embargo excepcionalmente, y esto ya es en sí una ER, algunos sujetos con el cariotipo indicado son de unas tremendas tendencias agresivas; tales han sido objeto de múltiples investigaciones. Hace uno años eran definidos como criminales natos.

Si lo producido en un embrión ha sido una disminución de masa cromosómica, las posibilidades son también diversas. La pérdida de todo un gnosoma es causa del bien conocido del síndrome de Turner (prevalencia 1x2.500). Más interesantes son, desde el punto de vista de las ER, aquellas en las que solo se ha perdido un pequeño fragmento de un autosoma. Muy diversos tipos son conocidos: 4p-, 5p-, 9p-, 13q-, 18p-, 18q-, 21q-. Los ejemplificaré con los dos primeros. El 4p-, o síndrome de Wolf, muestra una frente y una raíz nasal como de "casco griego", un gran hipertelorismo ocular, labio y paladar hendidos, microcefalia, cardiopatías, etc. El 5p-, o síndrome de Lejeune (prevalencia entre 1x15.000 y 1x50.000) muestra una facies de luna llena peculiar, con una sutura metópica prominente, hipotonía muscular, retraso mental y, sobre todo, un llanto con un tono singular que recuerda vivamente el maullido del gato, motivo por el que también es conocido este cuadro como "cri de chat".

Gran interés tiene, a mi juicio, un amplio capítulo que se está abriendo en los últimos tiempos referente a las deleciones. Es el de aquellos pacientes en los que la deleción afecta un muy pequeño segmento de un cromosoma que alberga a varios genes que desempeñan funciones y misiones muy dispares sobre órganos nada relacionados entre sí. Es el capítulo que se ha llamado como síndrome de deleción de genes contiguos. Referiré el Xp21, en el que la deleción afecta a una pequeña parte de los brazos cortos del cromosoma X. Un paciente que pudimos estudiar perdió el gen codificante del desarrollo de la corteza suprarrenal generándose una hipoplasia de la misma que se manifestó por un grave síndrome de pérdidad de sal. Simultáneamente desapareció el gen responsable de la encima glicerol-quinasa, provocando un gran aumento de los niveles plasmáticos de glicerol, y finalmente también se perdió el gen determinante de la producción de distrofina, originándose en consecuencia un cuadro de distrofia muscular que se manifestó por una extrema hipotonía muscular.

Finalmente hay ER producidas por las llamadas microdeleciones, en las que la pérdida de material cromosómico es mínima, si bien con muy importante significación clínica; cada día vamos incluyendo en este grupo síndromes varios cuyo origen era mal conocido hasta ahora. Entre ellos citaré dos claros ejemplos. El primero, microdeleción 7q-11, sería el síndrome de Beuren-Williams (prevalencia 1xs20.000) en el que o a una hipercalcemia idiopática se asocian una peculiar facies que ha sido definida como de duende y una cardiopatía (con la mayor frecuencia una estenosis aórtica supravalvular). Sería el segundo ejemplo, el de la deleción que acontece en 15q-11, pudiendo asentar en el cromosoma paterno o en el materno. En el primer caso, su consecuencia es el síndrome de Prader-Willi (prevalencia 1x27.000-1x75.000); en el segundo, el síndrome de Angelman. Ambos suele ser a consecuencia de una deleción, y más rara vez de una disomía uniparental o de defectos de impronta. En el caso del Prader.Willi, el cuadro típico es el llamado H3O (hipomencia, hipotonía, hipogenitalismo y obesidad); en el Angelman lo es la expresión de felicidad del niño, problemas del lenguaje y alteraciones en la marcha.

En otro muchos enfermos, el origen de su proceso es una alteración génetica. A veces de un solo gen (formas monogénicas) y en estos caso se sigue la herencia mendeliana, dominante unas veces y otras recesivas o ligada al sexo. Otras veces son varios los genes implicados (formas poligénicas) y en algunas se añaden, a los mismos, factores exógenso (formas mutifactoriales).

Son muy numerosas las ER monogénicas. Algunas dominantes como el nanismo tanatofórico (prevalencia 3x35.000) o el ya mencionado síndrome de Treacher Collins. Recesivas hay muchas, como la enfermedad de Gaucher ya citada, o la extremamente rara analgia congénita (prevalencia 1x1.000.000), hoy incluida en el grupo de las neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas en la que se han comunicado muy variadas mutaciones génicas (MTMR2, EGR2, PMP22, etc.) y de las que se siguen alteraciones en la mielinización de los nervios, responsables, en última instancia, de una indiferencia universal al dolor, lo que se traduce en infinidad de lesiones de todo tipo en estos pacientes.

Dentro de que se trata de ER, también son frecuentes las formas poligénicas. Así es la esclerosis tuberosa (prevalencia de 1x6.000) en la que mutaciones de dos genes situados en los cromosomas 9 y 16, codificantes de las proteínas hamartina y tuberina, determinan un variable cuadro clínico en el que la deficiencia mental y las convulsiones, siendo sus manifestaciones más importantes, no son constantes; muy característico y

casi necesario para el diagnóstico son las manchas hipomelánicas en número superior a 3 y el adenoma sebáceo de localización facial, así como los fibromas periungueales.

En fín, debe recordarse que existen formas de etiología multifactorial en las que junto a una disposición genética se hallan asociados factores ambientales. Una representante muy característica podría ser la espina bífida, en la que al lado de los factores genéticos habría que situar la deficiencia en ácido fólico durante el embarazo. La dermatomiositis (prevalencia 1x300.000) podría ser otro típico ejemplo: mutaciones en genes del cromosoma 6 asociadas a infecciones por virus Coxackie B o estreptococo A tres meses antes de iniciarse el cuadro, y a intensa exposición al sol.

Mucho menos importantes por su frecuencia total, y porque con el progreso de nuestros conocimientos han casi desaparecido, se hallan las ER que fueron la consecuencia de diversas embriopatías. Tal fue el síndrome de Gregg típico de la embriopatía rubeólica (ceguera, sordera, cardiopatía) y que tras la vacunación universal frente al virus de la rubeóla ya no se observa. También ya inexistentes son las amelias causadas en su momento por la talidomida, o las microcefalias consecutivas a la radiación de una embarazada en los 3 primeros meses de su gestación; ni la talidomida ni las radiaciones se aplican ya. Igualmente ha sucedido con las espinas bífidas tras el suministro de ácido fólico durante el embarazo, incluso antes del mismo; algo se ha índicado anteriormente. Finalmente, el empleo de iodo en la sal de mesa ha convertido lo que antaño fuera frecuente en una ER muy rara: el hipotiroidismo; los cribados neonatales y la sal han convertido estos cuadros en ER.

Otros orígenes de ER similares a los que acabamos de citar pueden ser determinantes en la vida postnatal. Tal son, por ejemplo las infecciones, como podría ser el caso del paludismo, tan infrecuente en nuestro medio, o el cuadro, quizás de naturaleza infecciosa, muy curioso y todavía mal conocido, cual es el síndrome muco-cutáneo de Kawasaki, en el que un posible agente ocasionaría el proceso al incidir en un sujeto genéticamente predispuesto a causa de ciertos polimorfismos géneticos y desprovisto de protección inmunológica frente al hoy por hoy desconocido responsable último. Igualmente han de ser mencionadas intoxicaciones diversas como los pacientes con secuelas debidas al aceite de colza desnaturalizado o, excepcionalmente, por el mercurio, quien en los niños fue responsable hasta que se conoció la etiología, de la acrodinia, llamada así por los dolores que produce en las extremidades, y también enfermedad rosada, por el color que se presenta, principalmente, en las

palmas de sus manos. En fin, una etiología autoinmune también puede ser la causa de ER; la miastenia o el lupus sistémico podrían ejemplificarla.

4º. EVOLUCIÓN

La curación de la ER es una posibilidad, aunque desgraciadamente poco frecuente. Ello es posible cuando, como sucede en algunos casos, existe un tratamiento eficaz y adecuado, o cuando por conocerse la etiología se hace desaparecer el agente causal. No siendo así en la mayoría de los pacientes, el curso de la ER es crónico y letal en un altísimo porcentaje de enfermos; la mortalidad, en su conjunto, suele producirse antes de que aquellos cumplan los 20 años de edad. No obstante, hay casos en los que no siendo letal el proceso, su evolución espontánea puede ser muy desafortunada; tal es lo que puede acontecer, por ejemplo, en los niños afectos de un síndrome de Prader-Willi, donde la obesidad, de muy difícil o casi imposible control, puede conducir a situaciones monstruosas. Todavía mucho peor, y más triste y dramática, es la condición de pacientes cuya enfermedad sí que dispone de terapia eficaz, pero en los que la ignorancia e incultura de los familiares, y tal ves de algún sanitario, los ha mantenido durante largos años sin tratamiento; ello ha provocado, en ocasiones, el desarrollo de cuadros verdaderamente atroces, ciertamente excepcionales en su rareza, pero que hemos tenido ocasión de observar en alguna hiperplasia suprarrenal congénita y en algún hipotiroidismo congénito.

5º. TRATAMIENTO

Son pocas ER que disponen de un tratamiento mediante el que se pueda curar o incluso aliviar de forma importante al paciente. En muchos casos, aparte de proporcionar al enfermo y a sus familiares un apoyo psicológico, social o simplemente informativo, lo cual puede ser de gran importancia, no es mucho lo que terapéuticamente puede hacer el clínico. Unos ejemplos paradigmáticos de lo que estoy diciendo podrían ser las situaciones que sufren los pacientes de progeria (1x8.000.000; debida a una mutación de gen LMNA), o de analgia. Pero estos hechos, no deben llevar al médico a un escepticismo. Antes al contrario. Deben

promover una investigación que, hoy por hoy, es escasa, difícil y también muy costosa, una investigación que si siempre es compleja, en el caso de las ER lo es bastante más.

Desde luego, y al referirnos a ésta cuestión, es absolutamente necesario significar que la investigación tanto debe ir dirigida tanto a los aspectos farmacológicos como a los fisiopatológicos y etiológicos, pues ambos tres son absolutamente precisos.

Con respecto a los primeros, la literatura médica y social les ha dedicado una profunda y profusa atención. Sin embargo, y siendo realistas, hay que convenir que no existe gran interés en investigar este tipo de problemas. Las firmas farmacéuticas, que tendrían que ser las líderes en este terreno, no lo tienen. Son demasiado numerosos los casos en los que han puesto gran ilusión y realizado enormes esfuerzos y que al final se han sustanciado con una ausencia de resultados; pero incluso en aquellos otros en que se han obtenido logros muy significativos, las cosas han terminado por ser frustrantes par las empresas, dados los pocos pacientes a los que les sería útil tal o cual producto así obtenido. Resulta evidente que siendo absolutamente imprescindible el investigar y obtener productos que puedan aliviar a los enfermos con ER, sería deseable, y aún obligatorio para las sociedades desarrolladas, el acudir con significativas ayudas económicas a quienes se aplicaran a este tipo de investigaciones.

La segunda cuestión, la referente a los conocimientos sobre la fisiopatología de estas enfermedades es, igualmente, digna de la mayor ateción. Plantea también específicas dificultades. Las que derivan de su carácter excepcional que hace muy difícil disponer de casuísticas y estudios representativos. El conocimiento íntimo de cómo son las cosas en algunas de estas enfermedades permite, de hecho ha permitido en ocasiones varias, aplicar medidas terapéuticas que no son onerosas o incluso actuaciones que nada tienen que ver con una medicación específica, pero que utilizadas con rigor pueden ser de considerable utilidad.

Finalmente, es trascendente el conocimiento preciso de la etiología de estas enfermedades. Cuando ello se ha logrado, sus consecuencias han sido maravillosas. Recuérdese lo referido más arriba a propósito de las embriopatías o de algunas intoxicaciones, como fue el caso de la acrodinia.

En relación con la investigación farmacológica, dos ejemplos merecen ser citados. El primero es el caso de la cistinosis (prevalencia 1x100.000 a 1x200.000); ésta afección, originada por una mutación del gen CTNS codificante de la cistinosina, cursa con importantes depósitos de cistina en diversos lugares y se responsabiliza con la producción de

una tubulopatía proximal de Fanconi como rasgo fundamental de la enfermedad; la simple corrección de los disturbios bioquímicos que le son constantes, como es la hipofosfatemia principalmente, alivian de forma notable algunas de sus más llamativas manifestaciones. Pero lo más interesante que ha aportado la reciente investigación ha sido que la utilización de cisteamina en estos pacientes facilita la conversión de la cistina en cisteina y su transporte lisosomal, con lo que disminuye el contenido tisular en cistina, lográndose con ello retrasar, y aún evitar, la lesión renal responsable, en última instancia, del fallecimiento de los sujetos afectos de la forma infantil (nunca se debe olvidar en estos pacientes la aplicación ocular local de cisteamina).

El segundo interesante ejemplo es el de la enfermedad de Gaucher. Una mutación en 1q21-22 es responsable de una deficiencia en beta-glucosidasa ácida, de lo que se sigue un acúmulo de glucosil-ceramida en las células reticulares de diversos tejidos, generándose de este modo la llamada célula de Gaucher; su identificación permite establecer el diagnóstico de la enfermedad de manera inequívoca. Recientemente se han obtenido glucocerebroxidasas recombinantes, y su utilización, especialmente, en el tipo 1 de la enfermedad (prevalencia 1x75.000), en la que predomina la visceromegalia, las alteraciones óseas (dolores), hematológicas y del crecimiento ha producido resultados espectaculares. La medicación tiene los inconvenientes de su elevadísimo precio y de su poca utilidad en los tipos 2 y 3 de la enfermedad, particularmente cuando en ellos la sintomatología neurológica es muy relevante.

Otras veces ha sido la investigación fisiopatológica y alimentaria, y no medicamentosa, la que ha permitido actuaciones seguidas de respuestas muy notables; tal es lo acontecido en la leucinosis, en la que la que la limitación en la ingesta de leucina, de isoleucina y de valina permite la supervivencia de estos enfermos con un deterioro neurológico limitado.

Pero hay ocasiones, además, en las que la investigación ha permitido el conocimiento preciso de la fisiopatología de la enfermedad y, con ello, el que se haya podido implantar una terapéutica absolutamente correctora de la disfunción. Es este el caso de la deficiencia en biotinidasa (prevalencia 1x112.000). Entidad ultrarrara, que cuando tiene la fortuna de ser diagnosticada, el tratamiento con biotina le proporciona una curación espectacular, tal y como hemos tenido ocasión de constatar en una ocasión.

Finalmente, y aunque con resultados menos brillantes, querría citar que también otras enfermedades pueden beneficiarse del conocimiento de su fisiopatología. Es, por ejemplo, lo sucedido con la citada más arriba

enfermedad de Hurler, a la que durante muchos años no se aplicó tratamiento eficaz alguno; pues bien, recientemente comienzan a lograrse resultados esperanzadores mediante el trasplante de médula ósea.

6º. APOYO SOCIAL

Finalmente, y aunque mi propósito era absolutamente y solo clínico, creo interesante hacer algunas reflexiones sobre el problema social.

El desconocimiento que existe de éstas enfermedades por parte, por supuesto, de la sociedad, pero, y sobre todo, por parte del los médicos, hace que tarden mucho tiempo en ser diagnosticadas. Algunas no llegan a serlo nunca, y la mayoría lo consiguen tras pasar más de 5 años por término medio, durante los que el enfermo y su familia se afanan en consultas en diversos centros, realizando viajes y desplazamientos más o menos largos y costosos, con los consiguientes sufrimientos y quebrantos. En no pocos casos sus recursos económicos pueden no ser suficientes, y también a menudo los morales; en USA, donde el tema ha sido estudiado en detalle, se ha constatado que son numerosas las familias que se desintegran a lo largo de estos años de incertidumbres y frustraciones.

Es evidente, como antes dijimos, que deben crearse eficientes centros de diagnóstico y tratamiento, generosamente dotados y conectados entre sí de todos los modos posibles, entre los que la red debe jugar un papel esencial. Ya se están incluyendo en aquella numerosos registros y catálogos de ER en los que se refiere frecuencia, etiología, experimentación habida, etc. y se está procurando de manera internacional generar toda clase de información, así como bases de datos e incluso bancos de tejidos, DNA, etc. al objeto de facilitar diagnósticos e investigaciones diversas.

La importancia que tiene la atención de los enfermos con ER es enorme. Su elevada incidencia, en su conjunto, el inmenso dolor que producen en quienes las padecen y en sus familias, las grandes repercusiones económicas que tienen con obligados viajes y tratamientos costosos, hace que estos pacientes y sus familias deban recibir apoyos por parte de la sociedad, apoyos psicológicos, apoyos para la recepción de los recursos médicos existentes e información sobre los mismos, apoyos económicos a las familias, incluida protección fiscal, etc. Sobre todo esto se está creando un estado de opinión y de conciencia por parte de la sociedad en todos los países desarrollados, siendo de esperar que, en no mucho tiempo, comiencen a lograrse resultados, si no espectaculares, si positivos.

REFERENCIAS

1. Armendares S. Citogenética humana. Ed. Interamericana. México 1968.
2. Casado de Frías E, Escribano Albarrán R, González Hernández P et al. Indiferencia universal congénita al dolor. Rev. Esp. Ped. 1967; 134:147.
3. Casado de Frías E, Ruibal Francisco JL, Bueno Lozano G et al. Síndrome de deleción de genes contiguos. An. Esp. Pediatr. 1997; 47:639.
4. Casado de Frías E, Campos Castelló J, Carega Maldonado J et al. Biotinidase deficiency: result of treatment with biotina from age 12 years. Eur J Paediatr Nerurol 1997; 5/6:173.
5. Dixon J, Trainor P, Dixon MJ. Treacher-Collins syndrome. Orthod Cranifac Res 2007; 10:88.
6. Gahl WA, Thoene JG, Shneider JA. Cystinosis. N Engl. J Med 2002; 347:111.
7. Guzmán RG. Defectos congénitos en el recién nacido. Ed. Trillas. México, 1986.
8. Hernández Martín A, García Doval, Aranegui B, et al. Prevalence of autosomal recesive congenital ictiosis. J Am Acad Dermatol 2012; 67:240.
9. Jaso E, Gracia R, Jaso Cortés E. Síndromes pediátricos dismórficos. Ed. Norma. Madrid, 1982.
10. Kelberman D, Tyson J, Chandler DC et al. Hemifacial microsomia progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome. Hum Genet 2001; 109:638.
11. Malm G, Lund AM, Mansson JE et al. Mucopolysacharidosis in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. Acta Paediatr 2008; 97: 1577.
12. Meikle P, Hopwood JJ, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage diseases. JAMA 1999; 281:249.
13. Nelson Texbook of Pediatrics. 18 Ed. Ed. Saunders. Philadelphia, 2007.
14. Quentals S, Vilarinho E, Martins E. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. Mol Genet Metab 2010; 100:385.
15. Rudolph AM. Pediatría. Ed. Labor. Barcelona, 1985.
16. Wallen DK, Correa A, Vo TM et al. The population based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of US. Am J Med Genet 2008; 146:2385.

SOLEMNE SESIÓN

Día 23 de abril de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

Discurso para la toma de posesión como Académico de Honor
del Prof. Dr. Paul Zimmet Ao

DIABESITY — A GLOBAL HEALTH AND ECONOMIC CRISIS

Laudatio por el Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Ríos

Académico de Número

LAUDATIO
DEL EXCMO. SR. D. PAUL ZIMMET AO

Por el Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Ríos
Académico de Número

Excelentísimo señor Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Excmos. Señores Académicos, Señoras y Señores.

Permítame comenzar este ejercicio de Laudatio, con mi agradecimiento sincero a esta Real Institución, a la que me honra pertenecer, por concederme la oportunidad de exponer ante Ustedes los méritos extraordinarios humanos y profesionales, de una figura singular de la Biomedicina y Epidemiologia con unánime reconocimiento Internacional, como es la del Profesor Paul Zimmet.

En el tiempo que para tal tarea se me ha designado, trazaré con la mayor precisión posible y con no poca emoción los rasgos que estimo esenciales en la persona, en el científico y en el académico e intelectual que integran la riquísima realidad humana del Profesor Paul Zimmet quien, me consta, que ha recorrido con ilusión este viaje a Madrid, para esta ceremonia única.

Como introducción diré que mi propio testimonio del Profesor Paul Zimmet deriva de más de 25 años de contacto científico, fraternalmente amistoso, renovado aquí y allá en innumerables congresos, conferencias o actos académicos. Nuestro nuevo Académico de Honor se ha convertido en referencia profesional indispensable para mí y para muchos colegas cuya actividad científica se ha desarrollado en el mundo de la Investigación Biomédica enfocada hacia las enfermedades crónicas no transmisibles cuyos paradigmas son la obesidad y la diabetes mellitus 2. Este binomio biopatológico forma una extraña pareja, que representa ya la más amenazadora epidemia «nada silenciosa», de muy grave impacto socio sanitario y económico en todo el mundo. Nuestro nuevo Académico designa con singular perspicacia a esta pareja, de tan elevada prevalencia, con el término de «diabesidad».

UN BREVE RELATO PERSONAL Y PROFESIONAL

El Profesor Paul Zimmet nació en 1941 en Adelaide Australia, fue educado desde sus años más jóvenes con esmerado rigor intelectual en

una noble familia Judía. Las fases de su educación primaria y secundaria transcurren, en centros de excelencia de su ciudad natal, en cuya Universidad completa sus grados de MD y PhD. Es también allí donde encuentra a Vivien, entrañable mujer, de carácter amable y dulce que ha de ser su esposa y compañera inseparable. Paul y Vivien tiene dos hijos brillantes y educados con esmero, enraizados en su origen y tradición culturales, con la vocación universal que le transmitieron sus padres. La persona del Profesor Zimmet se agranda con la extraordinaria creatividad de su viva inteligencia, su extensa ciencia, su raro don de la palabra hablada con la que trasmite el especial arte de su riguroso conocer científico. Remata esta personalidad singular un prodigioso sentido del humor. No menos destacables son su exquisita sensibilidad humana y su profundo sentido de la amistad, puedo atestiguarlo, que le impulsan a viajar miles de kilómetros hasta un país lejos del suyo, para ayudar a un amigo en circunstancias familiares o personales adversas.

Además como epidemiólogo, investigador y académico: ha dedicado febrilmente, desde su Doctorado, toda su actividad científica a la investigación epidemiológica, genética y molecular en los campos de la diabetes, la obesidad y enfermedades asociadas, que se agrupan en el llamado Síndrome Metabólico con Resistencia a la Insulina. Es ésta una entidad que hoy representa la mayor causa de morbilidad cardiovascular quizá también de riesgo para ciertos tipos de Cáncer. Ya nadie duda de que los trabajos epidemiológicos del Profesor Paul Zimmet y de su grupo han sido pioneros con una enorme trascendencia conceptual y práctica en la Medicina preventiva y curativa de éstas enfermedades metabólicas, sobre sus aportaciones originales a nivel mundial las estrategias de identificación y prevención precoces. Desde 1975, nuestro nuevo Académico y su grupo desarrollaron una aproximación epidemiológica original en la investigación de la "*diabesidad*" y enfermedades asociadas al abordar globalmente la interacción de factores culturales, socioeconómicos, ambientales y genéticos en el origen de estas modernas «*epidemias*», típicas ya del siglo XXI. Con gran intuición científica, Paul Zimmet y su grupo eligieron poblaciones «*modelo*» compuestas por grupos étnicos muy específicos (micronesios, polinesios) en islas del Pacífico (P.e: Fiji,Samora,) y en poblaciones emigrantes desde Asia, la India o China hacia áreas geográficas cerradas como la Isla Mauricio, en el Océano Índico. Esta Epidemiología transcultural y genética comparada les permitió ‹‹disecar›› las contribuciones relativas de factores genéticos y ambientales al desarrollo de la Diabesidad y del Síndrome Metabólico. Y también, iden-

tificar los rasgos biopatológicos y genéticos de aquellos sujetos y poblaciones propensos a dichas enfermedades, con alto riesgo de padecer las consecuencias de la enfermedad arteriosclerótica macrovascular. Con su habitual agudeza y colorido de expresión, Zimmet nos dice que la pérdida de estilos de vida tradicionales, típicos del «Paraíso», (actividad física, alimentación frugal de frutas, vegetales, fibra y pescado) en el que vivian esas poblaciones primitivas y bajo el influjo «negativo» de la civilización occidental con estilos de vida menos saludables.

Ha reasumido que genes ahorradores de energía, válida para períodos de escasez de alimentos, prosigan activos con efectos deletéreos, ante la abundancia típica de la dieta "*Civilizada*": grasa saturadas, azúcares refinados y alcohol con resultados ahora negativos (Obesidad, diabetes, Hipertensión Arterial y dislipidemia). Y ese será el costoso precio de la "*civilización*".

Por otra parte, un hallazgo muy novedoso del grupo del Prof. Zimmet ha sido la caracterización de un nuevo gen denominado "Beacon", cuya función primordial la de regular la ingesta de nutrientes en un circuito interactivo (feed-back) entre dos moléculas claves: la Leptina y el Neuropéptido Y. Conocer el posible papel de éste y otros nuevos genes en vía de caracterización, representa, una línea de investigación prometedora de la moderna Epidemiologia molecular. Esta estrategia ayudará a desvelar los mecanismos intimos que subyacen al desarrollo de la Obesidad y la DM tipo2 y sus enfermedades asociadas. También inauguran una época nueva en el análisis poblacional de las interacciones genes-factores ambientales, derivados de los estudios epidemiológicos.

Como resultado de esta fértil vida científica, la obra publicada del Prof. Paul Zimmet es enorme, con más de 880 publicaciones en revistas internacionales de gran impacto y un índice H de 70 con un número de citaciones superior a 35.000, numerosos libros y monografías. Por estos logros científicos y académicos ha sido distinguido con muy importantes premios internacionales, como la Lilly Lecture (XV Congreso Kobe 1995) o la P.H. Bennet International Diabetes Epidemiology Award Lecture de la Asociación Americana de Diabetes (1996). De particular relevancia, por su vinculación a España es su reconocimiento como Doctor Honoris Causa por la Universidad Complutense de Madrid (2002). Y también es Doctor en Leyes, Monash University. Posee además, entre otros muy numerosos reconocimientos, la Máxima Distinción de la Orden de Australia otorgada en 1993. Es miembro del comité editorial de numerosas revistas internacionales, como Diabetes Reseach, Diabetes Care o el

International Journal of Obesity. Es miembro de la American Diabetes Association, el American College of Nutrition, European Association for the Study of Diabetes, International Diabetes Federation e International Society for the Study of Obesity, entre otras muchas. Es además Presidente de Honor de la Federación Internacional de Diabetes.

Merece una mención especial sindicar que el Prof. Paul Zimmet es consultor permanente de la Organización Mundial de la Salud y de numerosos grupos de trabajo y proyectos de de investigación de este organismo sobre prevención y control de enfermedades no-transmisibles (Interhealth). Puedo asegurar, además, que es un conferenciante de una brillantez excepcional. Ha dictado (más de quinientas) conferencias como invitado por las más importantes Universidades y Asociaciones Científicas en todo el mundo, incluida España.

Como impulsor de la investigación y educación Diabetológicas, ha creado el Instituto Internacional en Melbourne, centro de excelencia en Diabetes y referencia Mundial del que es Director, además de ser Profesor en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Monash.

EN RESUMEN

Es un placer escuchar al Prof. Paul Zimmet cuando dicta una conferencia magistral en el Congreso Mundial así como cuando contribuye a la promoción de jóvenes estudiantes en cualquier parte del mundo. Viajero infatigable, ha dejado la huella de su excelencia, también en España; y en especialmente más necesitado Tercer mundo, sea en Asia, Latinoamérica o África. Sobre la importancia de la actividad física da testimonio diario como "***Jogger***" que practica doquiera se encuentre con perseverancia casi de "***místico***".

Excmo. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina,

Excmos. Señores académicos, Excma. Embajadora de Australia, Señoras y Señores, para nuestra Real Academia Nacional de Medicina representa un acontecimiento muy importante el recibir hoy al Prof. Paul Zimmet como *Académico de Honor* en reconocimiento a sus excepcionales méritos humanos, profesionales, científicos y académicos.

Si me lo permite, Excmo. Presidente de la RANM, dirigiré una breve alocución en Ingles a nuestro nuevo Académico de Honor:

Dear Paul, be most wellcome to our highly respected and prestigious Real Academia Nacional of Medicine.

We expect that from now on, the Academy will be honored to receive your intellectual input, your expertise, Scientific wisdom and friendship, dear Paul.

Y por último, para él mismo, deseamos, que esta importante distinción Académica le ofrezca nuevos estímulos intelectuales y una muy satisfactoria convivencia humana en esta Real Academia Nacional de Medicina. Otro reto a asumir.

He dicho.

DIABESITY — A global health and economic crisis future challenges in the 21st century

Por el Prof. Dr. Paul Zimmet Ao
Académico de Honor

President of the Royal Academy, Prof. Poch, J. Academic members - Prof Serranno Rios, Prof. Sanchéz, Prof. Blázquez, and Prof. Ribera. In memoriam: Julian Sanz.

Honorables Miembros de la Real Academia Española.

Con la más profunda sinceridad y humildad deseo agradecerles el inmenso honor que hoy me otorgan.

Aprecio inmensamente la oportunidad de dirijirme a ustedes.

Soy consciente del privilegio que me otorgan al convertirme en miembro de Honor de vuestra prestigiosa Academia, la Real Academia Española de Medicina.

Formar parte de tan ilustre institución, fundada alrededor de 1735, con 280 años de historia, con un vasto record de contribución al conocimiento científico del ser humano y su salud, es un honor que nunca hubiera imaginado.

Siento un profundo sentido histórico al venir desde mi nación, Tierra Austrális Incógnita, que fue descubierta recien 35 años después de la fundación de vuestra academia.

Dear Honourable Members of the Spanish Royal Academy of Medicine, I wish to thank you with the deepest sincerity and humility for this enormous honour. I am grateful for the opportunity to address you. It is an enormous honour and privilege to be conferred as an Honorary Member of the Spanish Royal Academy of Medicine, your prestigious Academy.

To join an institution that was founded in around 1735AD that has almost a 280 year history with a great record of contribution to human scientific knowledge and health is an honour I could never have imagined receiving.

For me there is a profound sense of history as I come from a nation, down under – Terra Australis Incognita, that was not even discovered until 35 years later by Europeans, a time when your Academy was already well established!

Before I address my topic, I would like to say a few words about my proposer, Excmo Professor Serrano Rios. Professor Serrano Rios is one of the most distinguished, respected and loved person in the diabetes field worldwide. He is a wonderful teacher, researcher, physician and humanitarian. His own research in type 1 and type 2 diabetes is internationally recognised. His research is very relevant to my topic today – the global diabetes epidemic – and his own research has profound public health implications for Spain where diabetes is already epidemic.

I also wish to acknowledge the presence of Professors Blasquez and Gabriel, also leading international figures in diabetes.

Looking at challenges for the future, diabetes is very high on the international health agenda as a global pandemic and it is a threat to human health and global economies. The impact of globalisation has many faces and over the last 50 years, it has resulted in dramatic changes in societies, political systems, the environment, our behaviour and our lifestyle.

Over this time, an explosive increase in the number of people with diabetes and obesity (we call this combination DIABESITY) has taken place globally in both developed and developing nations and socially disadvantaged groups including Indigenous peoples within both settings.

When Peter Bennett and his colleagues reported in 1971 on the extremely high prevalence of diabetes – 33% of adults in the American Pima Indians in Phoenix, Arizona, who would have dreamt that diabetes would become one of the greatest threats to human health?

Yet diabetes, predominantly the type 2 form, long considered a "Cinderella" disease, has taken its place as one of the major threats to human health in the 21st century.

Following the Pima Indian report, in 1975 I discovered the highest type 2 national diabetes prevalence in the world, over 33% in adults aged 15 years of age, in the Pacific island of Nauru.

This Micronesian population in the Central Pacific had become almost totally "westernized", or as the late Arthur Koestler described it, a process of "Coca-colonisation", the consequence of the lifestyle change resulting from wealth from their rich phosphate deposits. At one stage, the Nauruans were the richest people per capita in the world!

It is relevant to pause for a few minutes as to how I became involved in diabetes epidemiology and public health. I was working in London with Professor Harry Keen at Guy's Hospital. Here chance or serendipity came into to play.

It was Christmas 1973 in London and I was reading through a collection of old Lancet issues when I came across a 1966 article by Ian Prior, the famous New Zealand epidemiologist. He had reported high diabetes rates in Polynesian Pacific islanders.

My Melbourne professor was the physician for the President of Nauru, and struck by Prior's findings, I convinced my chief that we should undertake a diabetes survey in Nauru.

This became the focus of my attention when I returned to Melbourne. By 1975 we were all ready to go and we tested 100 people on the first day and I was stunned by the results as 33% had diabetes. My professor, who I had convinced to join me on a remote Pacific island, was certain it was something to do with incorrect dilution of the oral glucose load, or that the blood glucose methodology was flawed.

So certain of this, he decided to return to Melbourne leaving me on Nauru. On the second day, another 33% had diabetes and so on it went. We finished the survey with a prevalence of over 34%, the highest national figure ever reported in the world!

As a result, I was then asked to undertake surveys in other Pacific Islands over the next few years including Western Samoa, Fiji, Tuvalu, Kiribati, New Caledonia, Wallis and Futuna, Cook Islands and Papua New Guinea.

In each case, the same pattern of high diabetes rates emerged with modernization of the islanders' way-of-life. I "borrowed" the term "Coca-colonisation" from Arthur Koestler but also called it "PARADISE LOST".

These devastating results of Western society's intrusion into the lives of once traditional living indigenous people can now be seen from the Arctic Circle to the jungles of Brazil and to the once remote and idyllic atolls of the Pacific Ocean.

Even then in the mid-1980s, my predictions of an impending global diabetes epidemic and the potential time bomb in terms of morbidity and mortality were not taken seriously by the medical or public health community. In fact, on occasions, my passionate message was misconstrued as happened with a leading article in The Melbourne Age in 1992, headed "Western Killer in Paradise".

Unfortunately, the message in the newspaper was misinterpreted as they had a photo of myself under that headline – Western Killer in Paradise! But at least I now knew where my career was taking me, headlong into diabetes epidemiology and public health. These studies in the Pacific islands were the first warning of what has now become one of the larg-

est epidemics in human history with enormous demographic and socio-economic implications. It seems a rather paradox that an important contribution to the diabetes epidemic arises from the achievements in public health with people living longer as a result of the elimination of many communicable diseases during the 20th century.

As a consequence, non-communicable diseases (NCD) such as diabetes and cardiovascular disease (CVD) have now become the major public health challenge of the 21st Century due to their impact on personal and national health through premature morbidity and mortality.

BACKGROUND – RECOGNISING THE CHALLENGE OF DIABETES

It is not so long ago that international health agencies and national governments had ignored "the rise and rise" of diabetes and other NCDs. An excellent example of this is the failure to recognise the NCDs and their risk factors in the 2000 Millennium Development Goals (MDGs) developed by the United Nations. Funding the prevention and control of NCDs including diabetes has been a very low priority compared with that of communicable diseases until very recently.

It was against this background that in 2006, the United Nations General Assembly unanimously passed Resolution 61/225 elevating diabetes to an international public health challenge. Diabetes became only the second disease after HIV/AIDS to attain that status. It was a precedent for governments to acknowledge that a non-infectious disease posed as serious a threat to global health as infectious diseases such as HIV/AIDS, tuberculosis and malaria.

Following on, in 2011 the United Nations General Assembly made a political declaration on the prevention and control of NCDs. Subsequently, in 2012 the World Health Assembly endorsed an important new health goal. This was the call to reduce avoidable mortality from NCDs by 25% by 2025. In the light of this, worthy of mention are the major concerns that have arisen as to the genuine commitment of governments and whether these targets will be met!

As Richard Horton, the Editor of The Lancet has highlighted, it remains true today that, despite all of this global rhetoric and the resolutions, NCDs still remain the least recognised group of conditions that threaten the future of human health and wellbeing. I hope this is not the situation in Spain.

GLOBAL PREDICTIONS AND PATTERNS

Since 1994, when we provided the first set of global predictions to highlight the potential for the rise in number of people with diabetes, numerous efforts have been made to update these figures on a regular basis by both the International Diabetes Federation and World Health Organisation. In 1994, we estimated there were 110 million people worldwide with diabetes and predicted that by 2010 there would be 239 million people.

A later report predicted 366 million by 2030. It appears that, if anything, we and others have consistently provided underestimates – as this is already the number, some 20 years ahead of time! Our prediction for 20130 is now 500 million, yes half a billion people with diabetes worldwide.

Asia and the Middle East have now emerged as the "diabetes epicentres" for the world, as a result of rapid economic development, urbanisation and nutrition transition during a relatively short period. The major burden of diabetes is now taking place in developing rather than in developed countries with 80% of cases of diabetes live in less developed countries and areas.

These facts present yet another important challenge for the future highlighting a scenario that where the largest burden of diabetes is, there may not be sufficient resources resulting in higher premature morbidity and mortality. It is predicted the costs of diabetes and its complications and associated conditions will bankrupt many nations.

SECULAR TRENDS IN THE TYPE 2 DIABETES EPIDEMIC

A dramatic demonstration of the magnitude and the rapidity of the evolution of this epidemic comes from secular data from a number of countries. For example, if Nauru was the first warning of the global epidemic, our studies in the Indian Ocean island nation of Mauritius have provided a further warning, a barometer, and also a microcosm, of the potential for the global diabetes epidemic.

Mauritius has a multi-ethnic population of 1.3 million inhabitants predominantly composed of Asian Indians (68%), Creoles (27%), and Chinese (3%). Our longitudinal study in Mauritius covering a 23 year period has demonstrated a high diabetes prevalence and incidence. Addi-

tionally, there has been a notable secular prevalence increase from 12.8% in 1987 to 23.4% in 2009 – a 100% increase.

The ethnic makeup in Mauritius reflects that of almost two thirds of the global population. On the basis of this, 1987 diabetes survey results from this small nation already allowed us to predict that with modernisation and globalisation, the impact on diabetes rates in China and India would be serious. Recent studies from these nations have confirmed that forecast.

In the People's Republic of China, from a very low prevalence of diabetes, in fact less than 1% in 1980 in Shanghai, recent studies show a ten-fold increase in prevalence in certain areas within the last 2 decades. The latest national figures from a survey between 2007 and 2008 suggest that China has overtaken India with more nearly 100 million adults having diabetes and another 148.2 million adults having pre-diabetes.

Yet another example of a dramatic secular increase in diabetes comes in a recent report from Turkey showed a 90% increase over a 12 year period.

Given these dramatic examples of increase in diabetes rates, are there any examples of a fall in diabetes prevalence in any nation? Mentioned earlier was Nauru and the high diabetes prevalence we demonstrated in 1975.

In 1922, it was discovered that Nauru contained rich phosphate deposits which were then mined for use in fertilizers. Nauru became independent in 1968 and the income from the phosphate mining resulted in the Nauruans becoming extremely wealthy. With their new-found riches came major lifestyle changes. Imported food was now abundant and could be bought from stores and instead of fishing and farming, Nauruans now developed lazy, sedentary lives and type 2 diabetes exploded.

In the last decade, with the exhaustion of the phosphate deposits, there has been a dramatic downturn in the Nauru economy and the availability of imported foods. A study in 2004 nation-wide study has confirmed a marked downward trend to a half the rate of our 1975 study. This could be attributed to the dramatic downturn in the Nauru economy over this period given that no specific prevention activities were undertaken.

In some ways, this is alike to the fall in diabetes rates that occurred in Europe during World War 2 in more disastrous circumstances.

Another example is a recent report in the British Medical Journal from Cuba. Driven by an economic crisis in the mid-1990s, rapid de-

clines in diabetes and heart disease accompanied an average population-wide weight loss of 5.5 kg. A rebound in population weight followed in 1995 which then exceeded pre-crisis levels by 2010.

EMERGENCE OF TYPE 2 DIABETES AND PRE-DIABETES IN YOUTH

The global epidemiology of type 2 diabetes is changing with onset during childhood and adolescence increasingly recognised. Type 2 diabetes was traditionally seen as a disorder of the middle-aged and elderly and almost exclusively an adult disorder. Yet times have changed and not only has the disorder become more common in younger adults, but also in adolescents and children.

This earlier age of onset of type 2 diabetes will be an important factor and indeed, a challenge, influencing the future global burden of diabetes and prevention activities. The highest prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents occurs amongst high risk ethnic groups with higher diabetes rates. These include the Indigenous population, Australians, Pacific islanders, African Americans, Americans Indians, Hispanics, and some Asian populations.

The incidence of type 2 diabetes is 6 times higher in Australian Indigenous youth than the general population. Australia's Indigenous people experience a disproportionately high rate of type 2 diabetes and the most striking feature of this epidemic is the premature age of onset. We are seeing cases of type 2 diabetes in Australian Indigenous children as young as six years of age.

The continuous increase in the prevalence of obesity in youth in Asia, such as China and India presage that more individuals will develop type 2 diabetes at younger ages if there are no effective intervention strategies to slow down the obesity epidemic.

Type 2 diabetes in a child or adolescent presents an entirely different challenge to that in adults. Its diagnosis has significant implications for the young person, their family and community. It can add considerable strain to the health system, and can negatively influence the developmental trajectory of societies' future parents, workers and leaders.

This earlier onset of type 2 diabetes presents formidable challenges for management from a number of perspectives. Firstly, a child or adolescent presenting with hyperglycaemia could have either type 1 or type 2 diabetes

so the diagnosis must be secured. Secondly, onset of type 2 diabetes in this young age group may herald many years of disease and its therapy.

It is already apparent that the drop in age of onset of type 2 diabetes and the often poor metabolic control in this younger age group will substantially influence the future burden of diabetes.

Given their younger age at onset, and therefore potential longer duration of diabetes, it is likely that the occurrence of life-long chronic complications will be higher.

The therapeutic options are limited and an accumulation of the full range of both micro- and macro-vascular complications with premature morbidity and even mortality are likely. In young adults, the costs of care and the economic impact on productivity of individuals must not be underestimated and can be a real socio-economic issue as a future challenge, particularly in developing countries.

NEWER INSIGHTS IN UNDERSTANDING RISK FACTORS: EPIGENETICS – THE DEVELOPMENTAL ORIGINS OF TYPE 2 DIABETES, AND GESTATIONAL DIABETES

Finally, I would like to address what is now a growing new perspective on the origins of this global epidemic. The importance of the genetic contribution, and it interaction with the environment, as key risk determinants of type 2 diabetes has long been accepted.

However, it is only recently, perhaps in the last decade that a new focus, that on epigenetics and early life events, has received significant attention.

Epigenetics involves alteration of genes expression without actual changes in the DNA codes. Epigenetic modifications have been defined as heritable alterations in gene expression which are not associated with changes in DNA sequence, potentially through DNA methylation and histone modifications.

It was a tragic event during the last part of the Second World War, the Dutch Winter Hunger, a famine that has provided the basis of a new perspective on the aetiology of type 2 diabetes and other chronic disorders including heart disease, hypertension and obesity.

In the winter of 1944–45, during the latter part of the war, the German authorities blocked all food supplies to the West of the Netherlands which was still under occupation. As a result, official rations fallen dras-

tically as low as 500 kcal/day and widespread starvation was seen especially in the cities of the western Netherlands.

This episode provided a "natural experiment" as the famine amongst other things affected infant size at birth, maternal blood pressure, and central nervous system development. A decline in mean birth weight of 300 g was seen among those exposed to maternal under nutrition during the third trimester of pregnancy.

The Dutch Hunger Famine birth cohort study provides a remarkable illustration linking foetal malnutrition and increased diabetes risk in human adults. Adults who had been exposed to famine during their foetal life had a worse glucose tolerance status than those not exposed.

In other famine situations of nutritional hardship such as the 1959-1961 Chinese famine, similar findings were reported. In relation to this, low birth weight has been consistently found to be associated with an increased risk of developing type 2 diabetes in adult life.

Nutritional deprivation in utero, and indeed other adverse events eg alcohol, smoking, and hyperglycaemia can influence later susceptibility to obesity, diabetes and other metabolic abnormalities as well as cardiovascular disease.

Both human epidemiological and clinical studies as well as animal experimental studies have demonstrated that early life experience involving an adverse intra-uterine setting can affect foetal development. As I mentioned earlier, this involves epigenetic mechanisms ie alteration of gene expression without actual changes in the DNA codes. These epigenetic changes can be transmitted through future generations.

Peter Gluckman has called this "mismatch". Indeed, mismatch between intrauterine and adult life environment might explain much of the contemporary diabetes epidemic in many developing countries. A modern example is Cambodia. Here, there was severe under-nutrition during the Pol Pot political upheaval some three decades ago.

Recent studies show, in the face of recent economic development and improved nutrition, the emergence of type 2 diabetes at rates comparable with developed nations such as Australia and Spain.

IMPLICATIONS FOR PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES:

Not only does the phenomenon of epigenetics has a potential role in the evolving diabetes epidemic, particularly in populations with high

risk of type 2 diabetes, gestational diabetes is becoming far commoner. Intra-uterine hyperglycaemia exposure predisposes the foetus to hyperinsulinaemia which results in excess foetal growth.

Here, resulting epigenetic changes may also play a role from abnormal glucose tolerance during pregnancy. We now know that exposure to intrauterine hyperglycaemia is an important determinant of type 2 diabetes in adolescence and young adulthood. There are both genetic susceptibility (familial) and epigenetic determinants involved, the hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia causing epigenetic changes which may be intergenerational.

This knowledge of the earlier appearance of type 2 diabetes in offspring with intrauterine exposure to hyperglycaemia and the increasing prevalence of diabetes antedating pregnancy and gestational diabetes makes it is very important for preventing the diabetes epidemic in subsequent generations. It calls for breaking a vicious cycle of "diabetes begetting diabetes".

This highlights the importance and need for effective prevention or intervention strategies not only to improve the management of glucose tolerance during pregnancy but also but to ensure excellent pre-pregnancy education and planning even in mothers not at risk of diabetes to avoid exposures, be they nutritional, smoking or alcohol related and indeed other environmental risks such as food toxins.

THE COST OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS

As a result of its rapidly increasing prevalence world-wide, and its complications, morbidity, and mortality, diabetes has an enormous economic impact. In 2010, global health expenditures attributable to diabetes were estimated to be US $376 billion, that is 12% of all global health expenditures. A recent report has shown that in the United States in 2012, the direct medical cost of diabetes was US $176 billion.

Just as the epidemiologic data discussed earlier presage a global epidemic of type 2 diabetes, these economic data foreshadow an inexorable and unsustainable increase in global health expenditures attributable to diabetes. This will impact heavily on both developed and developing nations. Cost-effective interventions to delay or prevent the development of diabetes, its complications, and comorbidities are urgently needed to stem the growing economic burden of diabetes

This growing global economic burden of diabetes underlines the importance of interventions to prevent diabetes and to delay or prevent its complications.

CONCLUSIONS

Type 2 diabetes certainly represents one of the great challenges of the 21st Century. Over the last 2 decades, is has become an increasing threat not only in developed nations but also developing nations. Not only is it a major threat to public health threat to individuals and the nation but it can have a major impact on productivity through premature morbidity and mortality.

Thus prevention of diabetes, its complications and associated disorders such as cardiovascular disease must be a vital and essential component of future public health strategies for all nations including Spain.

Honourable President and academic members of the Academy, this is a very proud moment for my family and myself. My wife Vivien and I are most grateful to you for this honour, for your gracious hospitality and your generosity.

SESIÓN NECROLÓGICA

EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. JULIÁN SANZ ESPONERA

Día 30 de abril de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. Enquique Moreno González

Académico de Número

INTERVENCIONES

— Prof. Sánchez García
— Prof. Campos Muñoz
— Prof. Reinoso Suárez
— Prof. Llombart Bosch
— Prof. Escudero Fernández

NECROLÓGICA EXCMO. SR. D. JULIÁN SANZ ESPONERA

Por el Excmo. Sr. D. Enrique Moreno González
Académico de Número

Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Sres. Miembros de la junta Directiva, Sres. Académicos Numerarios y Correspondientes, Excmas. y Dignísimas Autoridades Académica, Querida familia del Excmo. Sr. Académico Numerario Prof. Julian Sanz Esponera, Sras. y Sres.

Me cabe hoy el honor y al mismo tiempo extrema tristeza de recordar al **Profesor D. Julián Sanz Esponera**, eje y recuerdo en esta Sesión Necrológica. Su pérdida, irreparable para esta Corporación es, al mismo tiempo en el recuerdo, la piedra angular en la que se sustenta la ciencia. Su vida volcada en la docencia y en la investigación se encuentra en los conceptos de **Albert Einstein**, en las palabras dirigidas a su discípulo **Oppenheimer** "Una y cien veces debe recordar todos los días, que mi trabajo e investigaciones han sido posibles siguiendo las huellas de los que me han precedido, teniendo especial cuidado en dejar las mías, con suficiente fuerza para que faciliten el de aquellos que me acompañan y siguen en este camino"

Las dimensiones de la vida se agrandan con la llegada de la muerte, como en los versos de **Rosalía de Castro**:

Es más fuerte, si es vieja
la verde encina;
más bello parece el sol
cuando declina,
y esto se infiere
porque ama uno la vida
cuando se muere

Una sesión necrológica parece el cierre, el broche que finaliza la vida, aunque más cerca se halle de un acto de recuerdo, no de los hechos sobresaliente de ese periodo, del relato de la influencia profesional, de la espiritualidad que caracterizó a esa vida y, sin embargo, es solo una puerta de entrada en otra vida, llevado de la voluntad de los que nos recuerdan, como escribió Tomas Campbell: "Vivir en el corazón de los que dejamos detrás de nosotros, no es morir".

A pesar de todo, al agolparse los recuerdos de los años vividos en aquel Colegio de las Escuelas Pías de San Fernando, no me consuelan los conceptos aprendidos que hoy siento con la fuerza de las palabras de San Francisco de Sales: "Terrible es la muerte, pero cuan apetecible es también la vida del otro mundo, a la que Dios nos llama".

La proximidad de su casa en la Residencia de Profesores al Colegio nos hacía andar por la "acera" hablando de tantas cosas que por la edad nos eran propias. El extenso campo de fútbol de tierra nos hacía compartir un deporte que no tenía nada de estético, pero que nos mantenía en esfuerzo continuo. Nuestro deseo de jugar al tenis en el jardín de la residencia nos obligaba a gastar más tiempo en la búsqueda de las "bolas perdidas". En invierno los proyecto de esquí, referidos en el verano previo, cuajaban como los escasos copos de nieve que caían en nuestra ilusión de ascender Guarramillas para encontrar donde disfrutar en el Ventisquero de la Condesa, bajando una pendiente ahora suave, antes hostil.

DATOS PERSONALES Y FORMACIÓN:

Julián Sanz Esponera nació en Madrid, el 7 de Abril de 1938. Hijo de D. *Julián Sanz Ibáñez y Dª. Concepción Esponera Andrés*, segundo de cuatro hermanos (*Paco, Julián, Justo y Pepe*), creció en una familia de fuertes valores familiares, humanistas y científicos. Su padre, *D. Julián Sanz Ibáñez* fue catedrático de Anatomía Patológica en la Universidad Complutense de Madrid, continuador de la escuela de Cajal, fundador de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la de Citología y Académico de la Real Academia Nacional de Medicina, trasmitiendo a su hijo el compromiso por la Medicina y la Universidad. Su madre, Dª Concha, "una gran mujer detrás de un gran hombre" sería pilar fundamental de la familia y le transmitiría también lo mejor de ese carácter aragonés que compartía con su marido. Las raíces aragonesas de las que Julián Sanz Esponera siempre estuvo tan orgulloso, imprimieron su carácter y serían muy importantes a lo largo de su vida. Sin embargo, el apellido Esponera tenía en realidad origen francés, remontándose el árbol genealógico (anexo 1) hasta *Manaud d`Esponnere* nacido en el año 1519 en Meirac, Pirineos atlánticos.

Durante su infancia en el Madrid de la Posguerra y su formación escolar, primero en los Escolapios y luego en Nª Sra. del Pilar, fue un alumno brillante, con tiempo para desarrollar amistades que perdurarían durante

toda su vida. Estudió la Carrera de Medicina en la Universidad de Madrid (1955-1962), obteniendo 28 Sobresalientes con Matrícula de Honor y la calificación final de Sobresaliente con Premio Extraordinario. Fue Alumno Interno por oposición de la Cátedra de Anatomía Patológica y Ayudante de Clases Prácticas en la Facultad de Medicina. En 1964 obtuvo en dicha Universidad el Doctorado en Medicina y Cirugía con la calificación de Sobresaliente. Pudo disfrutar de las enseñanzas de los principales maestros de la época (Jiménez Díaz, Gilsanz, Martín Lagos, Lafuente Chaos, Poch Viñals, Laín Entralgo, Díaz Rubio, Orts LLorca, Botella LLusía, López-Ibor, Sánchez García, Moreno..), incluido su propio padre y vivir en primera persona aquellos años cruciales para la Universidad y el desarrollo de los grandes hospitales madrileños. Los cursos de verano de la Universidad Menéndez Pelayo en Santander, los esfuerzos del Instituto Cajal y del Instituto del Cáncer, el diseño de una nueva estructura para la Anatomía Patológica en el Hospital Clínico San Carlos o la importancia de la Real Academia Nacional de Medicina formaban parte de esa realidad. Decía de su padre *"...heredé el gusto por las cosas bien hechas desde la primera vez, por el trabajo meticuloso, constante y eficaz..."* Conoció entonces a la que sería su mujer y pilar básico para su familia y para la consecución de todos sus logros personales, Gloria Ortega, en aquella época una brillante estudiante de Historia del Arte en Madrid, de origen soriano. De nuevo los vínculos de amistad con los compañeros de esa etapa universitaria (San Román, Balibrea, Botello, Paredero, Vela, Resel.) perdurarían durante toda su vida. Fue esa etapa universitaria del Madrid de la época, de intensa actividad intelectual y compañerismo, *alternada con la no menos importante labor de consolidar una relación sentimental con Gloria, con quien compartía idealismo, sólidos valores e ilusión, motivando frecuentes viajes en Vespa a Soria desafiando las inclemencias del tiempo y las limitaciones de las infraestructuras de entonces. La boda en Diciembre de 1963 en la Iglesia de San Pedro en Sor*ia, a pesar del intenso frío, sería el punto de partida para una nueva vida y la consecución de sus grandes logros, que sin su apoyo no hubieran sido posibles.

Completó su formación los años 1963 y 1964 como "Medizinalasistent. Pathologischen" en el Institut der Pathologie de la Universidad de Bonn donde conoció la tradicional escuela alemana de Patología y su rigor metodológico, trabajando directamente bajo la tutoría de un gran maestro, el *Prof. Dr. Herwig Hamperl*. Un ejemplo de la importancia de sus aportaciones en aquella época fue la descripción del carcinoma "in situ" del cuello uterino por primera vez.

En 1964 obtuvo una beca de la Organización Mundial de la Salud para realizar un "fellowship" durante cuatro meses en el Chester Beaty de Londres. En 1970 completaría de nuevo su formación mediante una beca de la Unión Internacional contra el Cáncer para permanecer dos meses en el Memorial Hospital for cancer and allied Diseases, New York (USA), donde conocería la pujanza de la Patología norteamericana y algunos de sus grandes maestros como *Fred W Stewart o Andy Huvos*. Durante esa época fue también Colaborador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Ramón y Cajal. Tuvo ahí oportunidad de conocer y trabajar con uno de los discípulos más brillantes de Santiago Ramón y Cajal, *D. Fernando de Castro*, que describía al joven Prof. Sanz Esponera con las siguientes palabras: *"…tiene uno de los expedientes universitarios de medicina má brillantes de los últimos años. Fue acreedor de la máxima puntuación por: 1º) ha demostrado un interés máximo por las distintas materias y por la demostración de sus grandes conocimientos teóricos y prácticos. 2º) El gozar de cualidades intelectuales que sobrepasn el nivel medio, bueno, estudiantil. 3º) Haber demostrado que puede desarrollar una capacidad de trabajo que supera a lo que se exige en la Facultad. 4º) No contiene en su expediente académico ninguna nota desfavorable, antes por el contrario, siempre ha observado una gran moralidad, cordial relación y respeto con los profesores y el ser un buen camarada con sus compañeros, dentro y fuera de la Facultad. 5º) Es un joven deseoso siempre de poder ampliar estudios con los conocimientos más modernos…"*

Conoció también en el Insituto Cajal y en la Catédra de Otorrinolaringología del Prof. Poch Viñals, a otro eminente patólogo de origen aragonés, Antonio Cardesa, con el que ya le uniría una fuerte amistad.

ACTIVIDAD ASISTENCIAL:

Se incorporó en 1964 como Profesor Adjunto, primero interino y luego por oposición, a la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, Universidad de Madrid, bajo la dirección del Dr. D. Agustín Bullón, que sustituyó en 1964 al fallecido Julián Sanz Ibáñez, incorporándose al Hospital Clínico San Carlos. Comenzaría allí una intensa actividad asistencial, engarzada siempre con la actividad docente e investigadora, en el Servicio que acababa de crearse en el edificio actual, con otros jóvenes patólogos como Santiago Ramón y Cajal Junquera, Angel Valle, Julia Blanco, Jaime Merchán o Armando Martínez. Durante esa

época fue también Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Oncología, Cuerpo de Médicos Especialistas de Sanidad Nacional, ubicado en un edificio anexo al Hospital Clínico.

En 1972 obtuvo la plaza de Catedrático de Histología y Anatomía Patológica, Facultad de Medicina de la Laguna y el puesto de Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General y Clínico de la Laguna, Tenerife, iniciando así una nueva etapa. En ella trató de aplicar el diseño de Servicio moderno de Anatomía Patológica que había conocido en el Hospital Clínico San Carlos, aplicado a nuevas circunstancias, partiendo del diseño realizado por parte de Julián Sanz Ibáñez y el Dr. Martín Lagos (director del Hospital Clínico San Carlos a principios de los años 60) años antes. La necesidad de subespecialistas, así como la necesidad de ir incorporando los nuevos conocimientos y avances técnicos (microscopía electrónica, nuevas técnicas de histoquímica y posteriormente la inmunohistoquímica) eran entonces los principales retos. Además, existía un problema adicional ya que durante algunos años se había producido una dispersión de patólogos y laboratorios de Anatomía Patológica que se crearon asociados a otros Servicios asistenciales. Todo ello suponía un reto organizativo que afrontó siempre con estrictos criterios científicos, de calidad y eficacia. Contó para ello con la colaboración de brillantes patólogos como por ejemplo Antonio Martín Herrera, catedrático de Anatomía Patológica con posterioridad, o de otras especialidades como Manolo Bueno, catedrático de Pediatría y Presidente de la Real Academia de Medicina de Aragón, Antonio Seva, Javier Paraché, Vicente Pedraza o José Bueno, que aunaron tesón y esfuerzo para poner en marcha un Hospital y una Facultad de Medicina, como veremos posteriormente, con conceptos pioneros y modernos, esfuerzos que compartirían años después con él también en Zaragoza.

En 1975, pasó a ocupar por traslado el puesto de Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, sin duda sus raíces aragonesas influyeron para que asumiera esta nueva responsabilidad. Con la colaboración de nuevo de una plantilla de jóvenes patólogos, logro crear un Servicio eficaz, con vocación docente e investigadora, reforzado en su importancia y coordinación con los otros Servicios Hospitalarios (Vicente Calatayud, Manolo Bueno...), asumiendo de nuevo el Dr. Sanz Esponera responsabilidades organizativas como Presidente de la Junta de Gobierno del Hospital y desarrollando y colaborando con gran generosidad en la organización de sesiones clínicas generales o en otros Servicios. Adquirió de nuevo esas responsabilidades

en un momento difícil, el arranque del nuevo Hospital que ya no estaría en la Plaza del Paraiso.

En 1983, una vez consolidado el Servicio del Hospital Clínico de Zaragoza con una escuela de patólogos (ver anexo) que desempeñarían en años venideros importantes funciones asistenciales y docentes, asumió el último reto pendiente, regresar al Hospital en el que se había formado, el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, como Jefe de Servicio de Anatomía Patológica tras la jubilación de D. Agustín Bullón Ramírez. Durante los casi 30 años que desempeñó la función de Jefe de Servicio del Hospital Clínico San Carlos, completaría la modernización de la Anatomía Patológica, finalizando el desarrollo de las técnicas auxiliares con el desarrollo de la microscopía electrónica e inmunohistoquímica, y la creación de un Laboratorio de Patología Molecular en 1996. De nuevo sería importante la colaboración, ilusión y esfuerzos compartidos con otros jefes de Servicio del Hospital (Poch Broto, Casado, Escudero, Durán, Balibrea, Torres, Represa, Espinós, Manuel y Eduardo Díaz Rubio, Represa, Fernández-Cruz, Serrano Ríos, García Sanchez, Gómez de la Concha, Carrereas...) y su disponibilidad para asumir labores organizativas, siendo Director Médico del Hospital por Concurso Nacional entre los años 1985-1990. De este período fueron para él especialmente relevantes el inicio de las obras de la primera fase del plan director del Hospital o la celebración del segundo centenario del Hospital Clínico San Carlos (1787-1987) en un acto presidido por su Majestad el Rey. En su despacho, junto al microscopio y los libros siempre abiertos, había un retrato firmado por D. Santiago Ramón y Cajal que decía "*...se ha escrito tantas veces que el problema de España es un problema de cultura. Urge en efecto si queremos incorporarnos a los pueblos civilizados, cultivar intensamente los yermos de nuestra tierra y de nuestro cerebro, salvando todos los ríos que se pierden en el mar y todos los talentos que se pierden en la ignorancia…*"(1922). El trabajo duro, durante muchos años diagnosticó personalmente las biopsias pares, y el estudio constante eran su ejemplo, el respeto y la motivación a todo el personal del servicio, su virtud. Relatan sus discípulos que siempre había que buscar y encontrar los libros de consulta abiertos en la mesa de su despacho.

Su última contribución al desarrollo asistencial de la Anatomía Patológica fue facilitar y potenciar la incorporación progresiva de todas aquellas técnicas de Patología Molecular que fueran herramientas diagnósticas eficaces o nuevas dianas terapéuticas. Fue un Servicio pionero en ello, ya desde que se creó el laboratorio en 1996 se incorporaron las

primeras técnicas (reordenamientos de inmunoglobulinas y pérdidas de heterocigosidad), con un crecimiento exponencial hasta nuestros días, incorporadas a su cartera de Servicios y con un papel de liderazgo de cara a la formación de otros patólogos y la participación en la elaboración de guías de consenso nacionales y europeas (Ej: mutaciones de EGFR en cáncer de pulmón).

ACTIVIDAD ACADÉMICA:

La importancia de la Universidad en su entorno familiar, las enseñanzas de los grandes maestros de la Universidad de Madrid y del Instituto de Patología de la Universidad de Bonn o el Hospital Memorial de Nueva York y la influencia de Cajal y Fernando de Castro, hicieron que sin duda la vocación docente y universitaria fuera una prioridad en su carrera.

En su primera gran responsabilidad académica como Catedrático de Histología y Anatomía Patológica de la Universidad de la Laguna en Tenerife tuvo el privilegio de iniciar la andadura de La Facultad de Ciencias de la Salud (en la que se incluían Medicina y Enfermería) de dicha Universidad, compartiendo aquel impulso inicial de un proyecto de Facultad moderna, con un grupo de brillantes médicos como Manolo Bueno (imagen), catedrático de Pediatría y Presidente de la Real Academia de Medicina de Aragón, que recuerda la gran ilusión y esfuerzo de las interminables jornadas en las que desarrollaron dicho proyecto, asumiendo Julián un liderazgo en esa iniciativa, siendo durante dos años Decano de Medicina de esa Universidad hasta su traslado a la Universidad de Zaragoza. También eran frecuentes las visitas a Las Palmas de Gran canaria para desarrollar allí la Medicina, asesorando al Colegio de Medicina. La escuela de profesores y futuros catedráticos que surgió de allí, continuaría ese desarrollo en los años siguientes.

Se trasladó por tanto D. Julián a Zaragoza con toda su familia en 1974, como catedrático de Anatomía Patológica e Histología, renovando los proyectos académicos iniciados en Tenerife y asumiendo de nuevo importantes cargos académicos, en 1976 como Vicedecano de la Facultad de Medicina y en 1979 como Vice-Rector de Ordenación Académica de la Universidad de Zaragoza. El Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad de Zaragoza adquirió un nuevo impulso y dimensión científica, que comenzó dirigiendo la tesis doctoral a muchos de los patólogos del Servicio y también adquirió relevancia con una nueva orga-

nización y con la celebración de importantes acontecimientos científicos como el primer Congreso de la Sociedad Española de Histología en 1979 o el X Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica celebrado en Jaca en 1981, ambos bajo la presidencia de D. Julián Sanz Esponera. *"Estamos actualizando a las técnicas modernas todo cuanto Cajal descubrió hace 100 años",* escribía Julián Sanz Esponera en el Heraldo de Aragón. La presencia de importantes figuras como la Dra. Polak del Hammersmith de Londres o el Dr. Taxi, catedrático de Paris contribuyeron al éxito del Congreso. Además, la Dra Julia Margaret Polak, pionera en Londres junto a Pearse en histoquímica y el concepto de sistema neuroendocrino difuso, con la que había iniciado una colaboración y una importante relación académica que culminaría años más tarde cuando la apadrinó en su investidura como Dra. Honoris causa por la Universidad Complutense de Madrid. La organización de actos conmemorativos del Congreso en Petilla de Aragón, lugar de nacimiento de D. Santiago, fue un acto especialmente emotivo.

En 1983 se trasladaría a Madrid como Catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Desde 1989 ejerció la función de Director del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina y entre 1993 y 1997 fue Representante de los Directores de Departamento de Ciencias de la Salud en Junta de Gobierno. Continuaría allí el proceso de modernización de la Docencia con la creación de nuevas asignaturas y un contenido cada vez más práctico, con proyectos de innovación educativa y finalmente dirigiendo la adaptación al Espacio Europeo de educación Superior (Plan Bolonia).

La formación continuada de los médicos especialistas en Anatomía Patológica fue una "obsesión" a lo largo de su vida, como lo era en su actividad diaria, encontrando siempre tiempo para leer y actualizarse con los conocimientos más recientes. Además de la organización de Congresos y de la dirección de diversos cursos y asignaturas de grado y postgrado, esta inquietud dio lugar a la creación en el año 2005 de los cursos internacionales de Actualización en Patología ("Update in Surgical Pathology) que se han celebrado anualmente desde entonces gracias a la participación de la Fundación Mutua Madrileña. En estos curso se han revisado cada año las áreas de la patología que presentaban las novedades más importantes, con presencia de los maestros internacionales más importantes: Juan Rosai, Manuel Sobrinho Simoes, Derryl Carter, Marku Miettinen, María Merino, Jonathan Epstein, Jean Michel Coindre, Keith

Kerr, Victor Reuter, Paolo dei Tois, Fatima Carneiro, Rodolfo Montironi, Arzu Ensari y un largo etcétera de patólogos internacionales y evidentemente los más prestigiosos patólogos nacionales. Estos cursos se han convertido en la máxima referencia por calidad y asistencia de público en la formación continuada de los patólogos.

EL SILLÓN 40 DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Sin desmerecer la importancia de las actividades académicas reseñadas hasta ahora, fue para Julián Sanz Esponera un compromiso y una motivación muy especial el ingreso y la activa participación en las actividades de su muy querida Real Academia Nacional de Medicinal. Ya en el año 1979 ingresó como Académico Corresponsal de la Real Academia de Medicina del Distrito de Zaragoza. En 1989, ingresaría como Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina, ocupando el sillón nº 40. La historia del Sillón ocupado por los Excmos Sres. Académicos D. Rafael Cervera y Royo, D. Fernández Chacón, D.Jorge Francisco Tello Muñoz, D. Julián Sanz Ibáñez, D. Fernando de Castro o D. Agustín Bullón Ramírez. Su discurso de ingreso fue "La participación del sistema neuroendocrino difuso en los mecanismos fisiopatológicos del tracto gastrointestinal", leído el 28 de Noviembre de 1989 y contestado por el Excmo. Sr. D. Pedro Sánchez García. Prescribieron su presentación D. Francisco Orts LLorca, Juan Domingo Espinós y D. Pedro Sánchez García. Fueron testigos de excepción su familia, su madre Dª. Concepción que 30 años antes asistiera al ingreso de su marido, Julián Sanz Ibáñez y su esposa, Gloria Ortega, apoyo fundamental en todos los éxitos conseguidos. Sin duda su actividad en la RANM, con maestros, amigos y compañeros de ilusión y esfuerzo por mejorar la Medicina, fue su mayor motivo de orgullo y satisfacción durante su vida. Ocupó diversos cargos como Presidente de la Sección de Fundamentales o Secretario de Actas, participó en innumerables comisiones y grupos de trabajo y en el desarrollo del Diccionario de términos médicos.

ACTIVIDAD INVESTIGADORA:

Su actividad científica se inició tan pronto como acabó la etapa formativa en el Hospital Clínico San Carlos, el Instituto del Cáncer y

el Instituto Cajal. Pero pronto centraría su investigación en dos líneas de investigación fundamentales: las aportaciones de la microscopía electrónica, que daba entonces sus primeros pasos, y el sistema neuroendocrino difuso. Está última sería la línea en la que realizaría sus aportaciones más importantes, colaborando en su etapa de Zaragoza entre otros con los Dres. Morales, Pérez Castejón, Pilar Garín (discípula que continuaría su colaboración tras su incorporación al Hospital Memorial de Nueva York) y la ya mencionada Dra. Polak (en la imagen investida Dra. Honoris causa por la Universidad Complutense), lo que daría lugar a numerosas ponencias y artículos nacionales e internacionales. Esta línea de investigación finalizaría años más tarde ya en Madrid, a finales de los años 80 con modelos experimentales de diabetes inducida con estreptozotocina en los que realizó importantes aportaciones como la identificación en este modelo animal de diabetes de modificaciones en la distribución de células G en estómago. También daría lugar a la elaboración de varios libros y capítulos de libro y con el discurso de ingreso en la RANM. En la década de los noventa iniciaría nuevas líneas de investigación. Sus relaciones con la Dra. Merino, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del "National Cancer Institutes" en Bethesda, EEUU, inició una larga etapa de colaboración con dicha institución y el cambio a nuevas líneas de investigación empleando técnicas de Patología Molecular. Asesoró a su hijo, Julián Sanz Ortega, por aquel entonces residente de su Servicio, a realizar una larga estancia postdoctoral de dos años en el Servicio de Anatomía Patológica de la Dra. Merino del NIH y el Laboratorio del Dr. Mark Sobel, aprendiendo los principios básicos y la tecnología para montar un Laboratorio de Patología Molecular a su regreso al Hospital Clínico San Carlos. En él se prolongaría la colaboración con el NIH, desarrollando una primera línea de investigación propia y novedosa sobre "alteraciones moleculares en lesiones preneoplásicas", financiada por varios proyectos de la Asociación Española Contra el Cáncer y del Fondo de Investigaciones Sanitarias. En ella se identificaría la existencia de alteraciones genotípicas en genes supresores de tumores en lesiones preneoplásicas de distintas localizaciones: gástricas, esófago de Barrett, piel (nevus de Spitz) o cáncer de pulmón. La inactivación de los principales genes supresores de tumores ocurría frecuentemente por un doble impacto (hipótesis de Knudson) que frecuentemente incluía una deleción alélica antes de que hubiera incluso ningún cambio morfológico, lo cual podría tener importantes implicaciones en el diagnóstico precoz. Recientemente, su hijo ha tenido oportunidad de comprobar la

vigencia de esos hallazgos, como por ejemplo la identificación de deleciones en células normales de la boca de pacientes que desarrollaron cáncer de pulmón, destacada como una de las principales aportaciones en una conferencia de diagnóstico precoz del Congreso ESMO celebrado en Ginebra en el año 2012. La creación del Laboratorio de Patología Molecular supuso un salto cualitativo para la investigación del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico que permitía analizar en los principales problemas clínicos en muestras oncológicas mediante una combinación de técnicas de inmunohistoquímica, citometría de flujo, genómica, hibridación "in situ", proteómica o estudio de perfiles de expresión de ARN mensajero. Posteriormente, se creó una nueva línea de investigación para identificar nuevos biomarcadores que permitieran adoptar la mejor decisión terapéutica en cáncer, como por ejemplo: biomarcadores de recurrencia en meningiomas grado I y II; en cáncer de pulmón o cáncer de colon en estadios iniciales; nuevos biomarcadores de invasión muscular en cáncer de vejiga o de malignidad en Tumores del Estroma gastrointestinal. Un resumen de los principales Biomarcadores de progresión o respuesta terapéutica está en el ANEXO. Destaca entre ellos la firma génica, un perfil de expresión basado en la combinación de 50 genes, que clasifica el cáncer de pulmón operado con intención curativa en un grupo que tiene una probabilidad de recidivar tras la cirugía inferior al 20% y que serían candidatos para evitar en ellos la toxicidad de la quimioterapia adyuvante y otro con más del 50% de probabilidades de recurrir. Este hallazgo ha dado lugar a dos solicitudes de patentes y ha despertado el máximo interés en la sección de pulmón de la ESMO (cuando fue presentado en el Congreso de Ginebra, 2012) y en la USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) en Baltimore, 2013. El equipo de trabajo creado a lo largo de los años continúa en la actualidades estos trabajos con importantes trabajos que han dado lugar a numerosas presentaciones orales los principales Congresos internacionales y publicaciones internacionales en las principales revistas de Patología (Journal of Pathology, Cancer Research, Cancer, JNCI, Clinical Cancer Research, European J Cancer).

El último hito para la creación de una infraestructura de investigación moderna y eficaz fue la creación del Banco de Tumores del Hospital Clínico San Carlos. Para ello, firmó en el año 2000 un convenio de colaboración con el CNIO (Centro Nacional de Investigaciones en Oncología) por el que se puso en marcha esta infraestructura con las mejores condiciones de calidad, con un equipo de personas que se iría incrementando

en los años sucesivos, de nuevo bajo la dirección de Julián Sanz Ortega. El Banco de Tumores se transformaría en Biobanco central del Hospital en el año 2009, ampliándose a un proyecto que incluía ya todos los tipos de muestras biológicas de los distintos Servicios del Hospital (sangre, líneas celulares, células madre...) y que fue seleccionado para formar parte de la red de biobancos del Instituto de Salud Carlos III y que hoy es una estructura transversal fundamental del Nuevo Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos.

Vemos por tanto que la investigación se articuló y modernizó en todos aquellos Servicios por los que pasó D. Julián Sanz Esponera, dotando de infraestructuras y creando escuelas y líneas de investigación cuya productividad se incrementaría de manera natural en años venideros.

OTROS CARGOS Y MÉRITOS:

Numerosos reconocimientos y méritos reconocen la trayectoria de D. Julián Sanz Esponera. En 1974 recibió la Encomienda con Placa de la Orden de Alfonso X el Sabio. Fue seleccionado para formar parte de numerosas asociaciones e instituciones oficiales, como miembro del Comité Técnico de la Asociación Española de Lucha contra el Cáncer (1982) o Miembro del Jurado de Selección de ayudas del Programa de Promoción de la Investigación biomédica y Ciencias de la Salud del Ministerio de Sanidad y consumo (2000). Como miembro del Consejo Rector de la Fundación de Investigación Mutua Madrileña desde su creación en el año 2003, realizó una importante labor de apoyo a la investigación y a la divulgación científica.

Ha sido elegido Colegiado de Honor del Ilustre Colegio de Médicos. Las Palmas y ha recibido Medalla de la Universidad Complutense de Madrid por los servicios prestados.

El legado de Julián Sanz Esponera continúa, tanto en las líneas de investigación por él iniciadas, como en la actividad docente y de formación continuada tan importante para la Anatomía Patológica, como a través de la influencia que su ejemplo y valores han transmitido a los que han tenido la oportunidad de conocerle y trabajar con él para tratar de mejorar. Continúa en su mujer, Gloria Ortega, y en sus hijos, dos de ellos médicos, Julián Sanz Ortega como patólogo y Gonzalo Sanz Ortega, cirujano, así como en sus hijos Alfonso y Fernando...

ANEXO I: PUESTOS ACADÉMICOS

- 1963-64 Medizinalasistent. Pathologischen Institut der Universitat. Bonn.
- 1964 Fellowship de la Organización Mundial de la Salud para realizar estudios durante cuatro meses en el Chester Beaty de Londres.
- 1964 – 67 Profesor Adjunto Interino de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Madrid.
- 1970 Fellowship de la Union Internacional contra el Cáncer (UICC). Para permanecer dos meses en el Memorial Hospital for cancer an allied Diseases como Observer. New York (USA).
- 1971 Colaborador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto Ramón y Cajal.
- 1967-72 Profesor Adjunto por Oposición. Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Madrid.
- 1972- 75 Catedrático de Histología y Anatomía Patológica. Facultad de Medicina de la Laguna. Tenerife. Dedicación Exclusiva.
- 1975 Catedrático de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Zaragoza. Dedicación Exclusiva.
- 1982 Catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Madrid (Complutense).

Cargos Académicos

- 1973 Vicedecano de la Facultad de Medicina de la Laguna.
- 1973 – 75 Decano de la Facultad de Medicina de la Laguna.
- 1976 Vicedecano de la Facultad de Medicina de Zaragoza.
- 1979 Vice-Rector de Ordenación Académica de la Universidad de Zaragoza
- 1985 Director Médico por Concurso Nacional. Hospital Clínico San Carlos.
- 1989 Director del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
- 1993-97 Representante de los Directores de Departamento de Ciencias de la Salud en Junta de Gobierno.
- 1998 Director del Departamento de Anatomía Patológica.

ANEXO II: PUESTOS ASISTENCIALES

- 1969 – 72 Jefe de Sección del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de Madrid.
- 1970 Observer durante dos meses en el Memorial Hospital for Cancer. New York.
- 1969 – 72 Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Oncología. Cuerpo de Médicos Especialistas de Sanidad Nacional

Por Oposición

- 1972 – 75 Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General y Clínico de la Laguna. Tenerife.
- 1975 Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Zaragoza.
- 1979 Presidente de la Junta de Gobierno del Hospital Clínico. Zaragoza.
- 1983 Jefe de Servicio de Anatomía Patológica . Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

Otros Cargos

- Encomienda con Placa de la Orden de Alfonso X el Sabio. 1974.
- Académico Corresponsal de la Real Academia de Medicina del Distrito de Zaragoza. 1979.
- Presidente del Comité Organizador del X Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Jaca. 1981.
- Miembro del Comité Técnico de la Asociación Española de Lucha contra el Cáncer. 1982.
- Presidente del Comité Organizador del I Congreso de la Sociedad Española de Histología. Zaragoza. 1979.
- Colegiado de Honor del Ilustre Colegio de Médicos. Las Palmas.
- Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina.
- InterAmerican Medical and Healthy Asociation. Fellow Member. 1992.

Medalla de la Universidad Complutense de Madrid por los servicios prestados

- Miembro del Jurado de Selección de ayudas del Programa de Promoción de la Investigación biomédica y Ciencias de la Salud del Ministerio de Sanidad y cónsumo. Año 2000.
- Real Academia Nacional de Medicina. Lectura del Discurso en la Sesión inaugural del Curso 2002 con el título "De la Patología Celular a la Molecular. El desafio de la Anatomía Patológica en el siglo XXI".
- Miembro del Consejo Rector de la Fundación de Investigación Mutua Madrileña desde su creación. Año 2003
- Ponente en el Congreso Cajal organizado por el Gobierno de Aragón. 1, 2 y 3 de Octubre del 2003.
- Organizador de I Simposio Internacional "Current applications of Molecular Pathology: Diagnosis and implications for Therapy in Tissue samples. Madrid. 2005. (Reconocido con 1'6 créditos y con 180 participantes.
- Reconocimiento de seis quinquenios de Actividad Docente y de cinco de Actividad Investigadora.

ANEXO III: PROFESORES FORMADOS EN DEPARTAMENTOS UNIVERSITARIOS QUE HA DIRIGIDO:

Catedráticos:

- Prof. D. JOSE LUIS GARCIA MIRANDA
Catedrático de Biología de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.
- Prof. D. ANTONIO MARTÍN HERRERA
Catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.
- Prof. D. JAVIER ORTEGO RETANA
Catedrático de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
- Profª. Dña. CARMEN PEREZ CASTEJÓN
Catedrática de Histología. Universidad de Zaragoza.
- Profª Dña. MARIA BLANCA CONDE GUERRE
Catedrática de Biología Celular. Universidad de Zaragoza.
- Prof. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGUERAS
Catedrático Univ.Autónoma de Barcelona
Académico correspondiente RANM.
- Prof. ARMANDO MARTÍNEZ MARTÍNEZ.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Profesores Titulares:

- Prof. D. JOSE MORALES ASIN
Facultad de Medicinas de la Universidad de Zaragoza.
- Prof. D. ALFONSO ARRAIZA GOICOECHEA
Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
- Prof. D. JESÚS LÁZARO PEREZ
Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
- Profª. Dña. PILAR MARIN CHESA.
Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
- Profª Dña. VIRGINIA COMEZ ARACIL
Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
- Profª. Dña. MARIA JOSÉ MORANDEIRA GARCIA
Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
- Prof. D. MANUEL MORO GARCÍA
Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
- Prof. IGNACIO ISPIZUA
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

- Profª Dña.CARMEN MARTIN RODILLA
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.
- Profª Dña. JULIA BLANCO FONZALEZ
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.
- Prof. JULIAN SANZ ORTEGA
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.
Académico correspondiente RANM.

ANEXO IV: PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN PÚBLICOS O PRIVADOS FINANCIADOS EN LOS 10 ÚLTIMOS AÑOS.

TÍTULO DEL PROYECTO	INVEST. RESPONS.	CUANTÍA SUBVENCIÓ	ENTIDAD FINANC. Y REF. PROYECTO	PERODO DE VIGENCIA
Modificaciones del sistema neuroendocrino difuso en las gastritis crónica y cancer gástrico	Julián Sanz Esponera	4.500.000 Pts	FIS 86/1025	1987-1990
Estudio de los genes PRAD/Ciclina D1 y APC en cáncer de pulmón	Julián Sanz Esponera	7.000.000 Pts	Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer	1997-1999
Esófago de Barrett: determinación de alteraciones moleculares como factores de predictivos de la transf maligna	Julian Sanz Esponera	17.000 €	FIS 98/734	1999-2001
Estudio mediante tissue arrys de marcadores de riesgo de metástasis en cáncer de colon T2 N0	Julian Sanz Esponera	20.000 €	FIS 02/1102	2003-2005
Estudio inmunohistoquímico mediante Tissue-arrays y Caracterización molecular de mutaciones de C-kit y PDGFA en los tumores del estroma gástrico-intestinal.	Julian Sanz Esponera	99.226 €	Fundación Médica Mutua Madrileña	2005-2008

ANEXO V: COMUNICACIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS A CONGRESOS

- GARCIA PARTIDA, P. y SANZ ESPONERA, J.
"Electron microscopic findings in acute aviaz lymphomatosis".
XVII. World Congress of Veterinary. Paris 1967.
- SANZ ESPONERA, J.
"Ultraestructura de las lesiones en el intestino de los alcohólicos".
III Congreso Nacc. Anatomía Patológica. Pamplona 1967.
- SANZ ESPONERA, J.
"Biology and ultrastructure on Bittner Tumor".
II International Symposium of cancer profilaxis. Roma 1968.
- SANZ ESPONERA, J.
"Ultraestructural studies in alcoholic chronic hepatitis".
II Congreso Lusoñol de Medicina Laboratorial. Lisboa 1968.
- SANZ ESPONERA, J., CARDA APARICI, P. y GARCIA PARTIDA, P.
"Morphogenesis of the virus particles in the lactatins mammary glad of the C3H/he mice".
III International Symposium on Biological Control of Tumours. Madrid 1969.
- SANZ ESPONERA, J.
"Estudio ultraestructural de un leiomioma de intestino".
V Congreso Nal. Anat. Patol. Barcelona 1971.
- SANZ ESPONERA J. y MERCHAN CIFUENTES, J.
"Modelos experimentales de enfermedad desmielinizante: Encefalomielitis alérgica experimental".
V Congreso Nal. Anat. Patol. Barcelona 1971.
- SANZ ESPONERA, J.
"The histopathology and degree of malignancy in invasive carcinoma of the Vulva".
I International symposium of vulvar cancer. Madrid, 1971.
- ORTIZ GONZALEZ, J.M., BAENA, L. y SANZ ESPONERA, J.
"Neurological cervical and spinal alterations in patients locally radiated for malignant tumours".
V International Congress of Neurological Surgery. Tokio 1973.
- BUENO, M., DELGADO A. y SANZ ESPONERA, J.
"Axopatías y displasias óseas".
Ponencia Oficial. XIV Congreso Español de Pediatría. Barcelona 1975.
- SANZ ESPONERA, J., LÁZARO PEREZ, J., ARRAIZA, A. y CASTIELLA, T.
"Leucodistrofia sudanófila".
VIII Congreso Nal. Anat. Patol. Tenerife, 38 1977.
- SANZ ESPONERA, J., ARRAIZA, A., LÁZARO, J. y ORTEGO, J.
"Linfoma angioinmunoblástico".
VIII Congreso Nal. Anat. Patol. Tenerife, 36 1977.
- SANZ ESPONERA, J., RUBIO NACHER, M. y MORALES, J.M.
"Hiperplasia nodular gigantes del tipo de células plasmáticas".
VIII Congreso Nal. Anat. Patol. Tenerife 37. 1977.

- SANZ ESPONERA, J., MORALES, J.M. y GARIN CHESA, P.
"Estudio microscópico y ultraestructural de un tumor proliferante de Brenner".
VIII Congreso Nac. Anat. Patol. Tenerife 49. 1977.
- ABASCAL, M. DOMINGUEZ, M. ARRAIZ, A. y SANZ ESPONERA, J.
"La influencia del factor hormonal en el adenocarcinoma de mama implantado en la ratona C3h/he".
VIII Congreso Nac. Anat. Patol. Tenerife 41. 1977.
- SANZ ESPONERA, J.
"Tumores bioquimicamente activos"
XXVI Congreso Nac. Asoc. Esp. Biopatologia Clínica. Oviedo. 1977 (Symposio V).
- SANZ ESPONERA, J., PEREZ CASTEJON, C., VERA GIL, A. y MORALES ASIN, J.M.
"Modificaciones a nivel de páncreas, hígado y riñón en animales tratados con aloxana".
X Congreso Soc. Anat. Esp. Zaragoza 100. 1978.
- DOMINGUEZ ARRANZ, M., ABASCAL AGORRETA, M. y SANZ ESPONERA, J.
"Síntesis y maduración de la molécula de insulina: Evidencia de la existencia de una fase intermedia en las células B de los islotes de las ratas preñadas".
I Congreso Nac. de Histología. Zaragoza. 1979.
- DOMINGUEZ ARRANZ, M., ABASCAL AGORRETA, M. y SANZ ESPONERA, J.
"Modificaciones sufridas por la célula B del islote de Langerhans durante el embarazo".
I Congreso Nac. de Histología. Zaragoza. 1979.
- LÁZARO PEREZ, J., SANZ ESPONERA, J., RUBIO NACHER, M.
"Experimental tumours in rats bladeders. A comparative study with humans".
VII European Congress of Pathology. Valencia. 1979.
- SANZ ESPONERA J., CASTIELLA MURUZABAL, T., LAZARO PEREZ, J.
"Experimental caracinogenesis Hepatomas, a comparative study with human tumours".
VII European Cong. of Pathology. Valencia. 1979.
- SANZ ESPONERA, J.
"La anatomía patológica en las especialidades oncológicas".
II Cong., Nac. Soc. Esp. Oncología. Madrid. 1979.
- SANZ ESPONERA, J.
"Nuevo conocimientos histopatológicos sobre los cánceres cutáneos epiteliales".
VIII Reunión Nac. Soc. Esp. Oncol. Zaragoza. 1980.
- SANZ ESPONERA, J.
"Somatostastin a brain Gut peptide. Ontogénesis and evolution of the pancretatic D cells".
I-Erwin Riesch Symposium on cerebral Microcirculation and metabolism. Berlin. 1980.
- GARIN CHESA, P., PEREZ CASTEJON, C., SANZ ESPONERA, J.
"Soft tissue tumor in infancy".
II Deutsch-Spanischen Pathologentreffen. Kiel. 1981.

- GARIN CHESA, P., SANZ ESPONERA J., POLAK, J.
"Estudio microscópico, inmunocitoquímico y ultraestructural del desarrollo y evolución del páncreas endocrino humano".
X Cong. Nac. Soc. Esp. Anat. Patol. Jaca. 1981.
- GARIN CHESA, P., SANZ ESPONERA, J.
"Patología del sistema neuroendocrino periférico".
X Cong. Nac. Soc. Esp. Anat. Patol. Jaca. 1981.
- MOROS GARCIA, M., MARTINEZ TELLO, D., SANZ ESPONERA, J.
"Lesiones precoces de la microangiopatía renal en la diabete mellitus experimental".
X Cong. Nac. Soc. Esp. Patol. Jaca. 1981.
- LÁZARO PEREZ, J., PALANCA, D., GARIN CHESA, P., SANZ ESPONERA, J.
"Degeneración endotelial en aorta de rata post-anastomosis microvascular. Estudio de microscopia electrónica de barrido".
II Cong. Nac. Histología. Valladolid. 1981.
- GARIN CHESA, P., ARANZA, M.J., SANZ ESPONERA, J.
"Localización y distribución del sistema nervioso autónomo en el hígado de los mamíferos. Estudio histoquímico, inmnocitoquímico y ultraestructural".
II Cong. Nac. Histología. Valladolid. 1981.
- GARIN CHESA, P., ARANZA, M.J., PARRA GERONA, P., SANZ ESPONERA, J.
"The autonomic inervation of mammalian liver".
Interational Symposium on Brain. Gat. Axis. Florencia 1981.
- SANZ ESPONERA J.
" Idiopathic congestive cardiomyopathy. Electron microscopic study".
VIII European Congress of Pathology. Helsinki. 1981
- CONDE GUERRI, B., SINUES PORTA, E.C., SANZ ESPONERA J.
"Caracterización inmucitoquímica de céluals nerviosas cultivadas sobre monocapa de mioblastos".
I Congreso Ibero-Americano de Histoquímica y citoquímica. Madrid.1982.
- LÁZARO PEREZ, J., SANZ ESPONERA J.
"Ultraestructura del testículo post-puberal en el síndrome de Klinefelter".
I Reunión Nac. Andrología. Sevilla. 1982.
- CONDE GUERRI, B., SINUES PORTA, E., SANZ ESPONERA, J.
"Morphological characterization of spinal cord, muscle cell culture and spinal cord muscle cell co-cultures".
I Symposium "Cajal" Horizonts in Neuroscience. Valencia. 1982.
- ORTEGO F, RETANA, J., LANAS, A., PARRA P., BAJADOR, E., SANZ ESPONERA, J.
"Aproximación al aislamiento de un nuevo factorhomornal implicado en la patogenia del ulcus duodenal".
XI Cong. Nac. Anat. Patol. Oviedo, 1983-
- LAZARO PEREZ, J., SANZ ESPONERA, J.
"Hiperplasia atípicas de células de Leydig en síndrome de klinefelter. Análisis comparativo".
IX Cong,. Nac. Anat. Patol. Oviedo, 1983.

- ORTEGO F., RETANA, J., SANZ ESPONERA, J., PARRA GERONA,P.
"Precancerous lesions (epithelial dysplasia, Carcinoma "in situ") and Carcinoma of the Gallabladder".
XIth European Cong. of Pathology. Hamburgo R.F.A. 1983.
- SANZ ESPONERA, J.
"Seminario Carcinoma hepatocelular".
XI Cong. Nac. Anat. Patol.- 1983.
- BRANDTZEG, P., COGGI, C., LOJDA, Z., ROTH, J., SANZ ESPONERA, J.
"Histo and in inmunocitochemistry in diagnostic pathology".
XIth Euroepan Cong. of Pathology. Hamburgo R.F.A. 1983.
- PARRA, P., GABELLA, G., ORTEGO, F., SANZ ESPONERA, J.
"Bases ultraestructurales de la hipertrofia de las células muscular lisa miometrial del útero gestante de la rata".
III Congreso Nacional de Histologia. Murcia 1983.
- SANZ ESPONERA, J.
"Tumores hepáticos".
XI Congreso Nacional de Histologia. Murcia 1983.
- SANZ ESPONERA, J.
"Patología autópsica". Ponencia oficial.
XII Congreso Nacional de Anatomía Patológica. 1985.
- TORRES, A.J., BLANCO, J., SANZ ESPONERA, J. y BALIBREA, J.L.
"Gastric mucosal somatostatin-like inmunoreactivity and antral G/D cells ratio in peptica ulcer".
31st. Congress of the International Society of Surgery. Paris. 1985.
- TOME, J.L., BLANCO, J., SANZ ESPONERA, J., DURAN, L.
"Evaluación anatomopatológica de las desimplantaciones de prótesis de cadera".
I Symposium International sobre artroplastias totales de cadera. Madrid 1987.
- LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., NARANJO NARANJO, V., BLANCO GONZALEZ, J., MARTINEZ MARTINEZ, A., ORTEGA MEDINA, L., SANZ ESPONERA, J.
"Carcinoma de células en anillo de sello de vejiga urinaria".
Reunión de la Sociedad de Anatomía Patológica. 1988.
- LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., BLANCO GONZALEZ, J., MARTIN DÁVILA, F., NARANJO NARANJO, V., JUAREZ CENTENO, D. y SANZ ESPONERA, J.
"Carcinoma renal quístico".
Reunión de la Sociedad de Anatomía Patológica. 1988.
- LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., MARTIN DÁVILA, F., MARTIN RODILLA, C., FURIO BACETE, V., SANZ ESPONERA, J.
"Linfoma primitivos de vejiga urinaria".
Reunión de la Sociedad de Anatomía Patológica. 1988.
- NARANJO NARANJO, V., ORTEGA MEDINA, L., LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A. MARTIN DÁVILA, F., SANZ ESPONERA, J.
"Condrosaroma de laringe; aportación de un caso".
Reunión de la Sociedad Anatomía Patológica. 1988.

- LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., BLANCO GONZALEZ, J., ORTEGA MEDINA, L., NARANJO NARANJO, V., SANZ ESPONERA, J.
"Tumor de céluals yuxtaglomerulares del riñón".
Reunión de la Sociedad de Anatomía Patológica. 1988.
- SANZ ESPONERA, J., ORTEGA MEDINA, L. y LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A.
"Papyllary, soid and cystic epithelial pancreatic neoplasm in a girl with Ewing's Sarcoma".
Dutsche Gesellschafat gür Pathologie. Mainz. 1988.
- RODRIGUEZ MERLO, R., SANZ ESPONERA, J., LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., GARCIA DELGADO, J., SANZ ORTEGA, J.
"Flow citometry analýsis of the DNA as prognostic factor in early gastric cancer".
XIX International Congress of the International Academy of Pathology. Madrid. 1992.
- CASTAÑO, A., LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., SEOANE, J., FERNANDEZ, M.J., GIL, J., SANZ, J., AND SANZ ESPONERA, J.
"Analysis of prognostic parameters in preneoplastic lesions and carcinomas of the oral mucosa".
XIX International Congress of the International Academy of Pathology. Madrid 1992.
- SANZ ORTEGA, J., GONZALEZ M.L., SANZ ESPONERA, J.
"Carcinoma epidermoide de tiroides como recidiva de un carcinoma papilar".
XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Tenerife. 1993.
- SANZ ORTEGA, J., MORO, E., STEINGERG, S., SANZ ESPONERA, J., MERINO, M.J.
"Angiogénesis as an independant prognostic factor in gastric carcinoma".
Annual meeting – Toronto, Marzo 1995. United States and Canadian Academy of Pathology.
- SANZ ORTEGA, J., LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., SANZ ESPONERA, J.
"Comparative inmunohistochemistry study of p-53, C-ERB2, C-MYC and EGFR as prognostic factors in stomach cancer.
Annual meeting – Toronto Marzo 1995. United States and Canadian Academy of Pathology.
- SANZ ORTEGA, J., SANZ ESPONERA, J. y Colab. "Loh at chromosomes 3p 21, 5q21, 9p21 and 17p in normal bronchal mucos adyacent to non small cell lung cancer.
Annual meeting- San Francisco, Mayo 1999. United States and Canadian Academy of Pathology.
Publicado en: Laboratory Investigation 1999.
- SANZ J., SANZ ESPONERA J. y Colab. "Loh at 5q21 in gastric precancerous condictions".
Keystone Symposia, Gastrointestinal Molecular Biology, Colorado, USA 1999.
- SANZ ESPONERA J. y Colab. "Intermetiate differenciate sertoly-leydig cell tumors".
European Congress of Pathology. Barcelona 1999.
Publicado en Virchow Archive 1999.

- SANZ ORTEGA J., SANZ ESPONERA J., SIERRA GONZALO E. "Clonality in deep penetrating nevi".

Annual Meeting USCAP. New Orleans. 2000.

Publicado en: Laboratory Investigation. 2000.

- FERNÁNDEZ, S., RODRÍGUEZ AGULLÓ, J.L, ORTEGA L, CRUZ SANTAMARÍA C.M. y SANZ ESPONERA J. "Cambios histológicos en la hepatitis crónica c sin respuesta al tratamiento con inteferon".

XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Madrid. Junio 2001.

- SANZ ORTEGA J., SAN ESPONERA J., HERNÁNDEZ S., SAEZ M. y MUÑOZ A. "LOh at 9p21 (p16 locus) and 17q13 (p53 locus) can be determinated in oral exoliative citology from non-small-cell-lung cancer patients.

20th European Congres of Pathology. Paris. 2005. Virchow Archiv 2005.

Anual meeting uscap – CHICAGO 2002.

J. Sanz-Ortega. "Melanoma and Spitz Nevi share somatic genetic alterations".

Anual meeting USCAP- Vancouver 2004:

Sanz-Ortega J.; y Cols: "Molecular markers of metastasis in T3N0 colon cancer". Publicado en Laboratory Investigation.

- Congreso european academy of pathology, Paris 2005:
- J. Sanz-Ortega". LOH can be detected in oral mucosae from patients with lung cancer" Publicada en Virchow archivs.
- LOPEZ GARCIA-ASENJO J.A., HERNÁNDEZ S., SASTRE J., CHAO M., SANZ ORTEGA J. y SANZ ESPONERA J. "Expresión inmunohistoquímica de egfr en cáncer de colon. análisis de 1200 determinaciones.

XXII Congreso de la SEAP. Palma de Mallorca, 2005.

- Anual meeting neumology, copenhagen 2005.
- J. Sanz-Ortega". Allelic deletions in oral exfoliative citology from patients with NSCLC lung cancer" Publicado en Lung Cancer.

Anual meeting USCAP- San Diego 2007:

- Sanz-Ortega J.; y Cols: "Immunohistochemical Analysis of 250 Cases of Meningioma: Molecular Biomarkers of Grade, Location, Recurrence and Overall Survival". Publicado en Laboratory Investigation.

ANEXO VI: TRABAJOS CIENTÍFICOS

- SANZ ESPONERA, Julián. "Complicaciones en un caso de sarcoidosis". Rev. Esp. de Oncología 1963; 15: 337-350.
- CARRATO IBAÑEZ, A. y SANZ ESPONERA, J. "Morfología del tumor ascitis en sus distintas etapas". Libro de Actas del Sysposium sobre Mitosis e Inhibidores en la quimioterapia oncológica. Madrid 1964; 33-40.
- DIE Y MAS, J., GOMEZ MARTIN, A., VINAGRE, L. y SANZ ESPONERA, J. "Contribución de la linfografía en el estudio de Cancer de mama. Confrontación histo-radiológica de diez casos". Rev. Esp. de Oncología. 1964 11: 193-230.
- SANZ ESPONERA, J. "Ultraestructura del tmor de Bittner". Rev. Esp. de Oncología. 1965; 12:163-164.

- CARRATO IBAÑEZ, A., y SANZ ESPONERA, J. "Sobre la histogénesis del mioblastoma de células granulosas". Rev. Esp. de Oncología. 1965; 12: 53-70.
- CARDA APARICI, P., GARCIA PARTIDA, P., y SANZ ESPONERA, J. "Estudio de un brote de linfomatosis aviar aguda". Rev. espa. de Oncología. 1966; 11: 192-209.
- OLIVER PASCUAL, E., ANDOLZ, F., ELOSEGUI, C., y SANZ ESPONERA, J. "Síndrome de Cushing sin lesiones de las suprarrenales ni de la hipófisis, ni del diencéfalo". Rev. Esp. de Oncología. Dig. y Nut., 1967; 16: 259-274.
- OLIVER PASCUAL, E. y SANZ ESPONERA, J. "Una alteración no descrita en las mitocondrias de la mucosa intestinal durante el sprue". Rev. Esp.. de Enf. del Aparato Digestivo y Nut. 1967; 16: 346-352.
- SANZ ESPONERA, J., MERCHAN CIFUENTES, J. "Leucoencefalitis esclerosante subaguda: Esutido histológico y ultraestructural Trabajos del Instituto Cajal de Inv. Biol. 1967; 59: 157-177
- LAGUNA, C., ARINZCUM, J. DE, BULLON, A. y SANZ ESPONERA, J. "Disgenesia de vias biliares intrahepáticas". Vol. de la Soc. de Pediatría. Madrid. 1967; 3: 3-30.
- SANZ ESPONERA, J. "Alteraciones hepáticas en la hepatitis y cirrosis ("Ultraestructura"). Rev. Dign. Biológico. 1968; 17: 212-231.
- GARCIA PARTIDA, P. y SANZ ESPONERA, J. "Ultraestructura del tumor venéreo transmisible del perro". Rev. Esp.Oncología. 1968;15:33-48.
- ALCALA SANTAELLA, R., FERNANDEZ-PACHECO, A. y SANZ ESPONERA, J. "Estudio clínico histológico y de ultraestructura de la mucosa intestinal en los alcohólicos". Rev. Clin. Esp. 1969; 112: 243-348.
- ALCALA SANTAELLA, R., LLERA, F.C., SANZ ESPONERA, J. y VARGAS, I.P. "Estudios experimentales sobre la lesión precoz hepática y gástrica producida por la ingestión crónica del alcohol". Rev. clin. Esp. 1969; 112: 28-36
- ALCALA SANTAELLA, R., ROBLES FORNIELS, SANZ ESPONERA, J. y CASTELLANOS, D. "Estudio clínico, histológicos y de ultraestructura del hígado en los alcohólicos". Rev. Clin. Esp. 1969; 112: 245-256.
- GARCIA PARTIDA, F., GONZALEZ Y GONZALEZ, S. y SANZ ESPONERA, J. "Expansión tmoral del adenocarcinoma mamario transplantado del ratón C3H/he% M". Rev. Esp. de Oncología 1969; 16:100-112
- SANZ ESPONERA, J y CARBALLAN, M. "Sarcoma osteogenético de mama". Rev. Esp. de Oncología. 1969; 16: 143-152.
- BULLON RAMIREZ, A., SANZ ESPONERA, J. y BULLON SOPELANA, A. "Contribución al conocimiento de la Anatomía Patológica y valoración clínica de los timomas". Hosp. Gral. 1969; 9: 3-14.
- GARCIA PARTIDA, P., y SANZ ESPONERA, J. "Anatomía Patológica y Ultraestructural de la enfermedad de Marek". Rev. Esp. de Oncología. 1969; 16: 159-174.
- SANZ ESPONERA, J., y GARCIA PARTIDA, P. "Morphogenesis of the virus particles in the lactating mammary gland of the C3H/he/M-mice". Rev. Esp. de Oncología. 1979; 1:125 – 135.
- VARA-THORBECK, R., y SANZ ESPONERA, J. "Intraxacral Ependymoma". J. of Neurosurgery. 1970; 32: 589-592.

- SANZ ESPONERA, J. "Ultraestructura de la secreación láctica en la ratona". REv. Esp. de Oncología. 1970; 17: 131 – 146.
- SANZ ESPONERA, J. y MERCHAN CIFUENTES, J. "Estudio óptico y ultraestructural de la encefalomielitis alérgica experimental". Trabajos del Inst. Cajal de Invest. Biol. 1970; 52: 1 – 14.
- SANZ ESPONERA, J., MERCHAN CIFUENTES, J. y VELASCO COLLAZO, J. "Ultraestructura de la enfermedad de Tay-Sachs". Trabajos del Inst. Cajal de Invest. 1970; 52: 15-28.
- SANZ ESPONERA, J. "The Histopathology and Degree if Malignancy in Invasive-Carcinoma oof the Vulva" Symp. vulvar cancer. Edit. Karger. 1971; 28-32.
- BULLON RAMIREZ, A., SANZ ESPONERA, J., BULLON SOPELANA, A. y MERCHAN CIFUENTES, J. "Anatomía Patológica de los tumores del mediastino". Cirugía Española. 1971; 25: 9 – 37.
- SANZ ESPONERA, J., SOLA VERDU, M.C. y MERCHAN CIFUENTES, J. "Estudio ultraestructural de un Leiomioma de intestino". Patología. 1972; 4: 227.
- SANZ ESPONERA, J. y ZIMMERMAN, S. "Estudio ultraestructural de un cordoma". Patología. 1972; 3: 177-186.
- SANZ ESPONERA, J. "Estudio clínico y Anatomopatolóigco de un caso de Melorreastosis". Rev. Esp. de Ortopedia. 1972; 16.
- SANZ ESPONERA, J y DIAZ FLORES, L. "Estudio comparativo de la ultraestructura del carcinoma ductal infiltrante y del carcinoma lobulillar". Patología. 1972; 3: 187-194.
- BAÑARES BAUDET, F., SANZ ESPONERA, J., RODRIGUEZ HERNANDEZ, P. y PASCUAL PASCUAL, E. "Un caso de fibromatosis idiopática de pelvis". Rev. Esp. de Oncología, 1974; 21: 123-131.
- SANZ ORTEGA, J y MARTIN HERRERA, A. "Anatomía Patológica del infarto de miocardio". Monografia Medical. 1975; 15-22
- GOMEZ ALONSO, A., DEL VILLAR GALAN, S.L. y SANZ ESPONERA, J. "Sarcoma osteogénico de mama". Libro Homenaje al Prof. Vara López. Edit. Server Cuesta. 1975; 345-348.
- SANZ ESPONERA, J., MORALES ASIN, J. M., LÁZARO PEREZ, J. , BUENO SANCHEZ, M. y OLIVARES LOPEZ, J.L. "Leucodistrofia sudanófila pura. Estuido de un caso con microscopía óptica y electrónica". Trab. Inst. Cajal, Invt. Biol. 1976; 68:309-317.
- BUENO, M., DELGADO, A., SANZ ESPONERA, J, BUENO, A. y TOLEDO, F. "Auxopatías y displasias óseas". Anat. Esp. Pediat. 1976; 5:113-154.
- PEREZ GONZALEZ, S., DELGADO, A., MARTINEZ LAGE, J.M., BUENO, A., BUENO, M. y SANZ ESPONERA, J. "Ataxia-Telangiectasia". Rev. Esp.. de Pediatría. 1976; 32: 77-88.
- GARCIA MIRANDA, J.L., SANZ ESPONERA, J., MARTIN HERRERA, A. y PASCUAL PASCUAL, E. "Estudio bioquímico y ultraestructural de las lesiones hepáticas provocadas por la intoxicación alcohólica aguda experimental". Patología . 1977; 10:193-208.

- BUENO, M., PEREZ GONZALEZ, J. TAMPARILLAS, M.A., ZABALA, S.P. y SANZ ESPONERA, J. "Feminización testicular". Archivo. Pediat. 1977; 28:103-122.
- SANZ ESPONERA, J., MORALES ASIN, J.M., ARRAIZA GOICOECHEA, A., SARRIA, A., GARAGORRI, J., BUENO, M. y CALATAYUD, V. "Gigantismo por adenoma hipofisario: Estudio clínico, morfológico y ultraestructural". Bol. Soc. Pediat. 1977; 9: 261-275.
- LAURIA, A., LÁZARO, A., LÁZARO, J., SANZ ESPONERA, J. "Síndrome de Schwamann. Insuficiencia pancreática exocrina, neutrogenia, distorsión metafisaria y enanismo". An. Esp. Pediat. 1977; 10: 487-496.
- BUENO, M., SANZ ESPONERA, J. y LÁZARO PEREZ, J. "Nefronoptisis familar juvenil. Estudio y discusión de cuatro observaciones". Vol. Soc. Arag. Ped. 1977; 9:90-104.
- SANZ ESPONERA, J. y LÁZARO PEREZ, J. "Histopatológica del carcinoma prostático. Comunicaciones urológicas". 1977; 107-112.
- ARRAIZA GOICOECHEA, A., MORALES ASIN, J.M., RUBIO NACER, M., ABASCAL AGORRETA, M. y SANZ ESPONERA, J. "Estudio anatomopatológico de la acción del prospidín, vincristina y 5-fluoracilo sobre el sarcoma 180 sólido". Rev. Esp. Oncología. 1978; 25:13-28.
- ABASCAL AGORRETA, M., SANZ ESPONERA, J., ARRAIZA GOICOECHEA, A., MORALES ASIN, J.M. y DOMINGUEZ ARRANZ, M. "El adenocarcinoma de mama transplantado en la ratona C3H, bajo la acción estrogénica, prosterónica y del estado de gravidez i). Expansión tumoral". Rev. Esp. Oncología, 1978; 25:85-106.
- SANZ ESPONERA, J. ARRAIZA GOICOECHEA, A., MORALES ASIN, J.M. y LÁZARO PEREZ, J. "Hiperplasia linfoganglionar plasmocelular hialinizante. Un estudio de microscopía óptica, electrónica e inmunológica". Rev. Esp. Oncología, 1978. 25:49-65.
- MOROS GARCIA, M., SANZ ESPONERA, J., ARRAIZ GOICOECHEA, A., ROMERO FERNANDEZ, F. y BAYO OCHOA, A. "Estudio clínico y morfología de un caso angiomiolipoma". Morf. Norm. Patol. 1978; 2: 89-97.
- SANZ ESPONERA, J., ARRAIZA COICOECHEA, A., GARIN CHESA, P. y RUBIO NACHER, M. "Tumor proliferante de Brenner. Estudio con microscopía óptica y electrónica". Patología. 1978; 11:123-134.
- GONZALEZ CAMPORA, R., SANZ ESPONERA, J., CARRASCAL, E., LLANAS, R., MATILLA, A. y GALERA, M. "Modificaciones enzimáticas en la colestasis extrahepática experimental". Híspalis Médica. 1978; 420: 551-559.
- GARCIA, A., RAMOS, R., GARAGORRI, A., DELGADO, A., SANZ ESPONERA, J. y BUENO, M. "Displasia espondilo-epifasaria congénita: A propósito de cuatro observaciones". Bol. Soc. Aragonesa Ped. 1978; 10:181-195.
- SAINZ SIMITIER; R., BAJADOR ANDREU, E., GIMENEZ MARTINEZ, A., BUENO GOMEZ, J. y SANZ ESPONERA, J. "Esprue colágeno". Rev. Esp. Enf. Aparato Digestivo. 1979. 59:583-588.
- SANZ ESPONERA, J., y MORALES ASIN, J.M. "Anatomía Patológica de los accidentes encefalovasculares". En Symposium sobre accidentes Encéfalo vasculares. Edit. por Garvi. 1979; 60-69.

- MORALES ASIN, J.M., SANZ ESPONERA, J., MORALES ASIN, F. y CIA GOMEZ, P. "Un caso de panarteritis nodosa en pacients de setenta y dos años". En Symposium sobre accidentes Encefalo-vasculares. Edit. por Garvi. 1979; 70-71.
- LÁZARO PEREZ, J., SANZ ESPONERA, J., RUBIO NACHER, M. "Experimental Tumours in Rats Bladders. A comparative Study with humans". Rev. Pathology. 1979; 165:114.
- ORTEGO, J., SANZ ESPONERA, J., MOROS GARCIA, M. "Idiopathic Congestive Cariomyopathy. An optic and electron microscopy study". Trab. Pathology. 1979; 165-148.
- SANZ ESPONERA, J., CASTIELLA MURUZABAL, T., LÁZARO PEREZ, J. Squamous carcinoma of the developed in a simple nonparasitic cyste". Rev. Pathology 1979; 165:158.
- SANZ ESPONERA, J. LÁZARO PEREZ, J., ABASCAL AGORRETA, M. "Experimental Carcinogenesis; Hepatoma, a comparative study with human tumours". Rev. Pathology. 1979; 165:159.
- ORTEGO RETANA, F. and SANZ ESPONERA, J. "Idiopathic congestive cardmuyopathy. An optic and edelectron microscopy study. Path. Rev. Pract. 1979; 165: 148.
- BAYO OCHOA, A., SANZ ESPONERA, J., LÁZARO PEREZ, J. "Criptorquidia. Oportunidad del tratamiento quirúrgico". Acta Urológica Esp. 1980; 4: 315-320.
- SANZ ESPONERA, J. "Carcinogénesis experimetnal hepática: Estuido comparativo con hepatocarcinomas humanos". Real Academia de Medicina. Zaragoza 1980: 34: 16-24.
- INDIANO, S., HERNANDEZ, M., SANZ ESPONERA, J. SANTAOLAYA, S.G. "Radiological, biochemical and ultrastructural findings in an infart with early on set form of hypophosphatasia". Acta Paediatrica Scandinava. 1980.
- SARRIA, A., GARAGORRI, I., FERNANDEZ, A., CATALATUD, V., GARIN CHESA, P., SANZ ESPONERA, J., BUENA, M. "Follow-up homonal controls on a hGH secreting pituitary adenoma". Helv. Paediat. Acta 1980; 35: 373-384.
- PEREZ GONZALEZ, J., GOMEZ-LUS, R., LARIO, A., SANZ ESPONERA, J. "Hipogamma-globulinemia congénita y neumonia por pneumocystic-carini". Bol. Soc. Casst. Ast. Leon de Pediat. 1981; 32:425-430.
- ROMERO AGUIRRE, F., SANZ ESPONERA, J., LAZARO PEREZ, J., ROMERO FERNANDEZ, F. "Contribución al estudio histopatológico del cáncer de próstata". Arch. Esp. Urologia, 1981; 34:339-346.
- CONDE, B., SINUES, E., SANZ ESPONERA, J. y CALATAYUD, V. "Caracterización de los tumores cerebrales "in vitro". Rev. Esp. Oncol 1982; 29:429-438.
- SANZ ESPONERA, J., GARIN CHESA, P., AZANZA, M.J. "Estadio actual de la inervación del hígado". Libro homonaje al Prof. Bullon, Edit. Espax. Barcelona 1982. SANZ.
- SANZ ESPONERA, J., GARCIN CHESA, P., ORTEGO J., MARTINEZ PEÑUELA. "Estudio ultraestructural de la miocardiopatía congestiva idiopática". Morf. Norm. y Patol. 1982; 6:129-138.

- GARIN CHESA, P., SANZ ESPONERA, J., CASTIELLA MURUZABAL, T., MORALES ASIN, J.M., MARTINEZ, M. "Glucagoma maligno pancreático: Etudio morfológioco, inmunocitoquímico y ultraestructural". Patol. 1982.; 15:285-299.
- SANZ ESPONERA, J., ORTEGA, F., RETANA, J. "Cáncer de colon y recto. Anatomía Patológica (1)- Tribuna Médica 1982; 961; 5-6.
- SANZ ESPONERA, J., ORTEGO, F. DE RETANA, J. "Cáncer de colon y recto, Anatomía Patológica (II). Tribuna Médica 1982; 962: 5-8.
- GARIN CHESA, P., ALANZA, M.J., PARRA, P., PEREZ CASTEJON, A., AISA, J., SANZ ESPONERA, J. "Neue Aspekte der autonomen Nervenversirgung der Leber" Verth. Dtsch. Ges. Path. 1982; 66:563.
- MOROS GARCIA, M., ORTEGO, F., DE RETANA, J., MARTINEZ TELLO, D., SANZ ESPONERA, J., ARRAIZA GOICOECHEA, A. "Patología renal de la diabetes Mellitus producida por estreptozotocin en ratas Wistar". Patología 1983; 16:97-107.
- SORIA NAVARRIO, J., PEREZ CASTEJON, C., SANZ ESPONERA, J., ORTEGO, F., RETANA, J., LAZARO PEREZ, J. "Histocitosis maligna: Reticulosis cutánea necrotizante". Patología 1983; 18:2-4.
- ORTEGO, F, RETANA, J., MOROS GARCIA, M., TEJEDOR GRAFIA, V., SANZ ESPONERA, J. "Tumores vellosos colo-rectales: los grandes adenomas velloso rectales". Patología 1983; 18-128-129.
- MOROS GARCIA, M., MARTINEZ TELLO, D., ORTEGO, F., RETANA, J., SANZ ESPONERA, J., ARRAIZA GOICOECHEA, A., PARRA GERONA, P. "Estudio morfométrico de la microangiopatía renal diabética inducida por el estreptozotocin en ratas Wistar nefrectomizadas" Morf. Norm. y Patl. 1983; 7:178-189.
- ORTEGO, F., RETANA, SANZ ESPONERA, J., PARRA GERONA, P. "Precancerous lessions (epithelial dysplasia-carcinoma "in situ") and carcinoma of the Gall-bladder". Pat. Res. Pract. 1983; 178:152-153.
- ORTEGO, F., RETANA, J., MOROS GARCIA, M., PARRA GERONA, P., MARTINEZ TELLO, D., ARRAIZA GOICOECHEA, A., SANZ ESPONERA, J. "Estudio secuencial de la DNA-hepatocarcinogénesis en ratas diaetizadas por la estrepzotocina". Mof. Norm. y Ptl. 1983; 7:333-346.
- SORIA, A., LEGIDO, A., BUENO, M., SANZ ESPONERA, J., LÁZARO, J., PAMPOLS, T., GONZALEZ SASTRE, F. "Estudios en un caso de leucocistrofia metacromática: Hallazgos enzimáticos y ultraestructurales". Rev. Esp. de Ped. 1983; 39:93-102.
- GOMEZ ARACIL, V., SANZ ESPONERA, J., DOMINGUEZ ARRANZ, M. "Estudio histoenzimológico de las hiperplasias y carcinomas de la glándula prostática humana". Morf. Norm. y Pathl. 1983; 8: 247-255.
- ORTEGA, L., LANDA, S, SANZ ESPONERA, J., y Colab. "Acetaminophen-Induced fulminant hepatic faitur in dogs". Hepathology. 1985; 5:673-676.
- TORRES, A,J., ORTEGA, L., BLANCO, J., SANZ J., y Colab. "Antral gastrin-producing G-cells and somatostatin-producing D- cells in peptic ulcer". Virchows Arch A. 1986; 410:165-171.
- RICO, H., FERNANDEZ-MIRANDA, E., SANZ ESPONERA, J. "Oncogenous Osteomalaia: A new case secondary to a malignant tumor. Bone. 1986; 7: 325-329.

- TORRES, A.J., ORTEGA, L., SANZ ESPONERA, J. y Colab. "Influencia de la somatostatina (SS) en la fisiopatologia del ulcus péptico. Estudio radioinmunológico e inmunohistoquímico. Cirugía Exp. 1986; 40:570-580.
- PARRA, P., GABELLA, G., ORTEGO, J., SANZ ESPONERA, J. "Cambios ultraestructurales miometriales en el post-parto de la rata primípara". Acta Microscópica. 1986; 9:345-365.
- SESKIN, J., SANZ ESPONERA, J. "Cambiso en la ultraestructura del prúrigo nodular tratado con Talidomina". Actas Dermo-Sig. 1986; 12: 727-731.
- HERNANDEZ E.R., RICO, H., SANZ J., y Colab. "Volumen trabecular óseo en una muestra de población española". Ann. Med. Int. 1987; 4: 375-378.
- POCH BROTO, J., FERNANDEZ GARCIA, S.M., SANZ ESPONERA, J. "Histiocitoma fibroso maligno de la base del cráneo". Acta otorrinolaring. Esp.- 1987; 38: 329-332.
- LOPEZ GARCIA-ASENJO J.A., SANZ ESPONERA, J., ORTEGA, L., BLANCO, J. y Colab. "Justaglomerular cell tumor of the kidney". Path. Reser. Pract. 1991; 187: 354–359.
- SANZ ESPONERA, J. "Ultraestructura de los Rabdomiosarcoma juveniles". Ann. Real . Acad. Med. 1993; 110: 311-319.
- CERDAN, J.F., HERNANDEZ, J., SANZ, J., BALIBREA, J.L. "Carcinoma adenoescamoso de recto". Colo-proctology. 1994; 10: 76-79.
- SANZ ESPONERA, J. "La placenta. fisiología y patológia". Prof. Botella Llusía. Edit. Martín Santos. Tumores Trofoblásticos Malignos. 1994; 18: 353-360.
- SANZ ESPONERA, J. "Significación pronóstica de la expresión P-53 en el carcinoma gástrico". Ann. Real Acad. Nac. Med. 1994; 111: 477-483.
- CALDERON DUQUE, T., ORTIZ OSHIO, E., REMEZAL, M., SANZ ESPONERA, J. y Colab. "Colangiocarcinoma sobre quiste de colédoco". Rev. Esp. Enf. Digest. 1994; 86:553-556.
- SANZ ORTEGA, J., LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., SANZ ESPONERA, J. "Comparative inmunohistocheistry study of P53, C-ErbB2, c.myc and EGF-r as prognostic factoprs in stomach cancer". Laboratory Investigation 1995; 72: (1), 68A, 385.
- SANZ ORTEGA, J., MORO, E., STEINBERG, S., SANZ ESPONERA, J. MERINO, M.J. "Angiogénesis as an independant prognostic factor in gastric cancer". Laboratory Investigation 1995:72 (1). 68 A, 384.
- BEGAR MORILLAS, F., LUENGO ALPUENTE, S., SALINAS CASADO, M., SANZ ESPONERA, J. y Colab. "Leiomiosarcoma en el seno de un divertículo vesical". Act. Urol. Espa. 1995; 19: 337-340.
- SUAREZ ALIAGA, B., FERNANDEZ ACEÑERO, M.J., SANZ ESPONERA, J. y Colab. "Carcinoma epidermoide sobre quiste bronquial". Patología 1995; 28:55-57.
- SANZ ORTEGA, J., LOPEZ J.A., SANZ ESPONERA, J. "Valor pronósico de la ploidia determianda mediante citometria de flujo en el cancer gástrico". Patología 1995; 28: 95-100.
- CERDAN, J., TORRES-MELERO, J., MARTINEZ, S., ARIAS, J., SANZ ESPONERA, J., BALIBREA, J.L. "Agressive angiomyxoma of the pelvis and perineum". Eur J Surg 1995; 161: 851-853.

- SANZ ORTEGA, LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., SANZ ESPONERA, J. "Valor pronóstico de la ploidia determianda mediante citometría de flujo en el cancer gástrico".
- SANZ ORTEGA, J., CHUAQUI, R., ZHUANG, Z., LIOTTA, L.A., SOBREL, M.E., EMMERT-BUCK M., SANZ ESPONERA, J., MERINO M.J. "Loss of heterozygosity on chromosome 11Q-13 in microdissected human male breast cancer". S. Nat. Ca Int. 1995; 87:1408-1410.
- CHAQUI, R., SANZ ORTEGA, J., LINEHAN, M., VOCKE, C., SANZ ESPONERA, J., ZHUANGPING, Z., MERINO, M.J. "Loss of heterozygosity on the short arm of chromosome B in male breast cancer". Cancer research 1995; 55:4995-4998.
- CERDAN, J., TORRES-MELERO, J., MARTINEZ, S., ARIAS, J., SANZ ESPONERA, J. y BALIBRE, J.L. "Agressive angiomyxoma of the pelvis and perineum". Eur. J. Surg. 1995; 161: 851-853.
- FERNANDEZ ACEÑERO, M.J., COLMENERO BLANCO, I., ALFARO FERNANDEZ, A., SANZ ESPONERA J. "Malignant clear cell hidradenoma". Sking Cancer 1995; 10:181-184.
- FERNANDEZ ACEÑERO, M.J., MARTIN RODILLA, C., LOPEZ G-ASENJO, J.A., COCA MENCHERO, S., SANZ ESPONERA, J. "Primary malignant lymphoma of the bladder: report of three cases". Path pract and rsearch 1996; 192: 160-163.
- FERNANDEZ ACEÑERO, M.J., SUAREZ ALIAGA, B., MARTIN RODILLA, C., SANZ ESPONERA, J. "Linfoma de células grandes de mediastino". Patología. 1996; 29: 129-133.
- FERNANDEZ ACEÑERO, M.J. , MARTIN RODILLA C., ORTEGA MEDINA, L., y SANZ ESPONERA, J. "Linfomas primarios de hueso: revisión de cuatro casos". Patología 1996; 29: 315–318.
- SUAREZ ALIAGA, B., LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., SANZ ESPONERA, J., TORRES A., MAESTRO, M., COGOLLUDO, F. "Valor pronóstico de la determinación inmunohistoquímica de proteina P53 en el Carcinoma pulmonar no microcítico". Patología 1996; 29: 309-314.
- SANZ ESPONERA, J.: "Mecanismo de propagación de los tumores: metástasis, formas y vias principales", Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, 1996.
- LLANES F., SANZ ORTEGA J., SUAREZ ALIAGA, B., y SANZ ESPONERA, J. "Hepatocellular Carcinomas Diagnosed. Following Metastasis to the Oral Cavity. Report of 2 Cases. J. Periodontol 1996; 67:717-719.
- LLANES F., SANZ ORTEGA J., SUAREZ ALIAGA B., y SANZ ESPONERA, J. "Triton tumor of the parotid area. Case report". Histol Histopathol 1997; 12: 51–56.
- SANZ ORTEGA, J., SANZ ESPONERA, J., y Colab. "LOH at the APC/MCC Gene (5Q21) in Gastric Cancer and Preneoplastic Lesions". Path. Res. Pract.1996- 192: 1206 – 1210.
- SANZ ESPONERA, J. "Determinación de Pérdidas alélicas en la mucosa bronquial peritumoral". Ann: R.A.C. de Medicina 1999.126: 265-272.
- SANZ - ORTEGA J., BONITA BRYANT, SANZ-ESPONERA, J., ASENJO, J.A., TORRES A, BALIBREA J.L., MERINO M.J. "LOH at the APC/MCC Gene

(5Q21) is Frequent in Early Stages of Non- Small Cell Lugn Cancer". Pathol. res. Pract. 1999. 195:677- 680.

- SANZ ORTEGA, J., S.M. Steinberg, E. MORO, SAEZ, M, LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., SIERRA, M., SANZ ESPONERA, J. and MERINO M.J. "Comparative study of tumor angiogenesis and inmunohistochemistry for P53, c.ErbB2, c-myc and EGFr as pronostic factors in gastric cancer. Histol Histopathol 2000 15: 455-462.
- SANZ ESPONERA, J. "Alteraciones genéticas en el diagnóstico diferencial de las enfermedades melánicas". Ann R.A.C de Medicina. 2000. 127:815-824.
- SANZ ORTEGA J., SAEZ C., SIERRA E., TORRES A., HERNANDO F.,

SANZ ESPONERA J., MERINO M.J. "3p21, 5q21, and 9p21 allelic deletions are frequently found in normal bronchial cells adjacent to non-samall-cell lung cancer, while they are unusual in patients with no evidence of malignancy". Journal of Pathology 2001; 195:429-434.

- SANZ ESPONERA, J. "Encefalitis espongiformes". Rev. Ann.R.A.C. de Medicina. 2001; 128:611-615.
- SANZ ORTEGA J., SANZ ESPONERA J., "3p21, 5q21, 9p21 and 17p13, allelic deletions are potencial markers of indivituals vith a high of developing adenocarcinoma in barret's epithelium without dysplesia". Hepato-Gastroenterology 2003; 50: 404-407.
- GONZALEZ L.M., SANZ ESPONERA J., y Colab. "Case report: esophageal collision tumor (oat cell carcinoma and adenocarcinoma) in barrett´s esophagus: inmunohistochemical, electron microscopy and loh analysis. histol histopathol 2003; 18: 1-5.
- SANZ ORTEGA J., VALOR C, ORTEGA L., SIERRA S., HERNANDEZ S., SANZ ESPONERA J. "3p21. 5q21, 9p21 and 17p13 allelic deletions acumúlate in the dysplastic spectrum of laryngeal carcinoegenesis and precede malignant transformation. Histo Histopathol 2003; 18:1053-1057.
- KILMURRAY L.G., SAIZ-PARDO M., ORTEGA MEDINA L., SANZ ESPONERA J. "Angioleiomioma intravascular". Rev. Esp. Patol. 2004.; 37:433-436.
- ORTEGA MEDINA L., LADERO QUESADA J.M., CARRERA MARIA P., ALVAREZ T., TAXONERA C., OLIVAN MARIA P., SANZ ESPONERA J., DIAZ-RUBIO M. "A computer-assisted morphometric quantitative análisis of iron overload in liver biopsies. a comparison histological and biochemical methods".Pathology Research and practice.2005: 673-677.
- SANZ ESPONERA J. "Aplicaciones de la pataología molecular en el estudio de los tumores cerebrales". Rev Ann R.A.C. de Medicina. 2005; 122:191-196.
- KILMURRAY L.G., ORTEGA MEDINA L., MARTINEZ MARTINEZ A., SANZ ESPONERA J. "Neurofibroma uit psammoma bodies". Histol Histopathol.2006; 21.
- MOUSA M. AL-MOUSA, SANZ ORTEGA J., SANZ ESPONERA J. Diagnostic value of hepatocyte paraffin 1 antibody (hep 1) and alpha-feto protein (afp) expresión to differentiate primary hepatic cell carcinoma from cholangiocarcinoma in fnab and open liver biopsies. Hepato Gstroenterology. 2006.
- SANZ-ORTEGA J., ROIG F., AL-MOUSA M.M., SAEZ M.C., MUÑOZ A., SANZ-ESPONERA J. 3.17p13 (p53 locus), 5q21 (APC locus) and 9p21 (p16

locus) allelic deletions are frequently found in oral exfoliative cytology cells from smoker patients with non-small-cell lung cancer. Histol Histopathol. 2007 May; 22(5):541-5.

- SANZ-ORTEGA, J.; SANZ-ESPONERA, J.; SAEZ, M.A.; et al. Melanoma and Spitz nevi share somatic genetic alterations Modern Pathology 2002: 15 -1:107A.
- SANZ, J.; RUIZ, J.; MARTINEZ, A.; et al.: Chromosome 1p36 loss and Cox-2 overexpression are independent predictors of recurrence in completely removed meningiomas Grade I and II. Analysis of their association with clinicopathological and immunohistochemical variables Virchows Archiv 2009; 455: 3-3.
- JUAN RUIZ, ARMANDO MARTINEZ, SUSANA HERNANDEZ, JULIAN SANZORTEGA: ClinicoPathological variables, immunophenotype, chromosome 1p36 and tumour recurrence of 247 meningiomas grade I and II. Histol Histopathol 2010; 25: 341-349.
- XICOLA R.M., DOYLE B.J., DE LA HOYA M., SANZ J., LLOVET P., PESCADOR P., PUENTE J., DÍAZ-RUBIO E., LLOR X., CALDÉS T. Analysis of the oxidative damage repair genes NUDT1, OGG1, and MUTYH in patients from mismatch repair proficient HNPCC families (MSS-HNPCC). Clin Cancer Res. 2011 Apr 1;17(7):1701-12.
- GALANTE ROMO, I.; SAN JOSE MANSO, L. A.; CASADO VARELA, J.; SANZ ORTEGA J.; et al. Transitional cell bladder cancer proteomic mapping and risk of progression Source: European Urology Supplements 2012; 11 - 1: E897-U887.
- GARRE, PILAR; BRICENO, VERONICA; XICOLA, SANZ JULIAN et al.: Analysis of the Oxidative Damage Repair Genes NUDT1, OGG1, and MUTYH in Patients from Mismatch Repair Proficient HNPCC Families (MSS-HNPCC) Clinical Cancer Research 2012; 17: 1701-1712 Times Cited:2.
- GAJATE P., SASTRE J., BANDO I., ALONSO T., CILLERO L., SANZ J., CALDÉS T., DÍAZ-RUBIO E. Influence of KRAS p.G13D Mutation in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. Clin Colorectal Cancer. 2012 Apr 24.
- PEREZ-VILLAMIL B., ROMERA-LOPEZ A., HERNANDEZ-PRIETO S., LOPEZ-CAMPOS G., CALLES A., LOPEZ-ASENJO J.A., SANZ-ORTEGA J., FERNANDEZ-PEREZ C., SASTRE J., ALFONSO R., CALDES T., MARTIN-SANCHEZ F., DIAZ-RUBIO E. Colon cancer molecular subtypes identified by expression profiling and associated to stroma, mucinous type and different clinical behavior.
- BMC Cancer. 2012 Jun 19;12(1):260. PubMed PMID: 22712570. II:3.153.
- SANZ, J.; HERNANDEZ, S.; ROMERA, A.; et al. An Expression Profile Classifies Early Stage Non-small Cell Lung Cancer Into Two Groups With Good and Poor Disease-free Survival Rates Conference: European Multidisciplinary Cancer Congress on Integrating Basic and Translational Science, Surgery, Radiotherapy, Medical oncology, Advocacy and Care Location: Stockholm, SWEDEN Date: SEP 23-27, 2011.
- European journal of cancer 47 Supplement: 1: S601-S601.
- HERNANDO, F.; SANZ, J.; JARABO, J.R.; et al. A new genetic signature defining two prognostic groups among patients with completely resected

early non-small cell lung cancer Conference: 3rd European Lung Cancer Conference (ELCC) Location: Geneva, Switzerland Date: APR 18-21, 2012 Journal of Thoracic Oncology 2012; 7-6:S59.
- JULIÁN SANZ, JUAN RUIZ, SUSANA HERNÁNDEZ, et al.: Chromosome 1p36 loss and COX-2 overexpression predict recurrence-free survival in completely removed meningioma grade I and II Rev Esp Patol. 2013;46:14-25.
- SANZ-ORTEGA, JULIAN; VOCKE, CATHY; STRATTON, PAMELA; et al. Morphologic and Molecular Characteristics of Uterine Leiomyomas in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cancer (HLRCC) Syndrome.
- American Journal of Surgical Pathology 2013: 37: 74-80.

Guías de consenso y revisiones:

- SANZ ESPONERA, J., LÁZARO PEREZ, J. "Tumores del sistema nervioso central". Pathos. (Monografia de Patología General). 1982; 28:38-51.
- SANZ ESPONERA, J. "Sistema neuroendocrino difuso". N. Arch. Fac. Med. 1984; 42:1.
- SANZ ESPONERA, J. "Tratado de Cirugía". Prof. J. L. Balibrea. Capítulo: "Tumores, estudio general". Ed. Toray 1988; 408-429.
- SANZ ESPONERA, J. "La participación del sistema neuroendocrino difuso en los mecanismos fisiopatológicos del tracto gastro-intestinal". Instituto de España. Real Academia Nacional de Medicina 7-9.1989.
- LOPEZ GARCIA-ASENJO, J.A., BLANCO GONZALEZ, J, ORTEGA, L., Y SANZ ESPONERA, J. "Inmunohistoquímica en el diagnóstico oncológico". Oncología 1991; 14 (6): 270-278.
- SANZ ESPONERA, J., ORTEGA MEDINA, L., LOPEZ G-ASENJO, J.A., Y SANZ ORTEGA, J. "Criterios anatomopatológicos en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario". Cirugía Español. 1991; 50:173-176.
- SANZ ESPONERA, J. "Citometría de flujo en Anatomía Patológica". Ann. Real Acad. Med. 1992; 109: 183-195.
- SANZ ESPONERA, J. "Cajal y la Universidad". Rev. Esp. Patol.2002; 35:415-418.
- SANZ ESPONERA J. "Tumores del estroma gastrointestinal.GIST". Rev. Ann R.A.C. de Medicina. 2005;122:757-768.
- SANZ ESPONERA J. Meningiomas: new prognostic factors. An R Acad Nac Med (Madr). 2007;124(2):319-32; discussion 330-2.
- SANZ-ORTEGA, JULIAN; OLIVIER, CARLOS; PEREZ SEGURA, PEDRO; et al.: Hereditary renal cancer Actas Urologicas Espanolas 2009; 33- 2: 127-133.
- OLIVIER GOMEZ, CARLOS; SANZ ORTEGA, JULIAN: Detection of Heredity Renal Cancer: Urology Distress Actas Urologicas Espanolas 2009; 33- 1. Pages: 3-4.
- BANDO, INMACULADA; CILLERO, LOURDES; SANZ-ORTEGA, JULIAN; et al: Study of KRAS new predictive marker in a clinical laboratory.
Clinical & Translational Oncology 2012; 14-12 s: 937-942.

- SANZ-ORTEGA JULIAN, SUSANA HERNANDEZ and FEDERICO ROJO: Histologic and molecular diagnosis of HER2 status in breast cancer. Cancer and Chemotherapy Rev 2010; 5:82-90.
- GARRIDO, PILAR; DE CASTRO, JAVIER; CONCHA, ANGEL; SANZ ORTEGA, JULIAN et al.: Guidelines for biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer. A national consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP).
- Clinical & Translational Oncology 2012; 14-5: 338-349.
- SANZ ORTEGA, JULIAN: Diagnóstico anatomopatológico en ATENCIÓN Integral en el Cribado Poblacional del Cáncer colorectal. Alianza Para la prevención del Cáncer de colon 2012: pags 33-35.
- PIRKER R., HERTH F.J., KERR K.M. and; EUROPEAN EGFR WORKSHOP GROUP. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. J Thorac Oncol. 2010 Oct;5(10):1706-13.
- ENSARI, ARZU; BILEZIKCI, BANU; CARNEIRO, FATIMA; SANZ J. et al. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? Virchows Archiv 2012;461:495-504.

TESIS DOCTORALES

- "Estudio histoquímico y de microscopia electrónica de las lesiones hepáticas experimentales provadas por la intoxicación alcohólica en rata Wistar".

JOSELUIS GARCIA MIRANDA. Fac. Medicina de La Laguna. Sobresaliente "cum laude". 1974.

- "Sarcoma 180. Biología, Anatomía Patológica y modificaciones bajo los efectos del Prospidin Vincristina y 5-Fluorouracilo".

ALFONSO ARRAIZ GOICOECHEA. Fac. Medicina Zaragoza. Sobresaliente "cum laude". 1976.

- "Estudio histológico, histoquímico y ultraestructural de la influencia del factor hormonal sobre el adenocarcinoma mamario transplantado en ratona C3H/he".

MANUEL ABASCAL AGORRETA. Fac. Medicina Zaragoza. Sobresaliente "cum laude" 1977.

- "Acción de prospidin, vincristina y 5-fluorouracilo en la biología del carcinoma Krebs-2: Estudio microscópico y ultraestructural".

MIGUEL RUBIO NACER. Fac. Medicina Zaragoza.

Sobresaliente "cum laude".1978.

- "Investigación delos cambios morfofuncionales experimentados por el islote de Langerhans de la rata durante durante la gestación bajo sus aspectos morfológicos, ultraestructural y óptico, hsitoenzimológico histoqauímico ycuantitativo".

MERCEDES DOMÍNGUEZ ARRANZ. Fac. Medicina de Zaragoza.

Sobresaliente "cum laude". 1979.

- "Carcinogénesis experimental. Desarrollo de tumores vesicales y hepáticos bajo la acción de la Dibutilnitrosamina".

JESÚS LÁZARO PEREZ. Fac. Medicina Zaragoza.
Sobresaliente "cum laude". 1980.
- "Desarrollo del páncreas endocrino humano: Estudio de microscopía óptica, inmunocitoquímica y microscopía electrónica".

PILAR GARIN CHESA. Fac. Medicina de Zaragoza.
Sobresaliente "cum laude". 1980.
- "Estudio de la correlación cito-histopatológica en los procesos proliferativos del endometrio".

JOSE A. BORREGO ACUÑA. Fac. Medicina de Zaragoza.
Sobresaliente "cum laude". 1980.
- "Estudio secuencial de la hepatocarcinogénesis química por la dietinitrosamina en ratas diabetizadas por la estreptozotocina".

JAVIER ORTEGO FERNÁNDEZ DE RETANA. Fac. Medicina de Zaragoza.
Sobresaliente "cum laude". 1981.
- "Estudio a nivel inmunitario y citogénico humano del Fenobarbital".

MARIA BLANCA CONDE GUERRI. Fac. Medicina de Zaragoza. 1981-
- "Estudio citológico e histopatológico de la hiperplasia y carcinomas prostáticos con sus fundamentos histoquímicos y ultraestructurales".

VIRGINIA GOMEZ ARACIL. Fac. Medicina de Zaragoza.
Sobresaliente "cum laude". 1981.
- "Patología renal de la Diabetes Mellitus producida por el estreptozotocin en ratas Wistar".

MANUEL MOROS GARCIA. Fac. Medicina de Zaragoza.
Sobresaliente "cum laude". 1981.
- "Estudio histológico, inmunocitoquímico y de microscopía electrónica de las lesiones hepáticas asociadas a virus de la hepatitis en nuestro medio".

MARIA JOSE MORANDEIRA GARCIA. Fac. Medicina de Zaragoza. Sobresaliente "cum laude". 1983.
- "Variaciones de la estructura del miometrio de la rata primípara en situación de reposo, gravidez y post-parto: estudio morfológico y morfométrico mediante la microscopía óptica de contraste de fases y microscopía electrónica".

M. PILAR PARRA GERONA. Fac. Medicina de Zaragoza.
Sobresaliente "cum laude". 1983.
- "Morfología microscópica, óptica y ultracestructural de la hepatopatía del síndrome tóxico, epidémico por aceite adulterado".

FRANCISCO COLINA RUIZDELGADO. Fac. Medicina Zaragoza.
Sobrsaliente "cum laude". 1983.
- "Análisis telerradiográfico del desarrollo craneofacial en pacientes mongólicos".

LUIS NAVAL GIAS. Fac. Medicina de Zaragoza.
Sobresaliente "cum laude". 1984.
- "Inervación autónoma del tubo digestivo de rana ridibunda".

C. JUNQUERA ESCRIBANO. Fac. de Medicina. Zaragoza.
Sobresaliente "cum laude". 1984.

- Genotoxicidad in vitro de algunos antibióticos de uso común".

LUIS MIGUEL ROMERO FERNÁNDEZ. Fac. Medicina de Zaragoza.

Sobresaliente "cum laude". 1987.

- Determinación "in vitro" de Ig E específica".

JOSE IGNACIO MONEO GOIRI. Fac. Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Apto "cum laude" por unanimidad. 1989.

- "Modificaciones del sistema Neuroendocrino difuso y de las mucosustancias epiteliales: Estudio histogquímico, inmunohistoquímico, morfométrico y ultraestructural".

MARIA DEL VALLE NARANJO NARANJO. Fac. Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Apto "cum laude" por unanimidad. 1989.

- "Alteraciones en la expresión de Antígenos relacionados con los grupos sanguíneos en carcinogénesis gástrica".

JULIO TORRADO CADENAS. Fac. Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Apto "cum laude" por unanimidad. 1989.

- "Expresión de oncogenes y ploidía como factores prpnósticos del cáncer gástrico".

JULIAN SANZ ORTEGA, Fac. Medicina Fac. Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

PREMIO EXTRAORDINARIO UCM Y PREMIO FUNDACION SAN NICOLAS, 1994.

ANEXO VII: BIOMARCADORES DE PROGRESIÓN IDENTIFICADOS:

Meningiomas: Para predecir recurrencia de grado I y II:

n Delección**1p** por *FISH*.

n IHQ: **Cox2 y ki67/Topoisomerasa.**

n Ca pulmón: Tratamiento postquirúrgico estadios iniciales:

n Microarrays: Predictor por perfiles de expresión génica **50-genes.**

n IHQ: **Ciclina E, CDK2, CD20, CD79**.

n Hibridación in situ APOPTAG- respuesta QT.

n Ca de colon: Tratamiento postquirúrgico estadios iniciales:

n IHQ: **Survivina, TopoisomerasaII, Ki67, p16.**

n Ca Vejiga: Infiltrantes/ no infiltrantes:

n Mapa proteómico: **Calreticulina,** Anexina, Lactato DH, Gliceraldehido 3 PDH, Catalasa (Iso 1),Catalasa (Iso 2) e IHQ¿?

n GIST:

n IHQ: **p53, Topo/ki67 RBp.**

INTERVENCIONES

Prof. Pedro Sánchez

Querido Julián:
Lejos estaba yo aquel 28 de noviembre de 1989 que un día como hoy llegaría. Tuve el privilegio de contestar tu discurso de ingreso en esta Academia, que yo acostumbro a llamar "...*el templo sagrado del saber médico*...". Qué alegría entonces, qué tristeza hoy.
Conocí al profesor Julián Sanz Esponeda allá por el año 65 cuando ambos habíamos recién llegado de una estancia en América. Pronto le sentí como un fraternal amigo, dispuesto siempre a echar mano cuando hacía falta y, a veces, aunque no lo hiciera. Con él compartí muchas cosas, entre ellas el respeto, cariño y admiración por nuestros padres. Del suyo decía Julían "... heredé el gusto por las cosas bien hechas desde la primera vez, por el trabajo meticuloso, constante y eficaz..." Algo similar puedo decir yo. Compartíamos hermosas vivencias de infancia y juventud. Él en Madrid y en el Monasterio de Piedra, yo en mi aldea natal al recuesto de las cumbres de Gredos. Armonía, respeto y encuentro era todo.
Ya en la Universidad, a su vuelta a Madrid, al margen de otras cosas, el como yo, encontramos de todo, dificultades unas veces, aliento las más. Nuestro maestros, Don Genigno y Don Julián cobijaban nuestro juvenil entusiasmo e ilusión. Naturalmente, como todos, entonces se vio inmerso en el proceloso mar de las oposiciones. El año 1966 obtiene una plaza de profesor adjunto. Curiosa coincidencia, quien ahora les habla compartió con él oposición, el encierro, como entonces se llevaba, pupitre para el examen y una fraternal comida en un restaurante, ciertamente modesto, de la Cuesta de las Perdices.
Siempre admiré en él su visión del futuro de la Anatomía Patológica y su adaptación a todos los cambios que desde entonces se columbraban: la Patología Molecular, el Genoma... le ayudaron.
Se ha dicho que "... cualquiera puede simpatizar con las penas de un amigo; alegrarse de sus éxitos requiere un especialísimo talento y generosidad...". A la segunda categoría pertenecía mi amigo Julián. No es pues extraño que al margen de su prestigio profesional gozara de gran respeto y admiración entre colegas y amigos. Cuando se veía el trabajo que hacía a diario uno se preguntaba ¿puede hacer algo más? Pues, señores, sí puede. Además dedica tiempo a su familia, que bien lo merece, y juntos gozaban de las cosas buenas de esta vida.

Querido Julián, parafraseando a Unamuno, termino;

"*...Adiós. Han enterrado al enterrarte*
Compañero y amigo
De mi vida una parte
Que de la tierra queda ya al abrigo..."

A tu familia mi profundo sentimiento. Seguro que a Julián le gustaría que le recordaseis con alegría. Me consta que siempre quiso estar alegre a vuestro lado.

Julián, tu recuerdo estará siempre con nosotros, descansa en paz.

Prof. Campos Muñoz

Intervengo en esta sesión para proclamar públicamente mi amistad, reconocimiento, afecto y gratitud al Profesor Julián Sanz Esponera, cuya memoria honramos en este acto.

En su día el Profesor Sanz Esponera propuso mi incorporación a esta Real Academia y contesto con generosidad y afecto mi discurso de ingreso. Aunque fuese solo por eso sería, sin duda, mi deber manifestar mi agradecimiento en este acto siguiendo el criterio de Don Pedro Laín Entralgo según el cual la gratitud no existe si no se hace pública. Pues bien quede constancia pública de mi gratitud y afecto en este momento triste por el recuerdo de su muerte y grato a la vez por el valor y el significado que nos trasmite el recuerdo de su vida ejemplar.

Pero mi aportación seria incompleta si no afirmase además que mi gratitud y mi reconocimiento es también el de todos los histólogos españoles a los que ahora simbólicamente me gustaría representar. Y lo es porque Julián Sanz Esponera mantuvo para la histología española, en momentos muy difíciles, la llama viva de su presencia y su significado institucional y científico. Cuando, en efecto, algunos pujaron por la desaparición de la histología como área propia de conocimiento para subsumirla en otras áreas del saber y a desvincularla de todo significado médico, algunas personas como Julián Sanz Esponera y , entre otros, el Prof. Antonio Llombart Bosch que hoy nos honra con su presencia en este acto, defendieron la identidad propia de la histología y su papel en la formación y la investigación médica. En el caso de Julián Sanz Esponera su actividad a este respecto se centró en dos grandes

aportaciones. Por un lado convocó a todos los histólogos al que sería el primer Congreso Nacional de Histología de los tiempos modernos. El congreso, que se celebró en Zaragoza en 1979 al amparo de la Sociedad Española de Histología, una de las sociedades más antiguas de España fundada en 1873 por Aureliano Maestre de San Juan, Académico de esta Real Academia y primer Catedrático español de Histología, constituyó el punto de partida de una nueva época de esplendor de la histología que ha llevado a nuestra disciplina hasta la nueva y prometedora Ingeniería tisular y a la Sociedad científica y a su Congreso Nacional a asumir también dicha denominación innovadora y de vanguardia.. En segundo lugar Julián Sanz impulsó una línea de investigación pionera en España –el conocimiento del sistema endocrino difuso– con el que demostró sin ningún lugar a dudas la estrecha correlación entre la investigación histológica e histoquímica de dicho sistema corporal y el avance en el conocimiento y el mejor diagnostico de la patología vinculada al mismo.

Por todo ello, la deuda que la histología española tiene con el profesor Sanz Esponera, como pionero y estimulador de la nueva etapa que ha vivido la histología en estos últimos treinta años, es impagable y por eso me es muy grato proclamarlo desde esta tribuna y en este acto de memoria y homenaje a su figura con el deseo de que quede constancia pública de su criterio conceptual en relación con la histología, de su fidelidad a la tradición científica española y de su valor y decisión para desarrollar y hacer realidad su pensamiento.

Prof. Reinoso Suárez

Gracias Sr. Presidente.

Sólo unas breves palabras en homenaje, cariño y respeto a nuestro querido compañero Académico Prof. Julián Sanz Esponera. En primer lugar, me uno a todo lo mucho y bueno que se ha dicho hoy aquí sobre el Prof Sanz Esponera.

Puedo decir que mi cariño y respeto a Julián Sanz Esponera viene acentuado por el cariño, admiración y respeto que tuve a su padre el Prof. Julián Sanz Ibáñez. Fue Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad Central y Académico de las Reales Academias Nacional de Medicina y de las de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Director del Instituto del Cáncer y del Instituto Cajal del Consejo Superior de Investi-

gaciones Científicas. Promocionó la investigación en estas dos materias, cáncer y sistema nervioso, en unos momentos difíciles de la vida española. Hombre sabio, profundamente honesto, hábil y eficaz, su prematura muerte privó a la ciencia y a la medicina española de un actor necesario.

Antes de llegar a esta Real Academia, en el año 95 del pasado siglo, me había encontrado en diversas ocasiones con el Prof. Sanz Esponera. Siempre hablamos de su padre y nos entendimos y comprendimos con facilidad. Sus compañeros de las Universidades de La Laguna y Zaragoza lo admiraban y lo querían como excelente profesional universitario y médico y sobre todo como persona amable, seria, eficaz, cumplidora y con gran capacidad de organización. Esas son las cualidades que ha demostrado durante estos años en todas sus actividades en la Real Academia Nacional de Medicina. A mí me ha sorprendido no sólo en sus conferencias anuales, en las sesiones de los martes, en las que cada año ha presentado una novedad en la investigación oncológica, introduciéndose en las más modernas técnicas moleculares y/o genéticas, sino, también, en sus intervenciones, llenas siempre de cordura y profundidad académica, al discutir otras conferencias. Este académico, universitario, científico y médico ejemplar tenía otra cualidad para mí muy importante, y desgraciadamente no demasiado común, pero si imprescindible en la vida científica y académica: la fiabilidad. Julián ha sido para todos nosotros siempre un hombre fiable, su sí o no sencillos, tuvieron en todo momento un valor definitivo, no admitían dudas. Coherente con su vida fue la serenidad y entereza con que enfrentó su enfermedad, posiblemente el mejor testimonio de su fe.

Estoy seguro que el haber realizado las cosas apoyado en esta fe y, en consecuencia, siempre honradamente bien, en lo profesional, en lo social y lo familiar, ha hecho que Julián esté hoy gozando eterna y felizmente de la presencia de Dios.

Quiero decirles a su esposa Gloria, y a toda su familia, hijos y nietos, que cuenten siempre con mi sincera amistad y cariño.

Prof. Antonio Llombart Bosch

Exmo Sr Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina
Exmos Sres Academicos,
Familiares del Prof Julián Sanz Esponera
Queridos amigos,

Unas palabras para recodar la figura insigne del académico y amigo profesor Julián Sanz Esponera, cuya memoria conmemoramos en la tarde de hoy en medio del dolor de su prematura desaparición. Mi presencia en este acto no solo es como Académico y Presidente de la Real Academia de Medicina y Ciencias afines de la Comunidad Valenciana (RAMCV), sino también como patólogo, representando a los miembros de esta Sociedad, así como amigo de Julián desde hace mas de 30 años.

No creo preciso insistir en la personalidad, actividad universitaria y científica de nuestro amigo que ha sido magistralmente descrita por el académico Prof. Enrique Moreno González trayéndonos a la memoria las múltiples facetas de la vida de esta gran persona. Todo cuanto había que destacar sobre él, se ha hecho también brillantemente por sus compañeros de Academia, que me han precedido en la palabra.

Yo quisiera destacar su trascendencia como académico de esta centenaria institución, al ocupar el sillón numero 40 de la misma situándolo en el contexto de las ciencias morfológicas que tanto brillo han dado a la medicina científica y a la universidad española. Todos los morfologos como los patólogos españoles somos herederos de un legado cuya pervivencia debemos cuidar y transmitir a las nuevas generaciones. El Prof. Julián Sanz Esponera fue un insigne ejemplo de ello conociendo tal responsabilidad y sabiendo ocupar este sillón con la misma dignidad que también lo hicieran sus predecesores.

Quiero recordarles que el Academico de la RAMCV y de la Academia Nacional de la Historia el Prof. Jose Maria Lopez Piñero, siendo un profundo estudioso de la historia de las ciencias micrográficas de nuestro país, señalara en diversas ocasiones que tanto Julián como quien les habla entre otros, pertenecemos a la 4ª generación de morfologos que han enriquecido las ciencias micrográficas en España. Por ello quiero hacer un breve recuerdo de quienes nos precedieron, por cuanto varios de ellos ocuparon este digno sillón así como otros de esta academia.

Es sabido que la contribución al conocimiento de las ciencias morfologicas y específicamente de la anatomia patologica ha sido un producto de la llamada Escuela Histologica Española que si bien tuviera reconocimiento internacional a partir de la figura insigne de Santiago Ramón y Cajal, quien ocupara el sillón nº 28 de esta institución, no por ello puede considerarse como el punto de partida de la misma. Como Lopez Piñero ha señalado, la mitificación de la figura de este insigne morfologo, que se ha presentado como el iniciador de la micrografia e incluso de la anatomía patológica necropsica en España no puede llevarnos a olvidar

que el propio Cajal no surgió de la nada en medio del supuesto páramo científico del siglo XIX en España. Baste recordar figuras como la de Aureliano Maestre de San Juán verdadero promotor de la Histología desde su Cátedra en Granada o las figuras del también granadino y académico Federico Oloriz , histólogo y catedrático de Anatomia en la Facultad de Madrid. También hemos de recordar insignes figuras que contribuyeron a la formación de Don Santiago como el valenciano y casi olvidado Dr Luis Simarro y el bilbaino Alejandro Achucarro . Junto a los academicos que precedieron en el sillón nº 40 que fueron Rafael Cervera Royo (1863) y Antonio Fernandez Chacon (1908) hasta el discípulo de Cajal, Jorge Francisco Tello (1923), el siglo XIX conoció figuras de la anatomía patológica que debemos rescatar del olvido como fueran Tomas Garcia Suelto (1816), Manuel Hurtado de Mendoza (1830), así como la célebre escuela anatomoclinica gaditana con Javier Laso de la Vega (1818) y Manuel Jose Porto (1846) entro otros muchos distinguidos clínicos y patólogos.

La llamada segunda generación de morfopatologos estaría encabezada por Jorge Francisco Tello quien ocupara el sillón en 1923 estando apadrinado por su propio maestro Don Santiago. A este Catedrático de Histología y Anatomía Patológica se unirían en la misma generación científicos de la talla de Pio del Rio Hortega, Fernando de Castro y la gran pléyade de discípulos de los mismos. La tragedia de la guerra civil española no contribuyo al mantenimiento del alto nivel científico alcanzado en aquellos momentos, entrando en periodos de penuria que sufriría la generación sucesora de los mismos. Me refiero a personalidades, que configuran la llamada tercera generación, como el académico Julian Sanz Ibáñez, padre del hoy recordado académico, que ocupara el sillón en 1960 y tras su fallecimiento por Fernando de Castro (1964). A este periodo pertenecen también otros conocidos morfopatologos de la talla de Julian Sánchez Lucas, Alfedro Carrato Ibáñez, Jose Maria Ortiz Picon, Luis Zamorano Sanabria y mi propio padre Antonio Llombart Rodriguez. Fue sucesor en el sillón académico el también catedrático de la Complutense Prof. Agustín Bullon Ramirez (1968).

Julian Sanz Esponera pertenece como nosotros mismos a una generación, hoy ya muy numerosa de patologos, (seria la 4º generación) que vieron separarse, debido a la complejidad de los avances en el conocimiento científico y en la enseñanza de las mismas, la histología de la anatomía patológica como disciplinas universitarias ya que en nuestro país habían permanecido unidas por tradición de la escuela histológica. Paradójicamente ambas ramas del saber micrográfico resurgen en la actuali-

dad con potencia, uniéndose en la globalización del saber científico con la nuevas técnicas de investigación como la microscopia electrónica, los cultivos de tejidos e ingeniería tisular, citogenética, inmunohistoquimia y finalmente la biología y patología molecular aplicadas al diagnostico y pronostico de las enfermedades. Es un nuevo modelo de aproximación a la lesión que ha dejado atrás el clásico método anatomoclinico que sirvió como fundamento de la medicina del siglo pasado y que abre unas perspectivas insospechables y esperanzadoras para el futuro próximo de la medicina.

No pretendemos en esta breve intervención hacer una historia de la rica morfología española del siglo XX, que a nuestro juicio esta todavía por escribir, a pesar de algunos meritorios ensayos ya publicados. Pero si quisiéramos terminar esta intervención tomando como modelo la figura de la extinto académico Julián Sanz Esponera que fue trabajador incansable tanto en la docencia universitaria de mayor responsabilidad en las cátedras de las Faculatades de Medicina de Zaragoza y luego de Madrid, así como al frente de las jefaturas de Servicio de los Hospitales Clínicos de estas dos ciudades. Únase a ello las múltiples responsabilidades desempeñadas en estas instituciones con eficacia y brillantez. Ello hubiera sido motivo suficiente para coronar una exitosa carrera universitaria. Añadamos también sus múltiples intervenciones en esta Real Academia sirviéndola como académico y también como secretario de actas tal y como se ha señalado previamente por el Prof. Enrique Moreno.

Quisiera por ello concluir haciendo referencia a sus múltiples investigaciones Primero sobre el sistema neuroendocrino difuso y sus tumores conjugando su histología con la biología y patología tumoral que han tenido repercusión mundial en varias publicaciones mitificas de alto impacto. Se añade a ello los ultimas investigaciones dedicadas a la morfología y biología molecular del carcinoma pulmonar ofreciendo opciones pronosticas y terapéuticas de una medicina personalizada en oncológica. Todos estos trabajos se ha efectuado gracias a su visión para fomentar la puesta a punto de un laboratorio de biología molecular dentro del propio departamento de Anatomía Patológica, abriendo las puertas a sus muy numerosos discípulos entre los que destaca con brillantez la del académico correspondiente e hijo Julián Sanz Ortega.

La Real Academia Nacional de Medicina, la Universidad Complutense y especialmente sus discípulos y su familia con su mujer Gloria, deben recordar al académico desaparecido por su valía y también por ser una

persona ilustre, a quien todos recordaremos en el futuro con cariño y admiración.

Prof. Escudero Fernández

Gracias Sr. Presidente

Yo me quiero levantar para contribuir a ensalzar la figura de Julián Sanz Esponera al que ha glosado perfectamente el Prof. Moreno. Enrique te felicito por el cariño con que le has tratado como persona , como profesional, como docente y como académico.

Voy a hablar de algo que no se ha dicho aquí, quiero expresar el agradecimiento y la admiración que yo siento por él como enfermo suyo.

Como muchos sabéis he tenido tres tumores, uno que estaba cantado clínicamente que era un cáncer de pulmón, está en la sala quien me operó y fue Julián quien me dijo que era benigno. Tuve un cáncer de próstata y fue Julián quien lo diagnosticó de un Gleason bajo y tuve un cáncer de colon y fue quien lo tipificó de un tumor bien diferenciado. Hay que ser un gran patólogo para poder decir que un tumor es "menos malo" y ser así. Pues bien aquí estoy y hace más de 10 años del primer diagnóstico.

Esta experiencia es personal y por lo tanto es posible que esté ahora fuera de lugar el contarla pero al hacer una loa a su persona quiero que sea una alabanza a él de enfermo a médico. La tranquilidad que siempre me trasmitió con su sabiduría y afecto es algo que nunca se puede olvidar.

Fue como habeís dicho todos un gran profesional y un gran científico, pionero de la investigación traslacional de saber ser un magnífico histopatólogo conocedor de la citología básica y de la biología molecular para la aplicación en la clínica.

Le estoy muy agradecido y le he admirado siempre como persona y como médico.

Quiero mucho a Gloria y a sus hijos y me uno con mi mayor sentimiento a vuestro dolor como todos los académicos.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Siempre he creído que los actos necrológicos que organizamos en la Academia, son quizá los más entrañables que existen pero al mismo tiempo también son actos pedagógicos, hoy hemos asistido a través de un discurso muy bien hecho de Enrique Moreno, a las enseñanzas que da una vida de trabajo, dedicación, de entrega, creatividad en el oficio y de un extraordinario sentido del deber.

He tenido una vida muy paralela habiendo servido los dos en las mismas universidades, La Laguna, Zaragoza y Madrid. Además ha sido durante muchos años mi patólogo con lo que eso tiene de vinculación afectiva.

Todo lo que se ha dicho aquí de Julián Sanz Esponera es verdad y era un hombre extraordinariamente bueno, honesto,.. pero hay una faceta que hoy quería resaltar y es que era un hombre que está profundamente vinculado a esta Academia, incluso en momentos en los que no se encontraba muy bien venía a nuestras Sesiones, colaboraba en las Juntas Directivas y hasta fases muy avanzadas de su enfermedad, en la que mostró siempre una fortaleza de ánimo, una dignidad, un valor, una calidad humana realmente fuera de lo común. Se trata de una vida en la que todos nos tenemos que mirar, y de la que todos tenemos que aprender. Querida familia, querida Gloria, que os voy a decir que no sepáis respecto a mi afecto personal, pero lo que yo tengo que transmitir en estos momentos no es tanto mi afecto como el de toda la Academia.

En pocas situaciones, ha sido tan dudoso quien tenía que hacer el discurso necrológico porque había tantas personas que están dispuestas a hacerlo que realmente la elección fue difícil pero creo que la Junta Directiva ha acertado al elegir a un cirujano muy vinculado a él desde todos los puntos de vista. Y para terminar quiero resaltar que la composición de la mesa no es una composición hecha al azar sino que tiene también cierta carga simbólica, por un lado el Presidente de la Real Academia de Medicina de Valencia, que es un anatomopatólogo muy vinculado a él, por otro lado también tenemos aquí a Manuel Bueno, Presidente de la Academia de Zaragoza y vinculado a él tanto por su condición de Presidente de la Academia aragonesa como por su circunstancia vital que han vivido en paralelo. Por lo tanto están representadas algunas de las fuerzas que han animado y que han dirigido su vida, no quiero alargarme sin reiterar una vez más el afecto de todos nosotros, el afecto de esta asamblea hacia la familia y hacia el recuerdo de su persona. Por últi-

mo debo decir que tengo aquí una carta, de Manuel Díaz-Rubio, nuestro Presidente de Honor, junto con Hipólito Durán y que hoy no puede estar aquí, por circunstancias de enfermedad, me manda un mensaje que a mi me ha emocionado y que dice: "disculpa mi asistencia, reconocimiento, admiración, gratitud, todo en el recuerdo de un hombre bueno y un gran académico, nunca le olvidaremos, un abrazo para todos vosotros". Se levanta la Sesión.

IX SESIÓN CIENTÍFICA

Día 7 de mayo de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

LA ILUSIÓN DEL YO

THE EGO-ILLUSION

Por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila

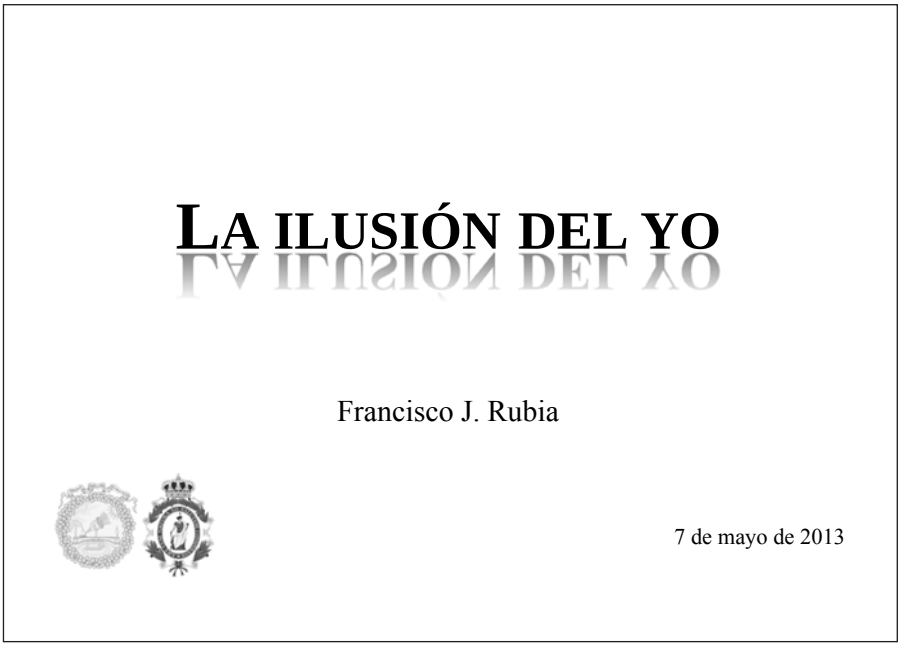
Académico de Número

Resumen

La experiencia subjetiva del yo es una construcción cerebral, o sea, una ilusión, tal y como ya lo dice la filosofía hindú y budista. No existe ninguna localización cerebral de ese yo. Es probable que su función sea predecir la conducta de los demás observando la propia. Determinadas lesiones cerebrales son capaces de modificar su existencia. Los experimentos en sujetos con cerebro escindido por sección del cuerpo calloso muestran que surgen dos yos, uno en cada hemisferio y con personalidades distintas. Ciertos síndromes, como la asomatognosia, el síndrome de negligencia y la anosognosia muestran que los límites del yo son dinámicos.

Abstract

The subjective experience of the "I" is a mental construction, i.e. an illusion, as already mentioned by ancient hindu and buddhist philosophy as well as asian mysticism. There is no specific cerebral localisation of this "I". It is likely that the function of the "I" is to predict the behaviour of others based on self-observation. Specific brain lesions can modify the experience of the "I". Split-brain patients who have their corpus callosum sectioned experience two "Is", one in each hemisphere and with two different personalities. Specific syndromes such as the neglect syndrome, asomotognosia, and anosognosia demonstrate that the limits of the "I" are dynamic



Diapositiva 1

Estamos tan familiarizados y satisfechos con la experiencia de nuestro yo que preguntarse si realmente ese yo existe parece como si fuese la pregunta de un retrasado mental. Y sin embargo la neurociencia moderna se plantea esa cuestión precisamente, a saber que el yo, como ya decía la filosofía hindú hace más de tres mil años, es *maya*, palabra del sánscrito que significa engaño, ilusión o lo que no es.

En la filosofía védica se acuñó la palabra *Ahamkara*, palabra compuesta de *Aham*, que significa "yo" y *kara* que designa todo aquello que ha sido creado. El yo sería una construcción ilusoria que aísla al sujeto de su entorno haciéndole creer que tiene una autonomía que no es real.

Como dice la psicóloga británica Susan Blackmore, la palabra ilusión no significa que no exista, existe como fruto de la actividad cerebral que al parecer genera esa ilusión en nuestro propio beneficio.

Cuando nos levantamos por la mañana nuestro yo se despierta unido a la consciencia. Vuelven los recuerdos del día anterior y los planes para el futuro. En una palabra: nos convertimos en esa persona que identificamos con la palabra "yo". Todos nosotros tenemos la impresión subjetiva de que dentro de nosotros se esconde la persona que llamamos "yo" y que recibe todas las sensaciones, toma todas las decisiones, recapacita, plani-

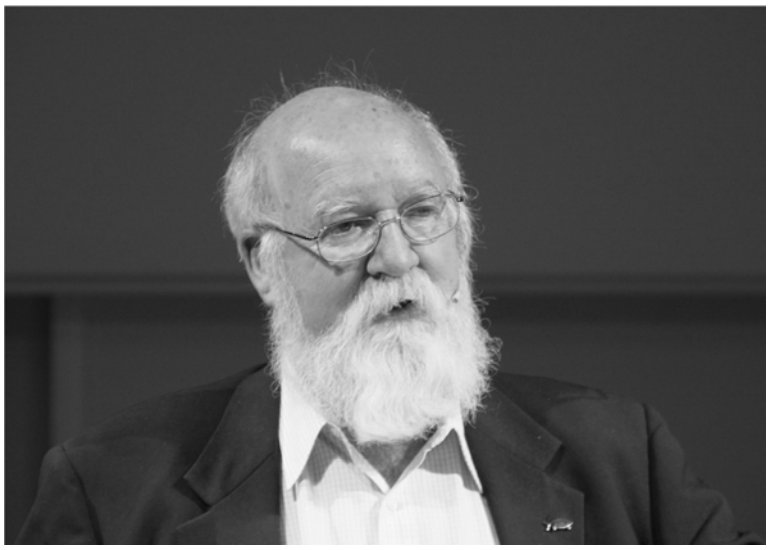
Diapositiva 2

fica, aprueba o rechaza. Es como una especie de homúnculo (Diapositiva 2) que controla todas las funciones cerebrales.

El filósofo estadounidense Daniel Dennett (Diapositiva 3) llamó a este proceso el Teatro Cartesiano, es decir, una especie de quimera de que en alguna parte del cerebro existe un lugar donde todos los sucesos mentales convergen y son experimentados.

En el siglo XVIII, el filósofo escocés David Hume (Diapositiva 4) ya dijo que no había ninguna prueba de que ese lugar existiese. Además se ha argumentado que la existencia de un homúnculo requeriría otro homúnculo dentro del primero y así sucesivamente.

David Hume decía: "Por mi parte, cuando entro más íntimamente en lo que llamo mí mismo (myself) siempre tropiezo con alguna percepción particular de calor o frío, luz o sombra, amor u odio, dolor o placer. En ningún momento puedo nunca cogerme a mí mismo sin una percepción, y nunca puedo observar nada excepto la percepción. Cuando desaparecen mis percepciones por algún tiempo, como cuando estoy profundamente dormido, durante tal tiempo estoy insensible a mí mismo y puede en verdad decirse que no existo".



Daniel Dennett

Diapositiva 3

David Hume

Diapositiva 4

Como vemos, para Hume el yo no es más que un haz de percepciones. Veinticuatro siglos antes Gauthama Buda había llegado a la misma conclusión.

Naturalmente existe la hipótesis de un ente inmaterial, al que se le ha llamado alma, que controlaría todas las funciones cerebrales. El problema es que con ella no resolvemos nada. Primero, porque el dualismo cartesiano siempre tuvo problemas para explicar cómo un ente inmaterial es capaz de mover la materia cerebral sin tener energía, lo que violaría las leyes de la termodinámica. En segundo lugar, porque la hipótesis del alma nos da una explicación, pero invalida cualquier investigación ulterior ya que la creencia en ella hace superfluo cualquier esfuerzo por conocer cuáles son las razones y los mecanismos de lo que hemos llamado la ilusión del yo.

Además, la hipótesis del alma no es una hipótesis científica porque no es ni confirmable ni falsable, siguiendo los criterios del filósofo austriaco Karl Popper.

No tenemos ninguna prueba de la existencia de algo permanente en nosotros mismos. Todo lo que nos rodea y todo lo que somos, biológicamente hablando, es efímero y perecedero.

Si el yo es la suma de nuestros pensamientos y acciones, entonces ese yo es fruto de la actividad cerebral. Lesiones cerebrales graves pueden producir un cambio de personalidad, y el mismo efecto puede tener lugar con la ingesta de drogas.

A pesar de que el yo sea un producto cerebral no existe ningún lugar en el cerebro en el que pueda localizarse. Muy probablemente, nuestro cerebro crea la experiencia del yo a partir de una multitud de experiencias, tanto las que llegan a través de nuestros sentidos como las que hemos almacenado en nuestra memoria.

Sabemos que el cerebro construye un modelo del mundo exterior y que teje las experiencias para formar una historia coherente que le permita interpretar y predecir futuras acciones. Generamos una simulación del mundo exterior para anticipar lo que vamos a hacer en él en el futuro y, de esa manera, asegurar la supervivencia. Esa sería la razón por la que preferimos un modelo de la realidad antes que la realidad misma.

No tenemos una conexión directa con la realidad, como ya dijo el filósofo alemán Immanuel Kant (Diapositiva 5). Kant afirmaba que incluso antes de que haya un pensamiento, antes de que podamos conocer algo sobre el mundo o sobre nosotros mismos tiene que haber un yo unificado como sujeto de la experiencia. Colocó ese yo unificado y primordial en

Immanuel Kant

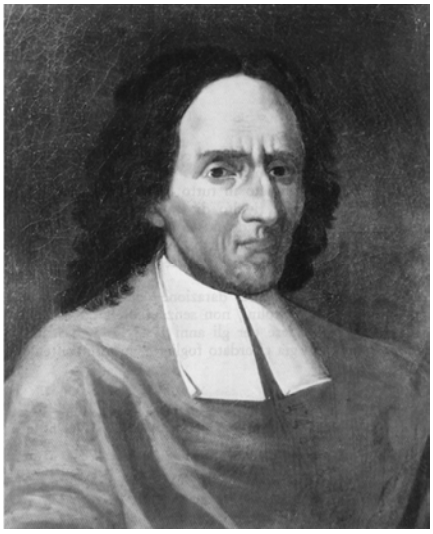
Diapositiva 5

el centro de su propia filosofía y argumentaba que ese yo interno creaba coherencia y prestaba ayuda a nuestra experiencia y nuestra percepción.

Hoy sabemos que todo lo que experimentamos se procesa en patrones de actividad neural que conforman nuestra vida mental. Y no tenemos ninguna conexión directa con la realidad exterior. Vivimos, pues, en una realidad virtual.

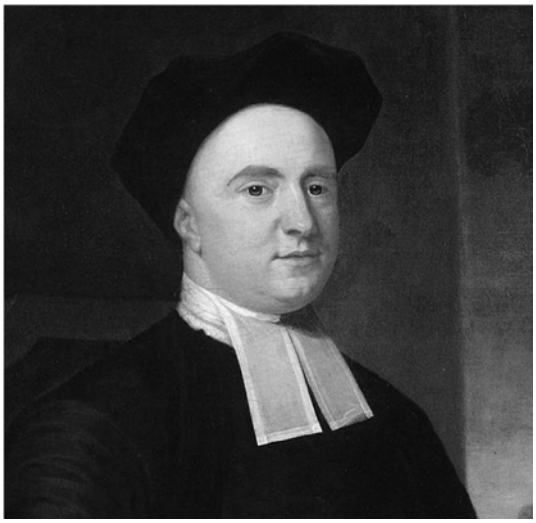
La filosofía hindú también considera la realidad exterior como *maya*, ilusión. Ya en el pasado se conocía que las llamadas cualidades secundarias dependían del sujeto que las experimentaba, como afirmaba Descartes. Y el filósofo napolitano Giambattista Vico (Diapositiva 6) lo expresa claramente en su libro *La antiquísima sabiduría de los italianos* de la manera siguiente: "si los sentidos son facultades, viendo hacemos los colores de las cosas, degustándolas, sus sabores, oyéndolas sus sonidos, y tocándolas, hacemos lo frío y lo caliente".

El filósofo empirista irlandés, el obispo George Berkeley (Diapositiva 7), decía que sólo conocemos lo que percibimos, de manera que sus contemporáneos discutieron si cuando caía un árbol en el bosque y nadie estuviera presente para escucharlo haría algún ruido. Por lo que hoy sabemos no habría ningún ruido, ya que el sonido no es ninguna cualidad de la realidad absoluta, sino sólo de la nuestra. Los colores, los sonidos,



Giambattista Vico

Diapositiva 6



George Berkeley

Diapositiva 7

los gustos y los olores no existen ahí afuera, sino que son atribuciones de nuestra mente. Ahí afuera no existen más que radiaciones electromagnéticas de distintas longitudes de onda que incidiendo sobre nuestros receptores producen potenciales eléctricos, los potenciales de acción, que son todos iguales provengan del ojo, del oído, del gusto, del olfato o del tacto. Es en las distintas regiones de la corteza donde se atribuyen las cualidades secundarias. De ahí que la lesión de la región cortical donde se procesa la visión cromática tenga como resultado que el paciente se vuelva acromático y no sólo no vea colores sino que ni siquiera sueñe con ellos.

En la construcción de ese mundo interior, si falta alguna información, el cerebro la suple para generar una historia plausible aunque no sea completamente exacta.

De la misma manera, el cerebro crea el yo consciente, aunque aún no sepamos cómo, y a partir de la actividad neuronal se pasa a un concepto tan abstracto como ese. El yo sería una construcción ilusoria que aísla al sujeto de su entorno haciéndole creer que tiene una autonomía que no es real. Tanto lo que llamamos yo como consciencia son construcciones cerebrales que encierran el gran problema de la neurociencia, a saber, cómo se pasa de la actividad neuronal a las impresiones subjetivas. Es lo que el filósofo australiano David Chalmers (Diapositiva 8) ha llamado el "problema difícil" de la consciencia. El paso de lo objetivo a lo subjetivo.

¿Qué sentido tendría esa ilusión del yo? Se ha argumentado que la razón es simplemente la función de predecir la conducta de los otros. Si creo que dentro de mí existe una persona que se comporta como cualquier otra, puedo predecir el comportamiento de los demás observando esa persona dentro de mí. La autoconsciencia sería, pues, el invento del yo para saber qué harán los otros.

El neurólogo indio afincado en Estados Unidos Vilayanur Ramachandran (Diapositiva 9) cree que el yo no es una propiedad holística de todo el cerebro, sino que surge de la actividad de series de circuitos que están distribuidos por todo el cerebro e interconectados entre sí.

El pionero de la inteligencia artificial, Marvin Minsky (Diapositiva 10), dice que la auto-consciencia es un segundo mecanismo paralelo desarrollado para generar representaciones de otras representaciones más antiguas.

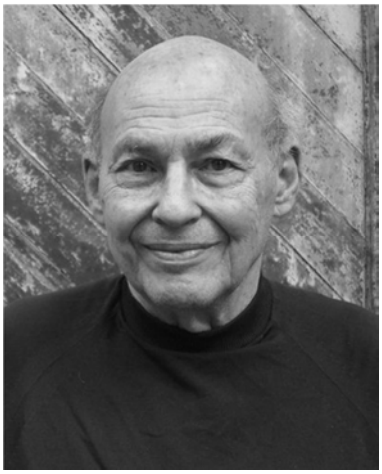
Y el psicólogo inglés, Nicholas Humphrey (Diapositiva 11), supone que nuestra capacidad de introspección puede haberse desarrollado específicamente para construir modelos de la mente de otras personas para poder predecir su conducta.

David Chalmers

Diapositiva 8

Vilayanur Ramachandran

Diapositiva 9



Marvin Minsky

Diapositiva 10

Nicholas Humphrey

Diapositiva 11

Esta última afirmación nos llevaría a relacionar la auto-consciencia con las neuronas espejo, de las que informé hace dos años en este mismo lugar, que nos permiten "reflejar" en el cerebro actos motores, pero también emociones e intenciones de los demás. En esto también está Ramachandran de acuerdo.

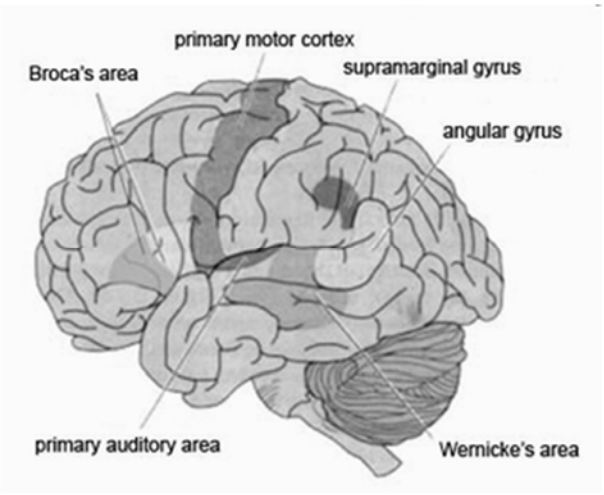
Habría que preguntarse si existe sólo un yo. No hace tanto tiempo se buscaba afanosamente *la* memoria, asumiendo que era una sola entidad. Hoy sabemos que hay distintos tipos de memoria con distintas localizaciones en el cerebro.

Lo mismo ha ocurrido con *la* inteligencia, y hoy se definen varios tipos de inteligencia. Por ello hay que preguntarse si no ocurrirá lo mismo con el yo. Ramachandran habla, por ejemplo, de diversos yos, o al menos de distintos aspectos del yo, como por ejemplo el sentido de unidad, la multitud de sensaciones y creencias, el sentido de la continuidad en el tiempo, el control de las propias acciones (esto último relacionado con el tema de la libertad o libre albedrío), el sentido de estar anclado en el cuerpo, el sentido de la propia valía, dignidad y mortalidad o inmortalidad. Cada uno de estos aspectos puede estar mediado por centros diferentes en distintas partes del cerebro y que, por conveniencia, los agrupamos a todos en una sola palabra: yo. Precisamente el aspecto más extraño de todos: el ser consciente de uno mismo es lo que Ramachandran supone que depende de las neuronas espejo.

Hay casos clínicos que muestran que existen muchas regiones cerebrales que juegan un papel en la creación y mantenimiento del yo, pero no existe ningún centro en donde se reúna todo físicamente.

Aparte del lóbulo frontal, donde se descubrieron estas neuronas por vez primera, existen numerosas neuronas espejo en el lóbulo parietal inferior, una estructura que ha experimentado una gran expansión en los grandes simios y en el hombre. Esta región se dividió en dos giros: el giro supramarginal (Diapositiva 12) que nos permite "reflejar" nuestras acciones anticipadamente, y el giro angular, que nos permite "reflejar" nuestro cuerpo, en el hemisferio derecho, y otros aspectos sociales y lingüísticos del yo en el hemisferio izquierdo.

La hipótesis de la relación de estas neuronas con la auto-consciencia supondría que utilizamos las neuronas espejo para mirarnos a nosotros mismos como si alguien lo estuviera haciendo. Y el mismo mecanismo que se desarrolló para adoptar el punto de vista de otro se volvió hacia adentro para mirar el propio yo. De manera que "auto-consciente" sería ser consciente de otros siendo consciente de mí mismo.



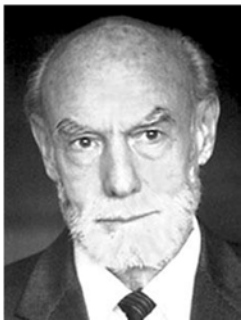
Diapositiva 12

Que el yo unificado puede ser una construcción cerebral lo muestran los experimentos realizados por Roger Sperry (Nobel 1981) y Michael Gazzaniga (Diapositiva 13) en sujetos con cerebro escindido o dividido. En pacientes que sufrían de epilepsia, con un foco en un hemisferio, y para evitar que se crease un "foco especular" en el otro hemisferio, cirujanos norteamericanos hace unas décadas seccionaban el cuerpo calloso e incluso en algunos pacientes también la comisura anterior.

Los experimentos mostraron que al hacerlo los cirujanos partieron literalmente en dos el yo, ya que aparecieron dos personas distintas con gustos y aficiones diversas y a veces contradictorias. En estos pacientes podía ocurrir que una mano abriese un cajón y la otra intentase cerrarlo.

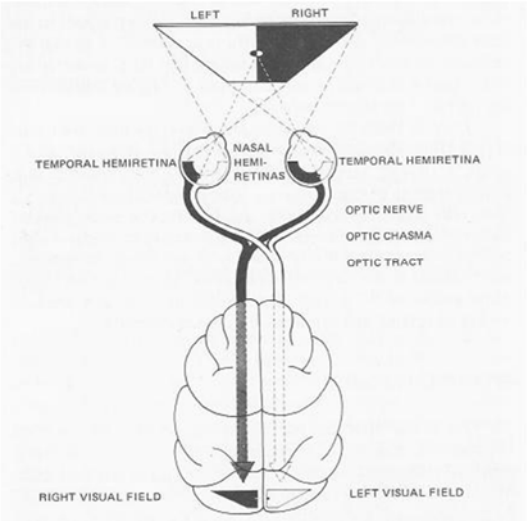
Preguntado el hemisferio no parlante de uno de estos sujetos, generalmente el derecho, que qué profesión quería ejercer en el futuro, respondió, mediante la utilización de letras del juego Scrabble, que quería ser corredor de fórmula uno, cuando el hemisferio parlante había siempre afirmado querer ser diseñador gráfico (Diapositiva 14, 15). Y el neurólogo Ramachandran tuvo un paciente que respondía con el hemisferio izquierdo creer en Dios y con el hemisferio derecho ser ateo.

La división de las conexiones entre los dos hemisferios había creado un segundo yo hasta ahora desconocido porque el yo del hemisferio dominante o parlante se había considerado el único.

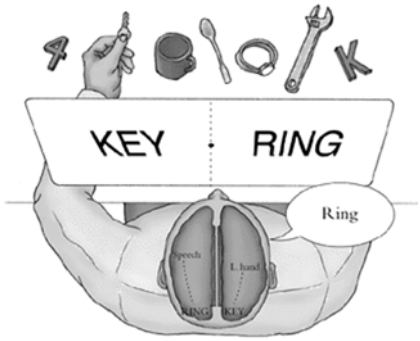


Roger Sperry **Michael Gazzaniga**

Diapositiva 13



Diapositiva 14



Diapositiva 15

Uno de los resultados más sorprendentes de estos experimentos fue la capacidad de interpretación del hemisferio izquierdo de la conducta iniciada por el hemisferio derecho. Si se le enviaba una señal al hemisferio derecho que decía "andar", el sujeto se ponía en marcha. Y preguntado el sujeto verbalmente que por qué lo hacía, el hemisferio izquierdo parlante respondía que iba a buscar una coca-cola, cualquier otra excusa o simplemente que tenía ganas de hacerlo.

Este fenómeno es algo parecido a lo que ocurre cuando se hipnotiza a una persona y se le ordena, ya hipnotizado que ande a cuatro gatas por la alfombra. Si en ese momento el hipnotizador lo despierta y le pregunta qué hace andando a cuatro gatas, el sujeto puede responder que porque se le había caído una moneda.

El hemisferio izquierdo, cuando no conoce las razones de la conducta del organismo se inventa una historia plausible para interpretarla. En otras palabras: para ese yo del hemisferio izquierdo una historia plausible, pero falsa, es mejor que ninguna.

Esta capacidad que llevó a su descubridor Michael Gazzaniga a llamar al cerebro dominante "el intérprete" se ve aún más claro en el siguiente experimento (Diapositiva 16).

Si se le proyecta a uno de estos pacientes un paisaje nevado al hemisferio derecho y la cabeza de una gallina al hemisferio izquierdo y luego se le pide que elija con cada mano entre varias imágenes que se les proyecta la que estuviese más relacionada con lo que habían visto, la mano derecha, controlada por el hemisferio izquierdo elegía una gallina y la mano izquierda, controlada por el hemisferio derecho, una pala.

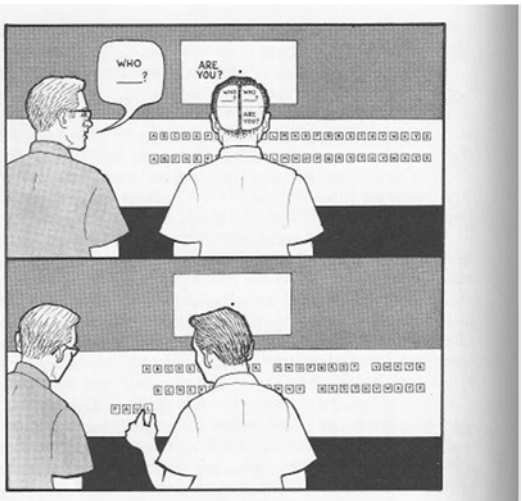


FIGURE 40. Volitional expression by the mute hemisphere (see text).

Diapositiva 16

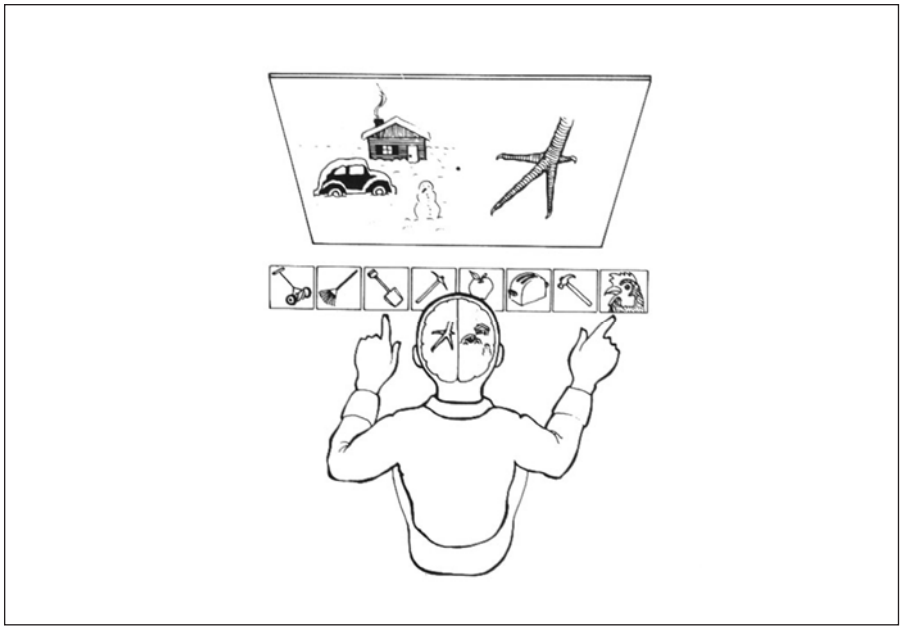
Pero si se le preguntaba al paciente que por qué había elegido con la mano izquierda una pala respondía que para limpiar la porquería del gallinero.

Para el yo izquierdo, repito, es mejor tener una historia plausible, aunque sea falsa, que no tener ninguna. La capacidad de suplir información que falta por parte del cerebro es lo que constituye los engaños tanto ópticos como de otro tipo a los que estamos acostumbrados. Pensemos, por ejemplo, cómo el cerebro cubre la información que falta en aquella parte de la retina que no tiene receptores visuales por la salida del nervio óptico, es decir, la mancha ciega que no se traduce en un escotoma en el campo visual.

Antes hablamos de casos clínicos en los que se produce una fragmentación del yo o la pérdida de uno de sus aspectos.

Uno de estos casos es la asomatognosia, o la falta de reconocimiento de una parte del cuerpo, que suele ocurrir tras una apoplejía con extensas lesiones de la corteza cerebral. La asomatognosia es una fragmentación del yo.

Otro ejemplo es el síndrome de negligencia hemiespacial, que ocurre por lesiones del lóbulo parietal derecho, en el que el paciente ignora, o más bien no atiende, a la mitad izquierda de su campo visual.



Diapositiva 17

Otro síntoma que afecta al yo personal es la anosognosia, o negación de la enfermedad. Un caso especial de anosognosia es el síndrome de Anton, o inconsciencia de la ceguera. Gabriel Anton (Diapositiva 17) describió uno de los primeros ejemplos de falta de consciencia de la ceguera en 1899.

Generalmente, las tres condiciones: asomatognosia, negligencia hemiespacial y anosognosia suelen ocurrir juntas por lesiones del hemisferio derecho.

Los límites del yo personal son más dinámicos que rígidos Hay cosas ego-cercanas, como el propio cuerpo, la mujer o el marido, los miembros de la familia. Por otra parte, los objetos que no tienen un significado especial para nosotros son considerados ego-distantes.

Ejemplos de alteraciones de las relaciones del yo son los fenómenos conocidos como *déjà vu* y *jamais vu*, o sea ya visto y jamás visto, en los que el paciente tiene la impresión de haber visto ya algo que no ha podido ver antes, o lo contrario, la impresión de no haber visto nunca algo que sí conoce. Esto está en relación con el sentido de familiaridad, sentido emocional que depende del sistema límbico, concretamente de la amígdala.

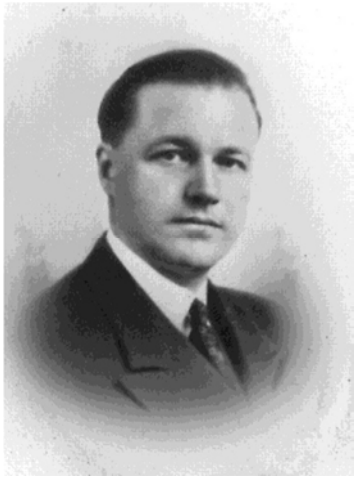
Gabriel Anton

Diapositiva 18

El individuo sano tiene una relación integrada y normal con el mundo. Nuestras relaciones con el mundo y con otras personas están en un equilibrio delicado y ese equilibrio se mantiene de manera automática e inconsciente. No somos conscientes de él hasta que no es violentado.

En 1923, el psiquiatra francés Jean-Marie Joseph Capgras (Diapositiva 18) describió un caso, el de Madame M., una mujer de 53 años que se quejaba que impostores habían sustituido a su marido, a sus hijos e incluso a ella misma. Su marido había sido asesinado y los impostores lo habían sustituido por otra persona. A este fenómeno lo llamó "l'illusion de sosies'. Sosia es en español una persona que se parece tanto a otra que es confundida con ella. El nombre proviene de la mitología griega en la que se cuenta la historia de Zeus que se transformó físicamente en la persona de Anfitrion para seducir a su mujer Alcmena. Temeroso de que la criada de Alcmena, Sosia, la alertase del engaño, hizo que Hermes se convirtiese en Sosia. El engaño tuvo éxito y Alcmena dio a luz a dos mellizos: uno, hijo de Zeus: Hércules; el otro, hijo de Anfitrion: Iphicles. De ahí que el nombre *sosie* signifique en francés doble.

El síndrome de Capgras está probablemente generado por la pérdida de la conexión entre el reconocimiento de caras, localizado en el giro fu-



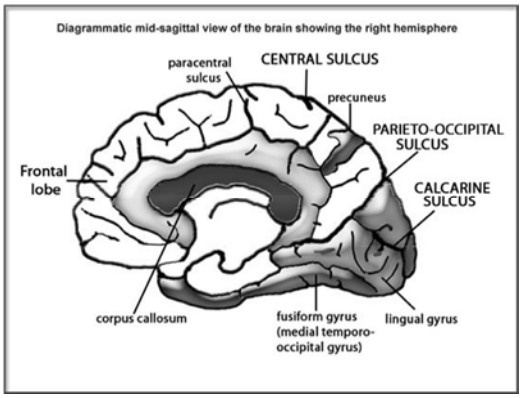
Jean-Marie Joseph Capgras

Diapositiva 19

siforme (Diapositiva 19), y el sistema límbico, especialmente la amígdala que le da significación emocional a los estímulos sensoriales. El paciente reconoce las caras, pero no son familiares para él, por lo que supone que son impostores o dobles.

Cuatro años tras la publicación del síndrome de Capgras, dos médicos franceses, Courbon y Fail, publicaron un artículo titulado: "El síndrome de la ilusión de Frégoli y la esquizofrenia". Courbon y Fail le dieron este nombre por Leopoldo Frégoli, famoso actor italiano en Francia por su extraordinaria capacidad de imitación. Estos pacientes encontraban a personas a su alrededor conocidas, aunque nunca las habían visto antes, es decir, lo contrario que los pacientes con síndrome de Capgras. El síndrome de Frégoli puede interpretarse como una super-relación con otras personas y en ese sentido se parece al fenómeno del *déjà vu*.

Los límites del yo son maleables, no son rígidos. Al yo se le ha comparado con una ameba que cambia su forma y sus márgenes. Un ejemplo de ello es lo que ocurre con los experimentos que utilizan una mano de goma (Diapositiva 20). Si se oculta la mano izquierda de un sujeto y se acarician simultáneamente la mano izquierda y la mano de goma con un punzón o pincel, al cabo de unos minutos el sujeto siente que la mano de goma forma parte de su cuerpo. La fusión de la información táctil y visual en el cerebro crea esa ilusión.

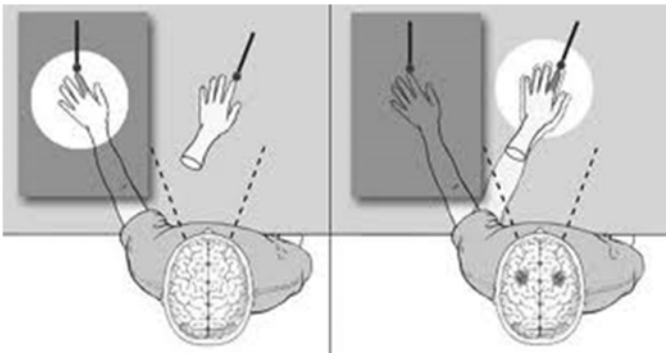


Diapositiva 20

Las memorias de todas las experiencias de la vida son muy importantes para la creación y mantenimiento del yo. Nuestra identidad es la suma de nuestros recuerdos, pero esos recuerdos se modifican por el contexto en el que se producen y, a veces, simplemente son confabulaciones. Con otras palabras: no podemos fiarnos completamente de ellos, de manera que el propio yo queda en entredicho. Por otra parte, sin un sentido del yo los recuerdos no tienen ningún sentido y, sin embargo, ese yo es un producto de nuestros recuerdos.

Personalmente pienso que existen al menos dos tipos de yo o de consciencia: una a la que llamo "consciencia egoica", que es la consciencia normal que solemos tener en la vigilia, aunque haya también diversos niveles, y que se caracteriza por un pensamiento dualista característico de nuestra capacidad lógico-analítica. Y una segunda consciencia que llamo "consciencia límbica" que es la que nos permite acceder a una especie de "segunda realidad", que es a la que llega el chamán, o el místico, mediante ciertas técnicas y que genera la sensación de trascendencia. La llamo consciencia límbica porque se debe a la hiperactividad de determinadas estructuras límbicas que se encuentran en la profundidad del lóbulo temporal. Su estimulación eléctrica o magnética es capaz de producir experiencias llamadas espirituales, religiosas, numinosas o de trascendencia. Ambas consciencias son antagónicas y una condición para que se produzca esta última es la anulación de la consciencia egoica, algo que conoce hace siglos la filosofía oriental.

Es de suponer que la consciencia egoica es dependiente de estructuras cerebrales filogenéticamnete más modernas, como la corteza pre-



Diapositiva 21

frontal y la corteza cingulada anterior, mientras que la consciencia límbica supone la dependencia de estructuras más antiguas pertenecientes al cerebro emocional o sistema límbico.

En resumen: el yo, como construcción cerebral, no tiene una localización exacta en el cerebro y es posible que existan distintos tipos de yo o de consciencia. Sus límites no son fijos y tanto ciertos experimentos como la patología nos muestra su fragilidad. Llama la atención el hecho de que atribuyamos al yo la mayoría de la actividad cerebral, cuando en realidad el yo racional es una instancia tardía en comparación con el inconsciente que gobierna la inmensa mayoría de nuestra actividad cerebral al servicio de la supervivencia.

Falta conocer por qué es generado ese yo unificado por el cerebro, y cuál es su función.

Gracias por su atención (Diapositiva 21)

BIBLIOGRAFÍA

DENNETT, D. Consciousness explained, Little Brown and Co. Boston, 1991

FEINBERG, T. E. Altered Egos. How the Brain Creates the Self, Oxford University Press. Oxford, 2001.

HOOD, B. The Self Illusion: Why There es no "You" Inside Your Head, Constable & Robinson Ltd. London, 2012. Metzinger, T.

The Science of the Mind and the Myth of the Self. Basic Books. New York, 2009.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por la ilusión con que hemos escuchado su "Ilusión del Yo". "Somos el tiempo que nos queda" (JM Caballero Bonald). Estamos hechos del tiempo que hemos vivido, y de la memoria que nos queda, o con Quevedo" soy un fui un seré y un es cansado".

Quisiera citar a otro Premio Nobel de 1965, que hace unos días ha fallecido, François Jacob, a quien he profesado gran admiración, tenía el laboratorio con Monod y Lwoff en el Instituto Pasteur, enfrente del que yo estaba. En su discurso de entrada en la Academia francesa indicaba "Estamos hechos de una extraña mezcla de ácidos nucléicos y de recuerdos, de sueños, proteínas y palabras". La palabra, como el Logos, "en el principio era el Verbo" es la invocación que surge sobre la espiritualidad en el ser humano.

Es importante recordar la definición de persona en Boecio, magister officiorum, cuya doctrina se expande hasta el siglo XVII, como el último de los filósofos romanos y el primero en el tiempo de los escolásticos, en 4 palabras expresa "rationalis naturae, individua substantia", es decir un ser racional en potencia o en acto, según el sentir aristotélico, y como individuo único e irrepetible, con código genético distinto, por el que hay que reafirmar el derecho a la vida, incluso en los no nacidos. La defensa de la vida frente a la cultura de la muerte. El derecho a la vida es anterior al Estado y no una concesión del mismo que dictamina quien debe vivir y quien no, con las falacias de una ideología totalitaria, bajo la subcultura de la impunidad o el resentimiento que odia mas a lo ético que al delito. Para Zubiri "la vida humana es una permanente posibilidad que se nos ofrece, sobre las diversas opciones que nos proporciona".

Como sabe, Gordon Allport define la personalidad como" la organización dinámica de los sistemas psicofísicos que determinan una forma de sentir, pensar y actuar, única en cada sujeto en un proceso de adaptación al medio". Como un proceso dinámico es distinto el Yo del niño, el adolescente del joven o adulto, y lleve el hilo conductor de la memoria. Hay pues que considerar modelos estructurales y conductuales, como el enfoque cognitivo-social de Swatson y Albert Bandura, o el modelo Gray: Ansiedad, Impulsividad Hostilidad, o el de Zurkeman: Neuroticismo, Agresividad, Actividad, Sociabilidad, Impulsividad; la definición integradora de Hans Eysenck del modelo PEN (Psicoticismo, Extroversion, Neuroticismo). Las 5 grandes características de Mc Crae y Costa la integran: Inteligencia, Neu-

roticismo, Extroversión, Experiencia, Estado Emocional, y de todo ello surge la responsabilidad. La ética deriva de la razón práctica de Kant Hay que considerar los Rasgos como cardinales, centrales, y secundarios. En los riesgos cardinales pueden predominar el egoísmo o el altruismo, quizás coincida con lo que llama conciencia egotista o la límbica de la afectividad, aunque como un violín de muchas cuerdas algunas este desafinadas. En la Universidad de Emory, con la que tuve relación en ms tiempos de estancia en el CDC de Atlanta recientemente han puesto de manifiesto que cuando una persona se interesa por el bien a los demás se produce una mayor irrigación cerebral en las zonas parieto-ocipital y en las productoras de dopamina y ocitocina, estamos configurados para ayudarnos (Gregory Bern), como una disposición cooperativa, y en a la comprensión a los demás, el papa Francisco insiste "no os canséis de ser misericordiosos". Es pues importante considerar además de la Neurobiología, la Ética, la estética y la espiritualidad como la razón de ser del hombre. Muchas gracias por sus importantes sugerencias.

Prof. Ribera Casado

Vaya ante todo mi felicitación al Prof. Rubia por su ponencia llena de sugerencias y que abre infinitas puertas a la reflexión. Mi comentario lo centro en un único punto muy específico de su intervención, que, a su vez, se puede considerar una pregunta. Entiendo que fracturar longitudinalmente el cuerpo calloso y extraer de ello consecuencias que pudieran ser generalizables no pasa de ser una mera observación experimental extemporánea, muy alejada de la medicina actual. Desconozco las fechas de esos experimentos, pero entiendo que por razones tanto clínicas como éticas no han podido ser contrastados en fechas recientes, lo que confiere el carácter de observación aislada a sus conclusiones y les resta valor científico. Tampoco sé muy bien hasta que punto esa forma de actuar no dejaba secuelas neurológicas importantes. Gracias de nuevo por la ponencia. Espero sus comentarios.

Prof. García Sagredo

Voy a ser muy breve. Además de felicitar al Profesor Rubia por esta inquietante conferencia, solo una pregunta. Se ha referido a experimen-

tos con cerebros "escindidos", pero hay un síndrome, la holoprosencefalia, que en su forma más grave sería el síndrome de Polifemo, en realidad es una falta de tabicación del cerebro anterior. Hasta donde sé, en las formas menores no se ha descrito ningún trastorno de la personalidad y en las formas más graves, en las que el defecto de tabicación es de casi todo el cerebro, el retraso mental es tan grave que no es posible detectar alteraciones del comportamiento. ¿Sabe usted si en este síndrome de holoprosencefalia hay alguna descripción acerca del comportamiento?

Muchas gracias.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Las conferencias del Prof. Rubia, son siempre como ha dicho el Prof. Serrano singulares, además tienen un sustrato cultural extraordinario, y hoy hemos caminado desde el idealismo más estricto hasta la neurociencia más moderna. La Sesión ha sido larga, ha sido sugerente, y no quiero abusar de mi posición para hacer otra conferencia, lo que si quiero es señalar dos cosas, que ha dicho al final, la autoconciencia, no tiene una localización única, probablemente es una función superior en la que intervienen grandes áreas cerebrales. Y por otra parte ha planteado una pregunta que desde un punto de vista biológico, social, y desde cualquier otro, tiene un enorme interés, es hasta qué punto la autoconciencia, tiene un valor biológico desde el punto de vista evolutivo. Ha sido una conferencia brillantísima, con una gran cantidad de aportaciones que la han enriquecido y que ponen de relieve la enorme cultura de nuestros Académicos. Muchas gracias otra vez y se levanta la Sesión.

X SESIÓN CIENTÍFICA

Día 14 de mayo de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

LA MEDICINA AL SERVICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DE JUSTICIA: LA PRUEBA PERICIAL MÉDICA EN LAS REALES ACADEMIAS DE MEDICINA

THE USEFULNESS OF MEDICINE FOR THE ADMINISTRATION OF JUSTICE: THE MEDICAL EXPERT EVIDENCE IN ROYAL ACADEMIES OF MEDICINE

Por la Excma. Sra. Dª. María CAstellano Arroyo

Académico de Número

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS DETERMINADAS POR CANALOPATÍAS

TRANSLATIONAL RESEARCH OF CARDIAC ARRHYTHMIAS DETERMINED BY CHANNELOPATHIES

Por el Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez

Académico Correspondiente

LA MEDICINA AL SERVICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DE JUSTICIA: LA PRUEBA PERICIAL MÉDICA EN LAS REALES ACADEMIAS DE MEDICINA

THE USEFULNESS OF MEDICINE FOR THE ADMINISTRATION OF JUSTICE: THE MEDICAL EXPERT EVIDENCE IN ROYAL ACADEMIES OF MEDICINE

Por la Excma. Sra. Dª. María CAstellano Arroyo

Académico de Número

Resumen

La Prueba Pericial Médica aporta al Juez la información científica necesaria para que éste comprenda el hecho, lo valore de acuerdo a las leyes y dicte una sentencia justa y acorde con el estado de los conocimientos del momento.

Las Reales Academias de Medicina, acorde con la Ley de Enjuiciamiento Civil, han sido siempre organismos consultivos de la Administración de Justicia y tienen, en sus Estatutos, a la pericia médica como uno de sus fines primordiales. Exponemos el procedimiento a seguir para realizar una pericia colegiada, acorde con lo recogido en la LEC.

.

Abstract

Medical Expert Evidence gives the judge the scientific information needed to understand the fact, so that he could value it according to the laws and sentence a fair judgment, reflecting the state of current knowledge.

The Royal Academies of Medicine, according to the Civil Procedure Act, have always been advisory bodies of the Administration of Justice and have, in their Statutes, medical expert evidence as one of its main purposes.

We describe the procedure to perform a collegial expertise, consistent with that contained in the Civil Procedure Act.

La Prueba Pericial Médica se encardina en el Sistema Judicial, como un instrumento de aproximación a la verdad de los hechos y a una sentencia más acorde con el rigor científico.

I. ORGANIZACIÓN ACTUAL DE LA ADMINISTRACIÓN DE JUSTICIA.

Prácticamente todas las leyes procesales españolas se han estrenado en la última década. Así ocurrió con la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa; igualmente la ley Orgánica 1/2000, de 7 de enero de Enjuiciamiento Civil, y la Ley 36/2011, de 10 de octubre de Procedimiento Laboral. La Ley 37/2011, de 10 de octubre de medidas de agilización procesal, afecta al procedimiento pericial.

La Ley de Enjuiciamiento Criminal data del 14 de septiembre de 1882 y aunque se ha modificado en algunos puntos, su estructura básica sigue vigente y continúa pendiente de una reforma necesaria que la adapte a los cambios tecnológicos y estructurales sucedidos en el ámbito científico y procesal; confiamos que esta reforma se produzca en breve y que los legisladores acierten en su elaboración para que dure, al menos, otro siglo.

I. 1. El Consejo General del Poder Judicial

La Ley Orgánica del Poder Judicial 6/1985 y las modificaciones posteriores son las normas que dirigen el funcionamiento de la administración de justicia, siendo el Consejo General del Poder Judicial el órgano de gobierno de los jueces.

I. 2. Organización del Poder Judicial

La ley Orgánica del Poder Judicial recoge que la justicia emana del pueblo y se administra en nombre del rey por los jueces y magistrados integrantes del Poder Judicial con sus características de independencia, inamovilidad y responsabilidad, sometidos únicamente, a la Constitución y al imperio de la Ley.

El Estado español organiza su territorio en torno a los partidos judiciales, de donde resultan los municipios, los partidos judiciales, las provincias y las Comunidades Autónomas.

Encontramos así los Juzgados (de Paz, de Primera Instancia, de Instrucción, de lo Penal, de lo Social, de lo Contencioso-Administrativo, de Familia de violencia de género, de Vigilancia Penitenciaria, y de Menores). Las Audiencias son provinciales y tienen Salas de lo Penal, de lo Civil, de lo Contencioso-administrativo y de lo Social. En ellas radican los juicios con Tribunal de Jurado Popular. Los Tribunales Superiores de Justicia son los autonómicos, con Salas de lo Civil, de lo Penal, de lo Contencioso-administrativo y de lo Social. La Audiencia Nacional con sede en Madrid, extiende su jurisdicción a todo el territorio nacional, entiende de los delitos de terrorismo, narcotráfico, falsificación de moneda, y contra la Corona. El Tribunal Supremo, con sede en Madrid es el órgano jurisdiccional superior y en sus Salas de lo Civil, Penal, Social, Contencioso-administrativo y Militar se conocen en última instancia los recursos, creando jurisprudencia y haciendo verdad la máxima de que "todos somos iguales ante la ley".

Finalmente el Tribunal Constitucional con sede en Madrid, solo se pronuncia sobre los recursos de constitucionalidad y de amparo que se someten a su consideración para que determinen si se han vulnerado los derechos fundamentales protegidos por la CE.

II. EL PROCESO JUDICIAL Y SUS TIPOS

Cuando las personas en su convivencia atropellan derechos de otros, que necesitan resarcimiento, se suele recurrir a los instrumentos que el Estado pone a nuestra disposición, en concreto a la Administración de Justicia que lo hace a través de los procesos judiciales. Sea cual sea el ámbito del proceso: civil, penal, social (laboral), o contencioso-administrativo, se atendrá a las exigencias constitucionales.

Todas las leyes deben interpretarse a la luz del artículo 24 de la Constitución[1].

Como dice Ricardo de Angel[2] "*El proceso, o en otras palabras el juicio, consiste en una serie de actos, revestidos de mayor o menor solemnidad,*

[1] Este artículo dice: "1. *Todas las personas tienen derecho a obtener la tutela efectiva de los jueces y tribunales en el ejercicio de sus derechos e intereses legítimos, sin que en ningún caso pueda producir indefensión. 2. Asimismo, todos tienen derecho al Juez ordinario predeterminado por la ley, a la defensa y a la asistencia de letrado, a ser informados de la acusación formulada contra ellos, a un proceso público sin dilaciones indebidas y con todas las garantías, a utilizar los medios de prueba pertinentes para su defensa, a no declarar contra sí mismos, a no confesarse culpables y a la presunción de inocencia…*".

[2] "*Introducción al Derecho*", en Medicina Legal y Toxicología. Gisbert Calabuig, 6ª ed.. Editor E. Villanueva Cañadas. Masson SA. Barcelona 2004.

en unas declaraciones, en unos personajes (juez, abogados, acusados, demandados) y por fin, en un pronunciamiento o sentencia que remata estas actuaciones".

Dentro de este ceremonial las pruebas, constituyen la más importante garantía del proceso; deben ser declaradas pertinentes por el juez, cuando las proponen las partes, y es necesario que estén ordenadas al fin previsto de demostrar la verdad.

La expresión pública del proceso es el juicio oral que cumple con la publicidad una de sus características fundamentales, otras son la oralidad, la inmediación (realizarlas ante el juez), la concentración y la contradicción. Todo ello acorde con el artículo 120 de la CE[3].

Las jurisdicciones penal, civil, laboral y contencioso-administrativas conducen a procesos distintos en lo formal, aunque en todas ellas se tenga por finalidad resolver el conflicto planteado conforme a lo que sea más justo y lo más justo será lo que quede objetivamente probado. Ya lo decía Liebman "*si la justicia es la finalidad última de la jurisdicción, la prueba es el elemento esencial de ella, porque no puede haber justicia más que fundada sobre la verdad de los hechos a los cuales se refiere*". Por ello el auxilio de la Medicina en los casos en que ésta sea necesaria se debe hacer conforme al estado actual de la ciencia.

En cada jurisdicción, el juez dispone de un compendio de normas dispuestas para ser aplicadas. Así:

II. 1. El proceso penal

Regulado por la Ley de Enjuiciamiento Criminal. Actualmente pendiente de reforma. En ella una cuestión fundamental sería plantear la cualificación de los peritos; otros temas importantes son los relativos a los agentes responsables de la investigación criminal, las exigencias de los centros en los que éstas pruebas se analizan, la cadena de custodia de las mismas; la obligación de custodia de las muestras y pruebas para garantizar el análisis contradictorio que permita a todas las partes aceptar la verdad resultante de los estudios realizados, así como otros aspectos científicos y garantías procesales.

El proceso penal se inicia con la denuncia, la querella o la publicidad del hecho delictivo; el Juez de guardia se hace cargo de la instrucción y

[3] Este artículo dice: "1. *Las actuaciones judiciales serán públicas, con las excepciones que prevean las leyes de procedimiento. 2. El procedimiento será predominantemente oral, sobre todo en materia criminal. 3. Las sentencias serán siempre motivadas y se pronunciarán en audiencia pública*".

se auxilia de la Policía Judicial, cuerpo especialmente preparado para la investigación criminal; tanto la Guardia Civil como la Policía Nacional tienen su Policía Judicial, interviniendo una en el medio rural y la otra en el medio urbano. Ambas tienen sus propios laboratorios que se han dotado con extraordinarios medios instrumentales para investigaciones biológicas (ADN), de tejidos, de explosivos, de balística y hasta de toxicología. Esta organización necesita de una buena coordinación, tanto en el lugar de la investigación y recogida de muestras, donde a veces se producen conflictos de competencia, como, posteriormente respecto al lugar donde se realiza la investigación. En nuestra opinión, la nueva Ley de Enjuiciamiento criminal se debería replantear el hecho de que sea el mismo ente (Policía, Guardia Civil) el que recoge las muestras, guarda las pruebas, realiza los estudios y da los resultados al juez, quedando, habitualmente las pruebas bajo la custodia del Secretario Judicial.

Los tipos punibles que se sancionan están en el Código penal, aprobado en 1995 con varias reformas desde entonces. En este se describen todas y cada una de las conductas constitutivas de faltas o delitos (tipificación) y se les asigna una pena proporcional a la gravedad de los hechos. En general se incluyen y castigan los daños contra la vida, la integridad física o psíquica de las personas, su seguridad, su libertad o su integridad moral. Por ello, en este ámbito es tan necesaria la Medicina Legal como auxiliar, ya que a través de la prueba pericial, dará las respuestas necesarias para que el juez conozca los hechos en todos sus extremos.

La colaboración con la justicia es obligada, tanto a través de las denuncias de hechos delictivos como de las aportaciones testificales que se soliciten.

Este principio fundamenta el deber de los médicos de comunicar al juez de instrucción, mediante el parte de lesiones, la asistencia a un lesionado, no solo cuando las lesiones se deben a agresión, accidente de tráfico o de trabajo, también se debe hacer con los accidentes fortuitos y otros mecanismos (lesiones producidas por las cosas o los animales)[4].

Cuando se denuncia un posible delito, se tiene el derecho a que se investigue a través de un proceso, en el que la víctima se persona como parte y con acusación particular, pero en este proceso, también la sociedad estará representada a través del Ministerio Fiscal que ejerce la acusación oficial, representando al Estado.

---

[4] Este deber se recoge en la Ley de Enjuiciamiento Criminal la en sus artículos 262 y en el 355 que dice *"… los Médicos que asistieren al herido estarán obligados a dar parte…"*.

En estos procesos, el juez está comprometido en encontrar la verdad objetiva, la realidad de los hechos en forma de pruebas. Aparte de las aportadas por las partes, él mismo está obligado a investigar de oficio, a través de las actuaciones que considere convenientes, sin limitación de pruebas ni presunciones legales.

La denuncia de un hecho, ante el juzgado de instrucción, pone en marcha las actuaciones propias de la investigación judicial, es el sumario, a través del cual el Juez investiga y obtiene conclusiones respecto a como ocurrieron los hechos, sus autores, etc.

Cuando, como resultado de la instrucción, el juez instructor imputa el delito y señala al acusado acaba su función, y aquí comienza la del juez penal encargado de juzgar.

Al inicio del juicio oral y público, el punto de partida es la presunción de inocencia del acusado, con todas las posibilidades para su defensa. Su propia declaración, las de los testigos propuestos por las partes, las pruebas recogidas en la fase de investigación se presentan y se practican ante el juzgador (principio de inmediatez), y alcanzan su máxima efectividad cuando se explican por parte de los peritos y se someten a contradicción entre ellos. Finalmente, la sentencia emana de la convicción del juez de la culpabilidad o inocencia del imputado, pero su convicción, aunque es personal, no puede ser caprichosa, sino que debe motivarla atendiendo a los hechos probados y demás circunstancias del caso, es lo que la propia ley llama "*… según las reglas del criterio racional*".

Lo dicho hasta aquí, pone en evidencia la importancia de la prueba pericial médica en el derecho penal; son muchos los casos, en los que de ella dependerá la inocencia o culpabilidad de una persona, su libertad, su fama, su desprestigio, o su ruina; o circunstancias que eximan, atenúen o agraven la pena del autor de los hechos, amén de otros extremos, lo que nos lleva a recordar la responsabilidad del perito médico plasmada en la frase de Ambrosio Paré "los jueces deciden según se les informa".

II. 2. El proceso civil

Regulado por la Ley de Enjuiciamiento Civil de 2000 y el Código civil. Estas normas se aplican a los conflictos jurídicos en los que se enfrentan intereses privados. Por ello el juez solo interviene a solicitud del particular que se siente perjudicado y reclama la reparación. En estos procesos el demandante y el demandado presentarán ante el juez sus razonamientos y propondrán las pruebas que los fundamenten. El juez en

su sentencia solo responde a aquello que se pretendió y no se pronuncia sobre elementos que no hayan sido pedidos por las partes. Estas características son las que nos llevan a decir que la justicia en el proceso civil es una "justicia rogada", ya que el juez se atiene a lo que las partes le piden a través de las pruebas que ambas aportan; es excepcional que por sí mismo proponga o solicite pruebas complementarias. En estos procesos se busca la verdad formal que es aquella a la que se llega a través de las pruebas aportadas.

Los asuntos pueden ser variados, pero con frecuencia están presentes los contratos entre las personas; los compromisos a través de los cuales las personas se intercambian bienes y servicios de todo tipo. La participación de la Medicina en estos procesos es frecuente[5], ya que la validez jurídica de cualquier contrato requiere la plena integridad de la capacidad de comprensión, juicio y razonamiento de las personas que intervienen, así como la plena libertad en la toma de decisiones. El matrimonio como contrato y los deberes familiares son origen de numerosos conflictos, y como no, aspectos materiales como las transmisiones patrimoniales o los testamentos, etc.

En la jurisdicción civil tienen mucha importancia las demandas por malpraxis médica. En ellas se valora el daño causado al paciente en su vida, en su integridad física, psíquica o moral, y se hace señalando como responsable a un profesional sanitario, en particular, a un equipo asistencial o a un Centro. De la valoración del daño a la persona que realice el perito médico, dependerá la cuantía de la indemnización.

Al tener estos conflictos el carácter de privados permiten que el proceso pueda resolverse sin que llegue a haber juicio, ya que las partes pueden llegar a un acuerdo que sea satisfactorio para ambas, esta sería la llamada transacción y la vemos, a menudo en las demandas de indemnización por las lesiones derivadas de accidentes de tráfico.

En el momento actual, el Ministerio de Sanidad trabaja (Comisión Asesora del Consejo Asesor de Sanidad) en la elaboración de un "Baremo de Daños derivados de la asistencia sanitaria". El mismo facilitaría un Sistema de Mediación sanitaria en el que las reclamaciones por malpraxis se podrían dirimir en el ámbito extrajudicial, con importantes y numerosas ventajas para las partes implicadas.

---

[5] Una enumeración de todos los procesos civiles de interés médico los hacíamos en: Castellano Arroyo, Mª. "*La prueba pericial en las esferas civil y laboral*". En "*La prueba pericial médica en el Derecho*". Coordinadora: B. Martínez Jarreta. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Zaragoza. 1996.

II. 3. El proceso laboral

Se desarrolla en los juzgados de lo Social mediante la aplicación de la Ley 36/2011 de Procedimiento Laboral. Esta norma atribuye la competencia para conocer las reclamaciones de daños, derivados de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales a esta jurisdicción y no a la civil, con la que hasta ahora las compartía; también se le atribuye competencias en orden a la "valoración, reconocimiento y calificación del grado de discapacidad, así como sobre las prestaciones derivadas de la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia". Declara al orden social el garante del cumplimiento de las normas de prevención de riesgos laborales, al considerarla de típico contenido "social", extendiéndose la competencia a las reclamaciones por daños derivados del incumplimiento de las obligaciones sobre esta materia.

Respecto a la prueba pericial, se realiza en el juicio, presentando los peritos el informe y ratificándolo. También podrá ser requerido un médico forense, "*… en los casos en que sea necesario su informe en función de las circunstancias particulares del caso, de la especialidad requerida y de la necesidad de su intervención, a la vista de los reconocimientos e informes que constaren previamente en las actuaciones*".

II. 4. El proceso contencioso-administrativo

La Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, dispone los procesos en los que el pleito se dirige contra la administración.

Recientemente la Medicina se ha visto inmersa en estos procesos, al establecerse que las demandas de responsabilidad profesional deben dirigirse por esta vía, cuando la asistencia se produjo en los Hospitales públicos[6], ya que en estos casos se busca la responsabilidad patrimonial de la Administración Pública. En esta vía, más que buscar la mala práctica profesional médica, se va a determinar el daño sufrido como responsabilidad jurídica objetiva, más fácil de probar.

[6] Esto se produce acorde con la Ley 30/1992 de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común que recogía en su título X la Responsabilidad de las Administraciones Públicas y de sus autoridades y demás personal a su servicio.

Al señalarse esta vía procesal para las demandas por malpraxis, en centros públicos, la vía civil ha quedado para la asistencia en el ámbito privado, y la vía penal, casi en extinción y reservada a casos flagrantes.

El procedimiento Contencioso-administrativo facilita enormemente la investigación, hay que demostrar en que estado entró el paciente al hospital, que asistencia se le prestó, que medios se pusieron a disposición de un diagnóstico acertado y diligente, si se erró en el diagnóstico, o si el desenlace no deseado estuvo relacionado con el tratamiento; pero, si en efecto, se prueba que la patología del paciente, pudo diagnosticarse y tratarse adecuadamente y los resultados esperados eran favorables, en contra de los que se produjeron, la sentencia suele ser favorable a reconocer el daño e indicar la reparación por parte de la administración.

En estos casos, es frecuente encontrar fallos organizativos y de medios que no dependen del médico, el cual, a menudo desempeña su trabajo en unas condiciones de tiempo, lugar, sobrecarga o medios que no son los que él desearía; estas circunstancias, justifican los cauces actuales en que se desenvuelve el procedimiento administrativo.

En todos los tipos de procedimientos, en todas estas formas de investigación y juicios participa la Medicina, muchas veces como protagonista, ya que el resultado va a depender de lo que se diga a través de la prueba pericial médica y de la forma en que los peritos la expliquen y sostengan.

III. LA PRUEBA PERICIAL MÉDICA: DONDE EL MÉDICO SE CONVIERTE EN LOS OJOS DEL JUEZ

La pericia médica es la manifestación más genuina de la Medicina Legal y Forense, aunque la pericia médica cabe en cualquier otra especialidad médica, pero siempre de una forma casi excepcional.

La actuación puede tener mayor o menor complejidad en su realización y se plasma en un documento escrito, que se denominaba “dictamen” cuando se realizaba sobre el análisis de documentos, aportados a la causa, mientras que se denominaba “informe” cuando, además de la documentación eran necesarias otras actuaciones como la exploración de personas (fallecidas o vivas) o pruebas o experimentos de laboratorio. Actualmente encontramos el uso de los términos dictamen e informe como sinónimos, incluso en la propia Ley de Enjuiciamiento Civil.

La naturaleza de la prueba pericial médica es la misma, con independencia de que ésta se practique en el ámbito penal, civil, laboral o contencioso-administrativo. El perito se aproxima al proceso, conoce los hechos que se investigan y enjuician, hace suyas las cuestiones médicas planteadas, las estudia, y ofrece las respuestas necesarias y útiles para el Juez.

Consideramos útiles y oportunas las respuestas que sirven al juez o tribunal para esclarecerle como ocurrieron los hechos y cuales fueron las consecuencias para los perjudicados, esto facilita su valoración y pronunciamiento sobre ellos.

En todas las jurisdicciones, la prueba pericial médica es importante, sus consecuencias para las personas afectadas pueden modificar su vida, su economía o su proyección social; por ello, cualquiera que sea la jurisdicción para la que se actúe, el perito será un profesional especializado, experto, capacitado, bien formado y que cuente con los medios de prueba necesarios para el objeto de la pericia.

No obstante, en el proceso penal, por su objeto, la prueba pericial médica adquiere especial trascendencia, ya que de ella puede depender la culpabilidad o inocencia del imputado, su libertad, su propia dignidad o su imagen social. Por ello haremos especial énfasis en la necesidad, en este ámbito, de una pericia médica oficial y privada de calidad y con criterios acordes con las exigencias científicas actuales.

La Ley de Enjuiciamiento Criminal dice en su artículo 456 "*el juez acordará el informe pericial cuando, para conocer algún hecho o circunstancia importante en el sumario, fuesen necesarios o convenientes conocimientos científicos o artísticos*", a esto añade la Ley de Enjuiciamiento Civil en su artículo 335 "*…técnicos o prácticos*".

Mientras que la policía averigua, al perito se le llama al proceso para que conozca los hechos, los estudie y los valore teniendo como referencia los principios de su ciencia, cuando está en juego la inocencia o culpabilidad de una persona se debe exigir una pericia en la que se apliquen los conocimientos y medios más modernos. Esto no contradice lo expresado por el TC, cuando dice que "*los medios de prueba no son ilimitados y que las pruebas propuestas deben ser declaradas pertinentes por el juez*"[7].

En el proceso penal la actuación pericial se convierte en un deber. Nadie puede negarse a colaborar con la justicia en el esclarecimiento de un delito[8], hasta el punto de que esta actitud puede llegar a constituir

[7] Esto se dice en las Sentencias 40/1986 y en la 149/1987.

[8] Nadie puede negarse a acudir al llamamiento del juez para desempeñar un servicio

el delito de denegación de auxilio a la justicia cuando se persiste en la negativa de forma injustificada y se ha recibido el correspondiente apercibimiento judicial.

La designación judicial obliga, por tanto, al médico a aceptar el encargo. Debe comparecer ante el juez, conocer el asunto y jurar o prometer proceder bien y fielmente; acorde con sus conocimientos y habilidades, realizará sus operaciones sin proponerse otro fin que el de descubrir y declarar la verdad.

El artículo 478 de la Ley recoge el contenido del informe pericial que desde el punto de vista formal comprenderá: 1) Descripción de la persona o cosa que sea objeto del mismo, en el estado o modo en que se hallen. 2) Relación detallada de todas las operaciones practicadas por los peritos y de sus resultados. 3) Las conclusiones que, en vista de tales datos, formulen los peritos conforme a los principios y reglas de su ciencia o arte.

El informe pericial será susceptible de ampliación a través de preguntas del juez o de las partes. El juez podrá nombrar un tercer perito cuando hay discordancia entre los que hayan actuado.

Los médicos están a menudo en el origen del proceso penal, ya que en casos de agresiones, autolesiones o accidentes que tienen como resultado lesiones de mayor o menor gravedad, los médicos que prestan la asistencia sanitaria están obligados a emitir un Parte de Lesiones, documento médico-legal, dirigido al Juez de Instrucción (al que corresponde la guardia); en éste se resumen la naturaleza de las lesiones atendidas, el tratamiento aplicado y el mecanismo de producción, circunstancias que determinan los pasos a seguir en la investigación.

Otras veces las actuaciones son propiamente forenses como el levantamiento del cadáver, la autopsia judicial, etc., etc. Son actos médicos que se acompañan de recogida de indicios, datos y pruebas, irrepetibles una vez practicados, e imprescindibles y fundamentales, después, para conocer qué sucedió y como sucedió. En palabras de E. Villanueva "*una prueba pericial no hecha, o hecha mal o a destiempo supondrá la condena o absolución, el error judicial, o en definitiva el fallo del sistema*".

La trascendencia de la prueba pericial es tal, que una Ley de Enjuiciamiento Criminal moderna, debería contemplar para sus peritos oficiales (los Médicos Forenses) la necesidad de la especialización en Medicina

---

pericial si no estuviese legítimamente impedido (artículo 462 Ley de Enjuiciamiento Criminal).

Es obligado cumplir las sentencias y demás resoluciones firmes de los Jueces y Tribunales, así como prestar la colaboración requerida por éstos en el curso del proceso y en la ejecución de lo resuelto (artículo 118 CE).

Legal, la cual se cursaría con un periodo troncal (como el resto de las especialidades médicas), y una formación médico-legal específica en los Institutos de Medicina Legal mixtos, en los que se integren como dispositivos formativos los Departamentos Universitarios, el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forense y otros centros de interés. Con este sistema, no quedaría ninguna duda sobre la calidad científica de la pericia médica oficial: autopsia judicial y sus exámenes complementarios, y cualquier otra, en la que puedan estar peritos de parte, cuando ya se conoce la implicación de personas que se verán posteriormente afectadas por la instrucción judicial.

El aspecto procesal sobre la pericia penal se complementa en sus defectos con la recogida en la Ley de Enjuiciamiento Civil respecto a la prueba pericial, regulada por los artículos 335 al 348.

Los dictámenes periciales se aportan con la demanda y con la contestación a ésta cuando se hace de forma escrita. El dictamen se entrega escrito y se puede acompañar de otra documentación que sea significativa.

El acto médico pericial requiere de la metodología propia con la que se alcance el fin propuesto. Entendemos que la protección jurídica de los ciudadanos y los derechos constitucionales referentes a la tutela efectiva de los jueces, que son derechos de primera generación, no se cumple por el solo hecho de tener buenos jueces, sino por el hecho de tener buena justicia y ésta hoy sólo existe allí donde haya buena organización judicial y por tanto buenos peritos.

La investigación de la verdad pericial se inicia con la recogida de datos que proporciona la observación; estos pueden proceder de una historia clínica, de informes de autopsia, o de la exploración de la persona objeto de la pericia, por parte del perito. Con ellos se construye la hipótesis de trabajo y posteriormente se confirma o rechaza a través de la experimentación, cuando es preciso y posible, o a través de la bibliografía de referencia que aporta datos objetivos y ciertos con los que comparar los propios.

En la pericia médica la certeza vendrá de la mano de la precisión de las pruebas o instrumentos de medida empleados, del número de elementos de juicio reunidos y valorados y, por último, de la concordancia encontrada entre las pruebas y datos coleccionados.

El trabajo pericial conduce en ocasiones a la certeza científica que satisface a todos. Otras veces, no es así, y los hechos observados tienen que ser interpretados desde las opciones que ofrece hoy la Medicina, de la que decimos que no es una ciencia exacta; por ello, en estos casos las

conclusiones tienen que dejar claro si un determinado hecho es "posible" o "imposible" en su ocurrencia; y cuando es "posible" hay que establecer, la "probabilidad" de que haya podido suceder así. De esta manera el propio juez podrá decidir si lo acepta o lo rechaza, teniendo en cuenta cuantas circunstancias se hubieran aportado en la causa.

El informe pericial tiene que convencer a través de la verdad demostrada, razonada y sustentada científicamente. Las conclusiones a las que se lleguen se expondrán de forma clara y comprensible. Estas se corresponderán con las cuestiones que interesaban al juez, una vez conocidas las circunstancias del caso juzgado.

III. 1. Los peritos médicos

Una Administración de Justicia de calidad debe tener a su disposición los mejores medios de prueba y, por tanto a los mejores peritos oficiales y, como no, buenos peritos a los que puedan acudir los particulares.

Sin embargo, ninguna ley procesal exige la condición de especialista a los médicos que actúan como peritos, ni siquiera a los Médicos Forenses que actúan en el seno de los Institutos de Medicina Legal llevando el peso de la pericia oficial.

La más moderna Ley de Enjuiciamiento Civil, dice en el artículo 340, respecto a las condiciones de los peritos que "*deberán poseer el título oficial que corresponda a la materia objeto del dictamen y a la naturaleza de éste. Si se tratare de materias que no estén comprendidas en títulos profesionales oficiales, habrán de ser nombrados entre personas entendidas en aquellas materias…*".

No obstante, los peritos médicos se corresponden con los denominados por la Ley de Enjuiciamiento Criminal "peritos titulares" al tener un título oficial en una ciencia o arte, cuyo título está reglamentado por la administración, el de licenciados en Medicina.

III. 1. 1. Designación de los peritos

La forma de designación de peritos la recoge el artículo 341 de la Ley de Enjuiciamiento Civil; pueden ser designados a propuesta o instancia de las partes, o designados de oficio, nombrados por el tribunal en los procesos sobre filiación, capacidad, matrimonio y menores.

Para la designación judicial de los peritos los Colegios de Médicos deben enviar en el mes de enero de cada año, una relación de colegiados dispuestos a actuar como peritos; sobre esa lista, cada juzgado sortea la letra por la que se inician los llamamientos, siguiendo el orden correlativo a lo largo del año. Designado el perito, se persona en el juzgado para conocer la naturaleza de la pericia (suele formularse de forma concreta). Si la considera conforme a su capacidad y acepta, puede, en ese mismo acto hacerse con la documentación aportada que pueda servirle en el cumplimiento de su cometido. No obstante, puede completar la información con la entrevista y exploración de personas (lesionados, salud mental, etc.) o la ampliación de la documentación clínica e incluso pruebas no realizadas hasta entonces. En ese momento de la aceptación solicita provisión de fondos, quedando eximido de hacer el informe cuando estos no se satisfacen.

III. 1. 2. El testigo-perito

Es preciso dedicar unas líneas a esta figura, nueva en la Ley de Enjuiciamiento Civil y no exenta de polémica, y crítica por nuestra parte. Esta reúne en la misma persona dos condiciones que son diferentes y con distinta participación en el proceso: el testigo y el perito. De un lado el testigo, a este no se busca, simplemente estaba allí y, después cuenta lo que vio; del otro lado el perito médico, a éste se le busca, se le trae al proceso y se le pide que aporte sus conocimientos para estudiar unos hechos, valorarlos a la luz de la ciencia y extraer las conclusiones que aporten al juez la información que necesita para pronunciarse.

En el juicio el testigo relata y el perito interpreta; por eso no es aceptable que se proponga al médico como testigo-perito porque conoce unos hechos, a menudo relacionados con su relación asistencial hacia un paciente, con el propósito de que en el juicio confirme que conoce los hechos y, acto seguido, los interprete según la ciencia, a modo de pericia.

Esta figura está regulada en el artículo 370. … el apartado 4 dice: *Cuando el testigo posea conocimientos científicos, técnicos, artísticos o prácticos sobre la materia a que se refieran los hechos del interrogatorio, el tribunal admitirá las manifestaciones que en virtud de dichos conocimientos agregue el testigo a sus respuestas sobre los hechos…*".

Lo habitual es que la propuesta del médico como testigo-perito, la haga el propio paciente y por sus propios intereses, lo que exime al médico de

su deber de secreto, que afectaría a todos los datos de salud conocidos por éste en función de su relación médico-paciente. Esto significa que estaría acorde con lo legal y lo deontológico, acudir al proceso, declarar y seguidamente interpretar científicamente lo observado en su paciente. No obstante, el médico citado como testigo-perito será prudente acerca de lo que declare y explique, sin olvidar que está dando publicidad a información obtenida en una situación asistencial con finalidad terapéutica y protegida por la confidencialidad. El Código de Deontología Médica a este respecto dice: "*… El médico que fuese citado como testigo, en virtud de nombramiento judicial, tiene la obligación de comparecer. En el acto testifical se limitará a exponer los hechos que, en virtud de su condición de médico, haya visto u oído y que sean relevantes para la causa. Preservará el secreto médico hasta donde sea posible y solo revelará aquello que sea estrictamente necesario para la resolución del asunto judicial. En los pleitos civiles no podrá dar información privilegiada obtenida confidencialmente por su condición de médico… El médico no debería prestarse a actuar como testigo-perito*[9]".

El paciente suele recurrir a esta modalidad de pericia por motivos meramente económicos, ahorrarse el coste de la pericia, utilizando al médico como testigo y "de paso" como perito; con esta forma de actuación, se consigue una información científica y propia de conocimientos especializados y de un esfuerzo profesional, sin coste alguno.

III. 1. 3. Cualidades y cualificación de los peritos

Un buen perito tendrá una buena formación médica teórica y práctica, y unos conocimientos jurídicos suficientes que le permitan entender cuales son los aspectos médicos necesarios en cada caso, es decir qué información necesita el juez para considerar unos hechos de base médica como probados y poder así aplicar la ley que corresponda. Todos los médicos legistas clásicos escribieron sobre las cualidades del buen perito. Recogemos las siguientes:

1. La posesión de unas cualidades naturales que para Pedro Mata eran: la diligencia, la entereza, la moderación, la veracidad, la franqueza, la imparcialidad, la prudencia, la consideración, la inclinación al bien y la dignidad profesional.

[9] Esto se dice en el Código de Deontología en el Capítulo XVII. Médicos Peritos, en el artículo 61 y en los apartados 3 y 8 de este artículo. Consejo General de Colegios Médicos. Organización Médica Colegial, Julio 2011.

2. Formación médica teórica y práctica adecuada, con la visión necesaria para saber como y donde actualizar el estado de la medicina respecto a un aspecto concreto (técnica quirúrgica, últimos tratamientos, actuación protocolizada frente a una determinada situación de urgencia, etc.).

3. Conocimientos jurídicos que le permitan conocer las peculiaridades de cada jurisdicción y captar exactamente el sentido de la misión que se le confía y el alcance de las conclusiones que se deriven de la información que aporta en su informe, puesto que servirán al juez de base para sus decisiones jurídicas. Palmieri lo expresaba diciendo que "el perito debe repensar jurídicamente los hechos médico-biológicos que estudia".

Las cualidades esenciales, ante la complejidad actual de la pericia serían: Objetividad en la interpretación de las pruebas. Reflexión y sentido común, para reducir el problema a sus términos más simples. Juicio para jerarquizar y subordinar los datos secundarios a los principales. Prudencia en la formulación de las conclusiones. Imparcialidad que debe fundarse sólo en lo que se pueda razonar desde la ciencia y el rigor. Veracidad, acorde con todo lo anterior. A esto añadía Nerio Rojas saber dudar y evitar el orgullo que ciega y que lleva a aferrarse a la interpretación propia, frente a la más evidente del perito contrario.

En cuanto a la cualificación de los peritos, ya hemos hecho referencia antes a lo que pide la ley a nuestro criterio más exigente y preciso sobre el título de especialistas en Medicina Legal y Forense; otros especialistas como los Médicos del Trabajo tienen buena formación pericial en materia laboral (incapacidades o valoración del daño, o patología laboral…); cuando el tema sea propio de otra especialidad quienes tengan título de especialista en ella. Para los casos de denuncias por malpraxis, la colaboración médico legista-especialista específico suele dar como resultado un buen informe pericial. Otras titulaciones adquiridas a través de Master capacitan para pericias concretas (valoración de daño corporal, incapacidades, etc.).

Hemos reiterado a lo largo de este discurso la necesidad de que la especialidad de Medicina Legal y Forense se refuerce, con una propuesta formativa hospitalaria y en Institutos de Medicina Legal mixtos. Solo este sistema puede garantizar en España una Medicina Legal y Forense de calidad que de credibilidad a la administración de justicia y garantice que la tutela efectiva de los jueces, a la que tenemos derecho los ciudadanos se atenga al estado actual de la ciencia médica, como se exige en las demás parcelas de la Medicina.

III. 2. Ética de la pericia médica

Hasta aquí, nuestro discurso se ha atenido solo a normas legales, por ser obligación principal de los ciudadanos respetar el derecho y ajustar las conductas a sus exigencias. Pero aunque esto garantizaría una convivencia social pacífica, lo cierto es que el derecho no es exigente en su objetivo, no es exagerado decir que se conforma con "evitar el abuso y el perjuicio de unas personas sobre otras", de manera que si no se produce daño el asunto no tiene interés jurídico.

Sin embargo, las personas, desde nuestra conciencia moral que nos hace fuentes de moralidad, cumplida la exigencia legal, estamos llamadas a exigirnos frente a nosotros mismos, un nivel de calidad, o mejor de excelencia, de nuestra conducta en todo lo que hagamos, esta exigencia pertenece a la ética, es una exigencia de orden moral y es especialmente necesaria en la profesión médica, en el ejercicio de la Medicina en cualquiera de sus formas y, aún más, en la pericia médica.

Según Adela Cortina[10] la sociedad española ha ido incorporando desde la transición un gran número de leyes y normas que regulan todos los aspectos de la vida social, lo que nos ha llevado a creer que la moral (como exigencia personal de calidad de sentimientos y de comportamientos) queda relegada al ámbito de lo privado. Se piensa que las normas de la vida pública debe darlas el derecho y son patrimonio del derecho. Esta creencia colectiva se refuerza por el gran poder del Estado y su omnipresencia en todos los aspectos de nuestra vida, ya que todos los espacios de la vida pública tienen su regulación legal, a lo que no se escapa el ejercicio de la Medicina y, también de la pericia médica.

Esta presencia del aparato legislativo ha hecho creer a gran parte de la sociedad que todo lo que hay que cumplir está legislado, y por tanto la moral, que antes estaba impuesta en normas religiosas, ahora ha pasado a leyes civiles.

La pericia es un acto médico, pero tiene diferencias importantes con la relación médico-paciente terapéutica; en ésta, la relación es voluntaria, no viene impuesta y está guiada por la confianza, la información proporcionada suele ser veraz y el único interés del médico es acertar en el diagnóstico y decidir el mejor tratamiento.

Las decisiones periciales pueden ser especialmente delicadas y afectan:

---

[10] Esta filósofa expresa estas ideas en diversos escritos suyos de finales de los años 80 y posteriores, aquí mencionamos su "*Ética mínima: Introducción a la filosofía práctica*". Ed. Tecnos. Madrid, 1986.

III. 2. 1. La aceptación de la pericia

El perito debe empezar por valorar su propia capacidad para responder con solvencia científica las cuestiones que se plantean. El asunto puede llevar a otras dudas, así, explorar a un homicida o a un violador, por encargo de su abogado defensor, para buscar si en su conducta influyeron algunas causas patológicas que le puedan beneficiar en una atenuación o exención de la pena, puede ser repulsivo para el perito. Sin embargo, es legítimo, colaborar en el derecho de defensa que toda persona tiene cuando es acusado ante los tribunales; como perito esta misión se puede cumplir con honestidad, siempre que en la exploración se utilicen las pruebas adecuadas y se haga correctamente; hacer una interpretación rigurosa de los resultados, permitirá que si alguno o algunos de ellos son favorables al explorado se exprese así y así se defienda en el proceso oral. El aceptar una pericia contra un colega, sobre todo en el ámbito penal, debe ir precedida de un conocimiento exhaustivo de las circunstancias implicadas en los hechos y la correspondiente reflexión, al igual que en otros asuntos espinosos.

III. 2. 2. La realización de la pericia

Esta se debe iniciar con la identificación del médico y la explicación a la persona explorada del objeto de la pericia; también se le informará sobre la elaboración del informe, en el que figurarán los datos que obtenga, la interpretación de los mismos y las conclusiones a las que llegue. Con esta información se cumple un derecho de la persona objeto de la pericia, pero el deber deontológico se cumple cuando el perito adapta la información a la persona que tiene delante y a las circunstancias del caso y lo hace con lealtad; no es lo mismo una exploración para determinar la peligrosidad de un individuo, que hacerlo para establecer las lesiones que padece tras sufrir una agresión, o para verificar si tiene lesiones producidas por su víctima para defenderse, o para conocer su estado de salud/enfermedad en orden a una incapacidad. Probablemente su grado de sinceridad no sea el mismo en todos los casos, pero ese dato también puede ser constatado por el perito y podrá utilizarlo en orden a la credibilidad de sus informaciones; esto forma parte de la calidad de la pericia y, desde luego es conforme a la ética.

III. 2. 3. Veracidad del Informe

Todo lo que el perito diga en el informe se atendrá a la verdad y estará en consonancia con los datos de los que ha dispuesto. La contradicción de los puntos de vista de las partes, suele trasladarse a la pericia, como garantía judicial de llegar a la verdad favorece la aportación al proceso de dictámenes o informes periciales que no coinciden en sus apreciaciones o que son claramente contradictorios; eso no significa que en ellos se mientan; en medicina la verdad no es absoluta, o dicho de otra forma, la verdad puede tener diferentes aspectos según el ángulo desde el que se la analice; por ello, informes que dicen cosas diferentes pueden ser complementarios entre sí, o simplemente, hay circunstancias que permiten valoraciones distintas teniendo cada una de ellas parte de razón (por ejemplo las valoraciones de secuelas según baremos). El perito siempre evitará que sus manifestaciones puedan inducir a error al juez (este supuesto puede ser, incluso, delito).

La veracidad del perito la recaba el juez mediante el juramento o promesa de decir verdad. Es correcto que bien en el preámbulo o en la fórmula final del informe se reproduzca literal el punto 2 del artículo 335 de la Ley de Enjuiciamiento Civil en el que el perito jura o promete "… *decir verdad, que ha actuado y, en su caso, actuará con la mayor objetividad posible, tomando en consideración tanto lo que pueda favorecer como lo que sea susceptible de causar perjuicio a cualquiera de las partes, y que conoce las sanciones penales en las que podría incurrir si incumpliere su deber como perito*".

III. 2. 4. El secreto profesional

El perito es llamado para que revele datos de la persona a la que explora y esta persona debe ser informada de esta circunstancia. Su acceso a todos los datos aportados a la causa le permite conocer abundante información personal, familiar, laboral, etc., etc.; la propia entrevista y exploración que realice personalmente será una nueva fuente de información. Sin embargo, sigue estando obligado al deber de sigilo y a la protección de la intimidad de la persona explorada, por tanto, en el dictamen o informe solo se verterán los datos que sean significativos en relación con la causa.

El artículo 371 de la Ley de Enjuiciamiento Civil se refiere a los testigos con deber de guardar secreto, este artículo está en clara asociación con el

ya comentado sobre el testigo-perito, por ello dice que "*…cuando por su profesión el testigo tenga el deber de guardar secreto (circunstancia médica por excelencia) respecto de los hechos por los que se le interrogue, lo manifestará razonadamente y el tribunal, considerando el fundamento de la negativa a declarar, resolverá, mediante providencia, lo que proceda en Derecho…*"

III. 2. 5. El perito médico debe acercarse a la pericia

"En blanco", sin prejuicios que le originen actitudes a favor o en contra de la persona objeto de la pericia, de forma similar a lo que sucede con el Juez penal cuando inicia el juicio oral; es decir, será la documentación que se le aporte y/o la entrevista y exploración de las personas que convenga. Por ello, no es acorde con la ética médica que el médico que ha tratado a un paciente (consultas, fisioterapia, etc.), a instancia de éste acepte y asuma la función de perito. Varios son los intereses que aquí pueden verse comprometidos, valgan como ejemplos los médicos que ya conocen a la persona objeto de la pericia por mantener o haber mantenido una relación médico-paciente con ésta, como el médico fisioterapeuta que tras proporcionar el tratamiento en su consulta, con la correspondiente minuta, emite un informe pericial por el que también percibe honorarios; sin duda, esto representa un interés para el médico, al tiempo que si se alarga más la fisioterapia, también resulte beneficiado el lesionado al alargarse el tiempo de estabilización de las secuelas. Los médicos terapeutas que conocen al paciente por su relación asistencial, pueden hacer, a instancia del paciente, un informe médico en el que hagan costar aquellos datos de salud/enfermedad que al paciente interesen. Este documento podrá, posteriormente aportarse a la causa, de forma que el perito médico que actúe, ya sea a propuesta de las partes o del propio, pueda utilizar este documento médico y valorarlo junto al resto de los datos que él mismo pueda obtener a través de su actuación pericial. Estas circunstancias están recogidas en el artículo 62 del Código de Deontología Médica

III. 2. 6. Los honorarios

Es difícil tasar la actuación pericial; en primer lugar el perito médico debe tener acreditada su preparación, su formación debe ser continua-

da, cada pericia será diferente y le obligará a emplear un tiempo en el estudio de la documentación que se le aporta y en recopilar sus propios datos, que suele ser largo, tendrá después que estudiar, documentarse y elaborar un documento largo, de denso contenido, con una discusión razonada y sólida que le permita, seguidamente, enunciar sus conclusiones. Si es cierto que hacer el informe es difícil, lo es más aún, defenderlo en el juicio; allí el perito se juega su credibilidad y su prestigio profesional, tiene que estar preparado para improvisar nuevas aportaciones como repuestas a lo dicho por otros peritos dentro del proceso. Este acto suele ser duro, desde la perspectiva científica, pero se debe desarrollar dentro del mayor respeto entre todos los peritos.

Las dificultades de cada caso justifican que los honorarios los establezca el perito con los criterios que considere adecuados, aunque dentro de la prudencia. Otra recomendación ética sería que el perito pueda tener en cuenta, incluso factores personales de la víctima, al objeto de que no se vea privada de un informe de calidad solo por razones económicas (derivar a justicia gratuita desde la que se pueden también proponer a los peritos). A estos aspectos se refiere el artículo 66 del Código de Deontología Médica "*… 2. El ejercicio de la medicina es el medio de vida del médico y éste tiene derecho a ser remunerado de acuerdo con la importancia y las circunstancias del servicio que presta y la propia competencia y cualificación profesional*".

IV. ORGANISMOS MÉDICO-CONSULTIVOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE JUSTICIA: LA DESAFORTUNADA REFORMA DE LA LEY DE ENJUICIAMIENTO CIVIL QUE ELIMINÓ LA PERICIA COLEGIADA

La Administración de Justicia ha tenido siempre, a través de las leyes procesales la oportunidad de recurrir para su asesoramiento a los llamados Organismos médico-consultivos, a veces organismos colegiados integrados por un número más o menos amplio de profesionales, especialistas y con experiencia y reconocimiento científico. Saturnino Álvarez Bugallal autor de la Ley de Enjuiciamiento Civil, vigente desde el 1 de abril de 1881 hasta el 7 de enero de 2001, consideró adecuada la siguiente redacción del Artículo 631.- *A instancia de cualquiera de las partes, el Juez podrá pedir informe a la Academia, Colegio o Corporación oficial que corresponda, cuando el dictamen pericial exija operaciones o co-*

nocimientos científicos especiales. Esto se ajustaba a lo que ya era un hecho: la colaboración científica de las Reales Academias de Medicina. No obstante, esto se institucionalizó, al recogerse en sus respectivos Estatutos, entre sus funciones principales, la tarea pericial, indicando algunas de ellas su función de "*emitir informes de medicina forense y de medicina del trabajo que por las autoridades competentes les fueren interesados*". La Real Academia Nacional de Medicina en el apartado c) del artículo 6 de sus Estatutos, refiere entre sus funciones: "*Emitir informes periciales de carácter médico-científico de referencia al servicio de las distintas instituciones del Poder Judicial*".

Esta pericia se hacía de forma colegiada, la firmaba el presidente y no era preciso defenderla en juicio oral.

La nueva Ley de Enjuiciamiento Civil, promovida por el profesor García Montes, cuya entrada en vigor se produjo en 2001, decía en el artículo 340. 2. "*Podrá asimismo solicitarse dictamen de Academias e instituciones culturales y científicas que se ocupen del estudio de las materias correspondientes al objeto de la pericia…*

3. En los casos del apartado anterior, ***la institución a la que se encargue el dictamen expresará a la mayor brevedad posible qué persona o personas se encargarán directamente de prepararlo, a las que se exigirá el juramento o promesa previsto en el apartado segundo del artículo 335***".

Las Reales Academias de Medicina están integradas por especialistas que ocupan el sillón correspondiente a su especialidad, al que han accedido por concurso de méritos. Esto garantiza que en ella se reúnen conocimientos científicos sobre todas las áreas de la Medicina; los méritos exigidos acreditan la experiencia asistencial e investigadora de sus miembros, así como la capacidad para la discusión científica y el contraste de pareceres, tan presente en las propias sesiones científicas de la Academia, del más alto nivel. Se da además la circunstancia de que algunos de sus miembros pueden encontrarse ya jubilados lo que les deja más tiempo para actividades de este tipo. Por todo ello, las Reales Academias constituyen un recurso pericial de inapreciable valor. El profesor Rodríguez Fornos Académico de Valencia decía en uno de sus discursos: "*Podemos afirmar sin sombra de duda que entre las tareas de la Corporación son las cuestiones médico-legales las que ocupan un lugar preferente por su frecuencia, por sus dificultades y por su trascendencia; porque la labor del juzgador quedaría tan manca sin la ayuda que la peritación médica le brinda, que las sentencias carecerían de la base científica que sólo ésta puede prestar*".

Dicho todo lo anterior, hemos de hacer hincapié en que la redacción actual de este artículo de la Ley de Enjuiciamiento Civil, nos parece un error, ya que parece haber fulminado la pericia colegiada, realizada por el conjunto de los miembros de la Academia y emanada de un trabajo conjunto y único.

La redacción literal del artículo 340, deja claro que cuando se solicita dictamen a la Real Academia, la institución designa al académico o académicos que se van a encargar de su elaboración, éstos juran o prometen sujetarse a la verdad, realizan el informe que se entrega y defienden, posteriormente en juicio oral.

Es evidente que si la Real Academia sigue literalmente la redacción, se pierde radicalmente la esencia de la pericia colegiada académica, en todo lo que significaba.

Por ello, las Reales Academias pueden optar por un método pericial que, sin dejar de cumplir el artículo 340 de la Ley de Enjuiciamiento Criminal, no abandone la forma de trabajo clásica en las Academias, respecto a su tradicional e histórica función pericial. Ajustado a esto, hacemos la siguiente PROPUESTA:

Recibida la solicitud la junta directiva designa a los académicos que se encargarán de realizarlo; es muy recomendable que uno sea especialista en Medicina Legal y Forense y el otro lo sea en la materia sobre la que trate el asunto, éstos aceptan la designación y si se les exige, aceptar el cargo en el juzgado correspondiente. Realizado este trámite, ya a nivel interno puede procederse siguiendo el esquema clásico: Realizado el informe se somete a un plenario en forma de sesión científica, lo que permite las críticas de todos los académicos que pueden demandar aclaraciones, ofrecer opiniones contrarias o complementarias a lo que ya decían en el Informe los académicos ponentes. Como resultado de esta sesión científica, se obtiene un dictamen o informe riguroso, sólido, meditado y con un respaldo suficiente como para que si los ponentes tienen que defenderlo en juicio oral lo hagan con absoluta solvencia.

Nuestra experiencia en la Real Academia de Granada en la que se suele celebrar una sesión mensual de dictámenes con la valoración, por parte de los académicos asistentes de entre 4 y 7 dictámenes, es muy satisfactoria por su riqueza científica y el reconocimiento alcanzado, en todas las instancias por esta actividad de la Academia en estrecha relación con la sociedad en la que está inmersa.

No obstante, conocemos como otras Reales Academias cumplen literalmente el artículo 340, de forma que cuando se designa al académico/s

encargado/s de hacer el dictamen, la Academia no vuelve a conocer como se desarrolla éste ni a que conclusiones llegan sus autores, siendo también responsabilidad personal de éstos su defensa en juicio oral. Consideramos que este modelo de actuación conduce a la pérdida total de la esencia de la pericia académica colegiada, ya que el informe o dictamen resultante no es un dictamen de la Academia, sino del académico o académicos que lo hayan realizado. No estamos de acuerdo con esta forma de proceder que empobrece, sin duda la calidad del dictamen y la actividad pericial de la Real Academia.

La actividad pericial es remunerada lo que puede significar para las Reales Academias unos ingresos lícitos que permitirán después organizar actividades científicas y proyectos de diversa índole de los comprendidos entre sus fines.

Al mismo tiempo, consideramos que esta actividad académica contiene un interés público indudable, ya que pone al servicio de la sociedad unos valores intelectuales que contribuyen a una mejor Administración de Justicia y al bien común al estar también a disponibilidad de los particulares. De hecho, el propio Tribunal Supremo en sentencia de la Sala Civil de 11 de diciembre de 1962 dijo: "*El dictamen emitido por la Real Academia de Medicina, pese a ser aportación a los autos, por medio del documento en que consta la intervención de la institución, no constituye propiamente una prueba documental, sino un verdadero informe pericial que la ley autoriza como tal medio de prueba en la Ley de Procedimiento Laboral*", reconociendo su valor, también en estos procesos.

Permítaseme decir que la pericia médica engancha, desde la perspectiva científica, y acaba convirtiéndose en un desafío respecto a conseguir la más alta calidad del dictamen, es muy probablemente una de las actividades de las Reales Academias que acaba produciendo más satisfacción científica.

INTERVENCIONES

Prof. Campos Muñoz

Mi intervención en esta sesión tiene por objeto felicitar muy efusivamente a la Profesora Mª Castellano por haber traído a nuestra Academia, para su reflexión y puesta al día, una síntesis pormenorizada y muy didáctica de lo que significa y debe significar la pericia médica en la

actividad ordinaria de nuestra corporación. Quiero, aparte de felicitar a la Profesora Castellanos, hacer un comentario y formular una pregunta.

Mi comentario es confirmar y ratificar que la participación colegiada de los académicos en la elaboración de un informe pericial es un acto profundamente académico en el que la participación de los distintos miembros de la Academia, desde la perspectiva de sus respectivas especialidades, incluidas las ciencias básicas y médico-sociales, enriquecen extraordinariamente los informes periciales como posiblemente no ocurre cuando los informes son elaborados por un solo perito. Esta es sin duda la experiencia que tenemos en la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental que me honro en presidir. Y que quiero transmitir a los Señores Académicos y a todos los asistentes a esta sesión. Por otra parte quiero preguntar a la Profesora Castellanos si la elaboración de informes por parte de una Real Academia de Medicina está vinculada al ámbito territorial de la misma o si por el contrario no existe limitación territorial para la solicitud de informes periciales a una Real Academia Muchas gracias de nuevo por la excelente presentación y por la oportunidad que nos ha brindando esta tarde de esclarecer un tema complejo que, en general, en lo que a su valoración, tramitación y desarrollo se escapa de nuestra actividad médica y científica más cotidiana.

Prof. Escudero Fernández

Gracias Sr. Presidente.

Quiero aprovechar el uso de la palabra para felicitar al Prof. Tamargo por la magnífica conferencia que nos ha dictado con su gran experiencia como investigador que nos ha dejado impactados a todos por su gran enseñanza.

Y también felicitar a la Profesora Castellano y hacerla una serie de consideraciones.

En primer lugar y como ya dijo Ambrosio Paré, los jueces deciden según les informan y efectivamente es así. He sido perito a lo largo de mi vida en muchas ocasiones como sabes y querría hacerte algunas observaciones.

Los jueces necesitan de un asesoramiento que no peque de corporativismo y las Reales Academias son entidades idóneas para ello, lo que no me parece correcto, a mi modo de ver, es que tenga que ser el responsable de defender la pericia el Presidente de las mismas, sino el académico o

académicos, médicos especialistas en Medicina Legal y además expertos en la especialidad en la materia de que se trate. Hay ejemplos que están en la mente de todos de que lo que digo ha sido objeto de problemas a algunos presentes.

También querría preguntar algo que siempre me ha preocupado en mis pericias y es el criterio que tiene sobre los protocolos asistenciales que los jueces los interpretan a veces como de obligado cumplimiento y yo estoy harto de decir que esos protocolos, que están muy bien para el correcto ejercicio de la profesión, son de aconsejable cumplimiento siempre que se pueda, que no es siempre, por muchos factores de tiempo y de medios disponibles en cada momento.

Lo que a los peritos nos preguntan es si hay una influencia por la conducta de los profesionales en la consecuencia de lo ocurrido y si hay o no dolo o intención de delinquir y eso lo tienen que decidir los jueces. Es verdad como ha dicho la Prof. Castellano que hay pocas veces condena penal, pero desde el punto de vista civil en el que las denuncias son principalmente por dinero se responsabiliza más con consecuencias a las entidades de seguros que tienen los acusados.

También quiero hablar del tema del consentimiento informado, si no se ha hecho se penaliza y si se ha realizado no se tiene en consideración por múltiples motivos.

Por fin estoy totalmente de acuerdo que la RANM y las Academias de Distrito son entidades perfectamente idóneas para hacer los peritajes que necesitan las autoridades judiciales, es decir ser objetivos y sin afán de corporativismo.

Nada más sino felicitar a los conferenciantes de hoy que han traido temas muy distintos, uno de investigación teslacional tan en boga y otro que nos preocupa día a día y que hay que tratar.

Muchas gracias.

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS DETERMINADAS POR CANALOPATÍAS

TRANSLATIONAL RESEARCH OF CARDIAC ARRHYTHMIAS DETERMINED BY CHANNELOPATHIES

Por el Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez

Académico Correspondiente

Resumen

El Consorcio ITACA es un proyecto de investigación traslacional que agrupa los Laboratorios de electrofisiología cardiaca de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense y de Genética de Arritmias Cardiacas del Hospital Clínico San Carlos, así como los Servicios de Electrofisiología cardiaca y Arritmias de 6 de Hospitales Universitarios de Madrid (La Paz, Ramón y Cajal, Puerta de Hierro, 12 de Octubre, Clínico San Carlos y de Getafe). El objetivo es diagnosticar, clínica y genéticamente, los pacientes afectados de síndromes arritmogénicos primarios (SAPs) producidos por una canalopatía, estudiar las alteraciones electrofisiológicas que la mutación produce y crear un biobanco, un registro de pacientes y un sitio web que sirva para difundir la información sobre los SAPs.

Abstract

The aim of the ITACA Consortium is to bring together basic and clinical research of the laboratory of cardiac electrophysiology of the School of Medicine of the Universidad Complutense, the Laboratory of Genetics of Cardiac Arrhythmias of San Carlos Hospital and the Services Cardiac Electrophysiology and clinical Cardiology of six University hospitals of Madrid (La Paz, Ramón y Cajal, Puerta de Hierro, October 12, San Carlos clinical and Getafe). The objectives are to diagnose clinically and genetically patients affected with primary arrhythmogenic syndromes produced by a channelopathy, perform functional studies of mutant channels and create a biobank, a registry and a website to disseminate information on genetically determined cardiac arrhythmias.

MUERTE SÚBITA CARDIACA ASOCIADA A CANALOPATÍAS

Los miocitos cardiacos son células excitables que en respuesta a un estímulo (eléctrico, mecánico, químico) generan potenciales de acción y una respuesta contráctil. Los potenciales de acción son cambios reversibles en el potencial de membrana cardiaco producidos por corrientes iónicas generadas, a su vez, por la difusión de iones a través de la membrana a favor de su gradiente electroquímico. Este intercambio de iones se realiza a través de unas estructuras complejas de membrana denominadas ***canales iónicos*** (1,2)**.** Éstos canales son complejos heteromultiméricos formados por el ensamblaje de varias proteínas estructurales (a las que denominamos *subunidades*) que, en respuesta a un estímulo adecuado, forman un poro hidrofílico, que comunica los espacios intra y extracelular y permite el rápido paso de iones a través de las membranas celulares.

La actividad eléctrica generada de forma rítmica y espontánea por las células automáticas del nódulo seno-auricular en la aurícula derecha se conduce de forma secuencial y organizada a las aurículas y, tras atravesar el nódulo aurículo-ventricular, a los ventrículos dejando tras de sí tejido en periodo refractario. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre excitabilidad (capacidad de una célula para generar un PA al ser estimulada) y refractariedad (la célula cardiaca no puede generar un nuevo potencial de acción hasta que no haya transcurrido un tiempo mínimo desde la última vez que fue excitada). Este equilibrio está regulado de forma exquisita en los diversos tejidos cardiacos, de modo que una alteración en cualquiera de los dos procesos, puede producir alteraciones del ritmo cardiaco, es decir, arritmias cardiacas, una de las principales causas de morbimortalidad. La muerte súbita, definida como una muerte natural que se produce de forma inesperada en la primera hora después de los primeros síntomas, es responsable de hasta un 12% de las defunciones y de éstas un 88% son de origen cardiaco (3). Es decir, que la muerte súbita cardiaca es responsable de unas 350.000 muertes anuales en los Estados Unidos (3) y de, al menos, 12.000 en España. Las arritmias (taquicardia y fibrilación) ventriculares son la principal causa de la muerte súbita cardiaca, que hasta en un 90-95% de los casos aparece en pacientes con historia previa de cardiopatía isquémica (80% de los casos), insuficiencia cardiaca u otras cardiomiopatías (3,4). Sin embargo, en menos de un 2% de los casos la muerte súbita cardiaca aparece en pacientes sin evidencia de cardiopatía y se atribuye a **síndromes**

arritmogénicos primarios (SAPs) asociados a mutaciones en los genes que codifican las subunidades alfa y beta que forman los canales iónicos que generan el potencial de acción cardiaco o que forman parte del canalosoma (grupo de proteínas asociadas al canal iónico) y alteran las propiedades eléctricas cardiacas. Hablamos, por tanto, de ***canalopatías***. Es importante resaltar que las canalopatías responsables de los SPAs son enfermedades eléctricas puras, no secundarias a una cardiopatía estructural subyacente. En los últimos años, los estudios de genética molecular han permitido relacionar las mutaciones que aparecen en diversos genes que codifican las subunidades de los canales iónicos cardiacos y la aparición de diversos SAPs, tal y como se muestra en la Tabla 1.

EL CONSORCIO ITACA: UNA NUEVA FORMA DE ESTUDIAR LOS SAPS

Hasta fechas recientes, no era posible estudiar la repercusión funcional de los SAPs en nuestro país. Éste fue el estímulo para la creación, con la inestimable ayuda de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) del Consorcio ITACA ("*Investigación Traslacional de Arritmias Cardiacas Secundarias a Canalopatías*"), un proyecto de investigación básico-clínico que agrupa a: 1) los Servicios de Cardiología o Unidades de Electrofisiología y Arritmias de 6 Hospitales Universitarios de la CAM (La Paz, 12 de Octubre, Clínico San Carlos, Puerta de Hierro, Ramón y Cajal y de Getafe), 2) dos centros públicos de investigación, el Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y el Laboratorio de Farmacología Cardiaca del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y 3) la empresa NIMGenetics. Este Consorcio, creado bajo el auspicio de la Comunidad Autónoma de Madrid tiene como objetivos:

1. Identificar en la CAM a los pacientes (probandos), y sus familiares directos, en los que se sospecha que la arritmia es producida por una mutación en un gen que codifica una proteína que constituye un canal iónico cardiaco o que forma parte del canalosoma. El diagnóstico de los SAPs se basa en:

a) La historia clínica. La sintomatología (presíncope, síncope, convulsiones, taquiarritmias, muerte súbita cardiaca) y la historia familiar (síncope o muerte súbita inexplicable en un familiar consanguíneo < 35 años) son de crucial importancia, tanto para el diagnóstico de la cana-

lopatía como para la estratificación de riesgo. En el caso de una enfermedad autosómica dominante, en la que la transmisión es vertical, es posible observar en cada generación individuos afectados, por lo que la presencia de episodios de muerte súbita cardiaca en varios miembros de la familia es una llamada de alerta de que la enfermedad es hereditaria. Es, por tanto, necesario trazar los árboles familiares a partir del interrogatorio del paciente y sus familiares directos, poniendo especial atención a la edad, sexo, antecedentes de síncope, síntomas cardiovasculares, comorbilidades y tratamientos en el momento del evento. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante mucho tiempo, de modo que la muerte súbita cardiaca puede ser la primera manifestación clínica de un individuo joven «aparentemente sano». Por el contrario, en otros pacientes los síntomas y la muerte súbita cardiaca puede aparecer antes de los 10 años. Es importante recordar que cuando las convulsiones se producen en niños, éstos pueden ser diagnosticados erróneamente de epilépticos; por tanto, se recomienda realizar un ECG en todos los niños y jóvenes que han tenido un episodio de síncope y/o convulsiones de causa desconocida. Otro dato importante es identificar los factores que desencadenan la arritmia, ya que, en ocasiones, pueden orientar el diagnóstico (Tabla 2).

b) Técnicas diagnósticas. El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones permite diagnosticar los SAPs implicados en la muerte súbita cardiaca (3,4). Se han descrito patrones electrocardiográficos en los pacientes con síndromes de QT largo (5) y de Brugada (6); sin embargo, no hay un consenso general para los síndromes de QT corto (QTC) o de repolarización temprana (SRT). Es de señalar que en pacientes con un síndrome de Brugada el patrón electrocardiográfico es muy variable en el tiempo incluso en un mismo paciente y, con frecuencia, existe una marcada variabilidad sintomatológica entre miembros de una familia que presentan la misma mutación genética. La prueba de esfuerzo es muy útil en pacientes con taquiarritmias ventriculares inducidas por el ejercicio o el estrés (p.ej. taquicardias polimórficas ventriculares catecolaminérgicas), para provocar la arritmia, establecer el diagnóstico y determinar la respuesta del paciente a la taquicardia. El Holter de 24-48 horas puede ser de gran ayuda cuando los episodios arritmogénicos son poco frecuentes y en pacientes sintomáticos que presentan un patrón ECG normal en la consulta. El Holter implantable subcutáneo y los dispositivos activados por el paciente durante la fase sintomática permiten registrar de forma continua el ECG y son de gran ayuda. La ecocardiografía, la coronario-

grafía y la resonancia magnética son útiles para descartar la presencia de una cardiopatía estructural. Sin embargo, no se recomienda realizar estudios electrofisiológicos en pacientes con síncope sin cardiopatía estructural (3).

3) Tests farmacológicos. Dado que muchos SAPs presentan una penetrancia incompleta (porcentaje de pacientes que a pesar de presentar un defecto genético no desarrollan arritmias) y el patrón ECG muy dinámico, algunos pacientes pueden presentar un ECG normal en uno o más exámenes rutinarios. Así, hasta en un 10-30% de los portadores de una mutación para el síndrome de QT largo son asintomáticos y presentan un intervalo QTc normal, aunque son más susceptibles a desarrollar arritmias malignas que la población general (5,7). Para desenmascarar el patrón ECG característico del SAP objeto de estudio y confirmar el diagnóstico se pueden utilizar diversas pruebas farmacológicas que se resumen en la Tabla 2.

2. Crear un biobanco de muestras sanguíneas de los probandos y sus familiares que cumpla todos los requisitos (confidencialidad, trazabilidad, etc) establecidos en la Ley de Investigación Biomédica (14/2007). Este Biobanco, ubicado en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM, nos permitirá reevaluar en un futuro las muestras de los pacientes, a medida que nuevos genes se vayan incorporando a la relación de genes candidato.

3. Genotipar a los probandos y sus familiares directos. Dado que el patrón ECG es variable en el tiempo, e incluso puede ser transitoriamente normal, la búsqueda de parámetros genéticos con valor pronóstico resulta especialmente atractiva, ya que la información genética, al contrario que la clínica, es constitucional e invariable en un mismo individuo. Por tanto, el estudio genético basado en la historia familiar o en el hallazgo de un ECG patológico seguido del tratamiento adecuado es la forma de abordar los SAPs. La genética molecular permiten diagnosticar los defectos genéticos que causan los SPAs, identificar los sujetos asintomáticos (diagnóstico presintomático/portadores silenciosos) o con predisposición genética a presentar una muerte súbita cardiaca, confirmar o descartar el diagnóstico cuando existe un cuadro clínico sospechoso (p.ej. en un familiar directo de un paciente con una mutación genética conocida) y estratificar el riesgo.

En el Consorcio ITACA, en una primera aproximación buscamos mutaciones en genes candidatos en función del fenotipo del paciente utilizando técnicas de secuenciación directa. Sin embargo, calculamos que

en un 50% de los pacientes no se identificarán mutaciones en los genes candidatos. En este caso, las muestras serán reanalizadas utilizando métodos de ultrasecuenciación, mediante una plataforma de secuenciación masiva (sdCardioNIM®) diseñada por la empresa NIMGenetics, actuando el Consorcio como "beta tester" de la misma. En algunos pacientes pertenecientes a familias con al menos cuatro miembros diagnosticados de forma unívoca con los criterios establecidos en las guías clínicas, en los que no se detecta ninguna mutación empleando las técnicas de secuenciación y ultrasecuenciación, se procederá a una secuenciación del exoma completo, lo que, en la mayoría de los casos, nos permitirá identificar la mutación causante considerando que el 85% de las mutaciones causantes de enfermedades se encuentran en las regiones codificantes del genoma.

El diagnóstico genético puede tener un gran impacto en la elección de las opciones terapéuticas más idóneas para prevenir, mejorar o revertir parcialmente las manifestaciones clínicas que pueden producirse como traducción fenotípica de la mutación. Sin embargo, los SAPs se caracterizan por su heterogeneidad genética, es decir, que un mismo fenotipo se asocia a múltiples loci genéticos y, para hacer más complejo el estudio, en cada locus existen múltiples mutaciones que se distribuyen a través del marco de lectura de un gen. Además, dado que no existen mutaciones "comunes" que expliquen un porcentaje importante de los genes relacionados con los SAPs, es necesario analizar la secuencia de codificación completa de cada gen. Por último, la interpretación de los resultados de un análisis genético en el contexto clínico o epidemiológico puede ser muy compleja y no siempre existe una relación estricta entre genotipo y fenotipo. Por tanto, es esencial que los clínicos que se enfrentan a estos nuevos métodos diagnósticos sean extremadamente cuidadosos en la interpretación de los datos moleculares en el contexto global de cada situación clínica particular. Por último, debemos recordar que aún no se han identificado todos los genes responsables de los SAPs, por lo que no todos los pacientes con un diagnóstico clínico positivo pueden genotioparse con éxito (8). En el mejor de los casos, las pruebas genéticas pueden identificar hasta un 50-75% de las personas afectadas por un síndrome de QT largo, mientras que en pacientes con síndrome de Brugada sólo podemos identificar una mutación en el gen SCN5A (que codifica la subunidad alfa del canal de Na^+) en sólo un 25-30% de los pacientes afectados clínicamente, lo que confirma que la enfermedad es genéticamente heterogénea. Igualmente, tan sólo en un 20% de los pacientes genotipa-

dos que presentan un síndrome de QT corto conocemos el gen responsable. Estos resultados confirman que nos queda aún un largo camino por recorrer para identificar los genes implicados en los SAPs.

Por otro lado, existe una marcada variabilidad en las manifestaciones fenotípicas que aparecen en una población que presenta el mismo defecto genético. Como se muestra en la Tabla 1, mutaciones en el gen SCN5A asociadas a ganancia de función pueden dar lugar a un síndrome de QT largo o a un síndrome de muerte súbita del lactante, mientras que las asociadas a pérdida de función han sido identificadas en pacientes con síndromes de Brugada, de repolarización temprana (SRT), del nódulo sino-auricular enfermo, fibrilación auricular familiar tipo 3 o defectos progresivos de la conducción (9,10). El problema se complica aún más cuando miembros de una misma familia que presentan una misma mutación en el gen SCN5A presentan fenotipos en los que se combinan una ganancia de función con una pérdida de la función de los canales de Na^+. Igualmente, mutaciones en los genes SCN1B y SCN3B, que codifican subunidades auxiliares del canal de Na^+, aparecen en pacientes con síndrome de Brugada y defectos progresivos de la conducción (9,10). En estos casos hablamos de *síndromes solapados*.

De todo lo anterior se deduce que un resultado negativo en un estudio genético "no excluye" la presencia del SAP a menos que se realice para una mutación que sabemos que está presente en la familia. Por otro lado, una prueba positiva identifica al portador de una mutación, incluso si está asintomático y tiene un ECG normal. Finalmente, el talón de Aquiles de los estudios genéticos es el ruido de fondo. Con frecuencia los informes incluyen frases de significado incierto, tales como «tal vez», «posiblemente perjudicial» y «variante de significado incierto.» Este tipo de frases constituyen el "*purgatorio genético*" y transmiten una sensación de miedo al paciente que ya estaba suficientemente preocupado por su SAP. Esto es lo que puede pasar cuando se realiza una prueba genética en un paciente joven y sano con un QTc en el límite de la normalidad. Todos estos comentarios deben ser tenidos en cuenta a la hora de ofrecer un consejo genético y de elegir el mejor tratamiento, si ello fuera posible.

4. Crear un registro de pacientes con SAPs diagnosticados en los Hospitales del consorcio. En el registro se van a incluir casos índices diagnosticados desde el año 2000 y una media de 3 familiares directos por caso. A priori, los principales objetivos de este registro serán: a) determinar la incidencia, y en su caso la prevalencia, de los SAPs en la población

atendida por los Hospitales participantes en el consorcio. Esperamos en un futuro hacer extensivo este Registro a todos los pacientes de la CAM. b) Evaluar la eficacia de los tratamientos utilizados en cada uno de los SAPs. c) Investigar los factores que modifican la supervivencia a corto, medio y largo plazo de los pacientes diagnosticadas de SAPs, tratando de correlacionar la localización de las mutaciones identificadas con el riesgo de muerte súbita cardiaca o la gravedad de los episodios arrítmicos.

5. Realizar un estudio funcional de la proteína mutada. Las mutaciones modifican la estructura y función de los canales iónicos alterando las propiedades eléctricas de los miocitos cardiacos. Las mutaciones pueden aumentar o disminuir la corriente iónica generada por el canal afectado, es decir, producir una *ganancia* o *pérdida de función*, respectivamente (Tabla 2). Por tanto, el estudio electrofisiológico de las mutaciones responsables de las canalopatías nos permite:

a) Profundizar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la fisiopatología de los SAPs y de la muerte súbita cardiaca. La identificación de las bases genéticas del síndrome de QT largo permitió demostrar que el mecanismo arritmogénico subyacente en las taquicardias polimórficas ventriculares (torsades de pointes) era la prolongación excesiva y heterogénea de la duración de los potenciales de acción ventriculares que conduce primero a la aparición de postpotenciales tempranos y, posteriormente, a la reentrada transmural de las extrasístoles. Sin embargo, los mecanismos arritmogénicos responsables del síndrome de repolarización temprana o del síndrome de Brugada no están totalmente esclarecidos. Identificar qué tipo de repercusiones funcionales producen las mutaciones asociadas a los SAPs (aumento o disminución de la corrientes despolarizantes o repolarizantes) permitirá establecer nuevas hipótesis sobre los desequilibrios entre excitabilidad y refractariedad como causa de las arritmias cardiacas.

b) Identificar cómo las mutaciones alteran la estructura y función de las distintas subunidades que forman parte de los canales de Na^+, Ca^{2+} y K^+ y la relación entre topología y función de las distintas subunidades que forman la estructura de estos canales. Así, la demostración de que mutaciones en las proteínas minK y MiRP1/2 se relacionaban, respectivamente, con los síndromes de QT largo 5 y 6 y con el síndrome de Brugada, confirmó que dichas proteínas formaban parte de los canales que generan la corriente transitoria (I_{to}) y los componentes rápido (I_{Kr}) y lento (I_{Ks}) de la corriente rectificadora tardía de salida de K^+ que participan en la repolarización cardiaca.

c) Identificar los determinantes moleculares de las propiedades biofísicas de los canales iónicos (selectividad, dependencia de voltaje y tiempo de la activación, inactivación, deactivación y reactivación). El análisis funcional de la mutación (p.E637G) de los canales Kv11.1 ha permitido a nuestro grupo identificar que la presencia de un residuo cargado negativamente (ácido glutámico) en la posición 637 condiciona la selectividad al K^+ y la inactivación tipo C del canal (11). Este residuo está localizado en la porción más extracelular del segmento S6 del canal y, curiosamente, regula su selectividad iónica a pesar de estar localizado en el poro, en un punto que el K^+ sólo alcanza cuando ya ha traspasado el filtro de selectividad. Estos resultados implican que los mecanismos implicados en la selectivaidad iónica de los canales Kv11.1 son más complejos de lo sospechado y que no sólo residen en la secuencia GYG presente en el bucle P del canal.

d) Estratificar el riesgo del paciente en base a la localización de la mutación. Así, en pacientes con síndrome de QT largo 1 la presencia de mutaciones en el gen KCNQ1, que codifica la subunidad α del canal que genera la corriente repolarizante de cinética lenta I_{Ks}, localizadas en los segmentos transmembrana o que ejercen un efecto dominante negativo se asocian a más eventos cardiacos que las mutaciones que se localizan en el extremo C-terminal o producen haploinsuficiencia (12). Además, en pacientes con un síndrome de Brugada o defectos progresivos de la conducción intracardiaca las mutaciones en el gen SCN5A que codifica la subunidad α del canal que producen una terminación prematura de la proteína o ejercen un efecto dominante negativo también se asocian a una mayor frecuencia y gravedad de los síntomas cardiacos (13). En pacientes con síndrome de QT largo 2 el riesgo de eventos cardiacos es mucho mayor cuando las mutaciones están localizadas en el poro del canal y ejercen un efecto dominante negativo que cuando se localizan en los extremo N- y C-terminal (14,15). Además, las mutaciones con cambio de sentido (missense mutations) son las más comunes en pacientes con síndrome de QT largo 1-3 y presentan un valor predictivo >99% independientemente de su localización (14).

6. Diseñar nuevas estrategias terapéuticas específicas, "a la carta", basadas en las consecuencias (aumento o disminución de función) de la mutación que produce la arritmia cardiaca. La utilización de β-bloqueantes como tratamiento de elección en pacientes con síndrome de QT largo 1 fue la consecuencia lógica del papel que el componente lento de la corriente rectificadora tardía (I_{Ks}) juega en el acortamiento

de la duración del potencial de acción producido tras la estímulación simpática (1,2,5). Igualmente, la identificación de que el síndrome de QT largo 3 era producido por mutaciones del gen SCN5A que inhiben al inactivación del canal de Na^+ y permiten su reapertura repetida durante las fases 1 y 2 del potencial de acción cardiaco permitió demostrar que los fármacos antiarrítmicos (mexiletina o flecainida), que presentan una alta afinidad por el estado inactivo del canal, acortaban el intervalo QT del ECG. A su vez, corregir la hipopotasemia con suplementos de K^+ o administrando espironolactona normaliza el intervalo QT en pacientes con mutaciones en el gen KCNH2 (LQTS2) que presentan hipopotasemia (la hipokalemia inhibe la I_{Kr}) (1) y los agonistas de canales de potasio en pacientes que presentan síndromes de QT largo 1, 2, 5 o 6 (5), mientras que la quinidina puede normalizar el segmento ST en pacientes con un síndrome de Brugada (16). Recientemente se ha demostrado que la ranolazina, un fármaco antianginoso que bloquea la corriente lenta de entrada de sodio (I_{NaL}) acorta la duración del intervalo QT en pacientes con síndrome de QT largo 3 a concentraciones a las que no modifica la frecuencia, la contractilidad o la velocidad de conducción cardiacas (17). También se ha demostrado que algunos fármacos pueden normalizar el tráfico de canales mutados que no se insertan en la membrana celular (18). Así, pacientes con síndrome de Andersen-Tawil (síndrome de QT largo 7) que presentan mutaciones en el gen KCNJ2 que suprimen la corriente de salida de K^+ (I_{K1}) generada por los canales Kir2.1 la flecainida aumenta la expresión de los canales Kir2.1 en la membrana de los cardiomiocitos ventriculares y normaliza la corriente I_{K1}. Ello explicaría por qué la flecainida puede suprimir las taquiarritmias ventriculares malignas en algunos pacientes con síndrome de Andersen-Tawil (20).

7. Crear un sitio web (http://www.itaca.edu.es/), con el que se pretende realizar una labor de difusión de las arritmias cardiacas. Se ofrecen dos grandes bloques de información. a) Un sitio web de libre acceso para dar a conocer al público general los objetivos y actividades del Consorcio ITACA y divulgar con un lenguaje comprensible información sobre las arritmias cardiacas (causas, síntomas, diagnóstico y posibles tratamientos). b) Otra dirigida a los miembros del Consorcio, así como a cardiólogos, arritmólogos, internistas y médicos interesados en los SAPs. En este apartado se ofrece una información actualizada sobre canalopatías, la fisiopatología de los SAP, los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de los SAPS, así como los avances en el genotipado de los pacientes. También se incluye un listado de cursos, conferencias, y

seminarios de posible interés, así como los cursos de formación y las publicaciones de los miembros del Consorcio (incluyendo vínculos a las principales publicaciones).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Los retos inmediatos incluyen, en primer lugar, identificar los genes implicados en la génesis de los SAPs, lo que nos permitirá conocer los mecanismos a través de los que participan en la génesis y la propagación del impulso cardiaco, aumentar el número de pruebas genéticas disponibles y una mejor interpretación de los resultados que éstas nos ofrecen. En segundo lugar, debemos ser capaces de incorporar todo este conocimiento a diagnóstico y tratamiento de los pacientes con SAPs. Una característica diferenciadora de la medicina moderna es la necesidad de trasladar los conocimientos básicos a la cabecera del paciente, algo que sólo puede ser el resultado final de una trabajo en común entre investigadores básicos y clínicos. Esta ha sido la base en la que se sustenta el Consorcio ITACA, en el que trabajo conjunto de investigadores básicos y clínicos va dirigido a integrar la información clínica, electrofisiológica y genética para poder identificar y valorar el riesgo de que el paciente desarrolle una muerte súbita cardiaca. Este abordaje multidisciplinario es imprescindible para poder identificar a los pacientes de alto riesgo, poder ofrecer un consejo genético al paciente y sus familiares y, finalmente, para desarrollar estrategias antiarrítmicas, profilácticas y terapéuticas, más efectivas y seguras que las actualmente disponibles.

REFERENCIAS

1. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, et al. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res 2004;62:9-33.
2. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiol Rev 2005;85:1205-125.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Circulation 2006;114:E385-484.
4. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH et al; AHA/ACCF/HRS. Scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. Circulation 2008;118:1497-1518.
5. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Circulation 1993; 88:782-784.

6. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation. 2005;111:659-670.
7. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT Syndrome. From Genetics to Management. Circ: Arrhythmia Electrophysiol 2012;5:868-877.
8. Ackerman M, Priori S, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. Heart Rhythm 2011;8:1308-1339.
9. Amin A, Asghari A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. Pflugers arch 2010;460:223-237.
10. Clancy CE, Kass RS. Inherited and acquired vulnerability to ventricular arrhythmias: Cardiac Na^+ and K^+ Channels. Physiol Rev 2005;85:33-47.
11. Amoros I, Jiménez-Jáimez J, Tercedor L, et al. Functional effects of a missense mutation in HERG associated with type 2 long QT syndrome. Heart Rhythm 2011;8:463-470.
12. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene Circulation 2007;115:2481-2489.
13. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. Heart Rhythm 2009;6:341-8.
14. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, et al. Increased risk of arrhythmic events in long–QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether–a–go–go–related gene potassium channel. Circulation 2002;105:794–799.
15. Kapa S, Tester DJ, Benjamin BS, et al. Distinguishing pathogenic mutations from benign variants. genetic testing for long-QT Syndrome. Circulation 2009;120:1752-1760.
16. Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012. Circ J 2012;76(7):1563-71.
17. Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, et al. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19:1289-93.
18. Balijepalli SY, Anderson CL, Lin EC, et al. Rescue of mutated cardiac ion channels in inherited arrhythmia syndromes. J Cardiovasc Pharmacol 2010;56:113-1122.
19. Caballero R, Dolz-Gaitón P, Gómez R, et al. Flecainide increases Kir2.1 currents by interacting with cysteine 311, decreasing the polyamine-induced rectification. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:15631-15636.
20. Bökenkamp R, Wilde AA, Schalij MJ, et al. Flecainide for recurrent malignant ventricular arrhythmias in two siblings with Andersen–Tawil syndrome. Heart Rhythm 2007;4:508-511.

Tabla 1. Genes que codifican los canales iónicos cardiacos implicados en la génesis de arritmias genéticamente determinadas*

Gen	Locus	Proteína	Síndrome	Corriente	Función
KCNQ1	11p15.5	Subunidad α	SQTL1, JLN1, SMSL	I_{Ks}	(-)
			SQTC2, FA1, SMSL		(+)
KCNH2	7q35-7q36	Subunidad α	SQTL2, SMSL	I_{Kr}	(-)
			SQTC1, FA2		(+)
SCN5A	3p21	Subunidad α	SQTL3, 9, 10 y 12, SMSL	I_{Na}	(+)
			SBr1, SRT6, FA3, SNE, DPCI		(-)
KCND3	1p13.2	Subunidad α	SBr10	I_{to}	(+)
KCNE1	21q22.1-q24.2	Subunidad β (MinK)	SQTL5, JLN2	I_{Ks}	(-)
KCNE2	21q22.1-q22.2	Subunidad β (MiRP1)	SQTL6, JLN2, SMSL	I_{Kr}	(-)
			FA5		(+)
KCNE3	8q12	Sububidad β MiRP2	SBr6	I_{to}	(-)
KCNE5	Xq22.3	Subunidad β	SBr9	I_{to}	(+)
KCNJ2	17q23.1-q24.2	Subunidad α	SQTL7, FA4	I_{K1}	(-)
			SQTC3, FA4, TVCT3		(+)
KCNJ5	11q23.3-24.3	Subunidad α (Kir2.3)	SQTL13	I_{KACh}	(-)
KCNJ8	12p11.23	Subunidad α	SBr11, SRT1, FA6	$I_{K(ATP)}$	(+)
KCNA5	12p13	Subunidad α	SQTL13, FA7	I_{Kur}	(-)
CACNA1C	12.p13.3	Subunidad α $Ca_v1.2$	SBr3, SQTC4, SRT2	$I_{Ca,L}$	(-)
			SQTL8		(+)
CACNB2B	10p12	Subunidad β2 $Ca_v1.2$	SQTC5, SBr4, SRT3	$I_{Ca,L}$	(-)
CACNA2D1	7q21-q22	Subunidad α2/δ $Ca_v1.2$	FA, SQTC6, SRT4	$I_{Ca,L}$	(-)

SCN1B/2B	19q13.1/11q23	Subunidad β1/β2	FA	I_{Na}	(-)
HCN4	15q24	Subunidad α	SNE	I_f	(-)
SCNB1	19q13.1	Subunidad β1	SBr5	I_{Na}	(-)
SCN3B	11q23.2	Subunidad β3	SBr7	I_{Na}	(-)
SCN4B	11q23.3	Subunidad β4	SQTL10	I_{Na}	(+)
ABCC9	12p12.1	Subunidad β SUR2A	SBr12, SRT5, FA10	I_{KATP}	(+)
ANK2	4q25-q27	Anquirina 2	SQTL4, FA9	$I_{Na,K}$ I_{NCX}	(-)
AKAP9	7q21-q22	Yotiao	SQTL11	I_{Ks}	(-)
SNTA1	20q11.2		Sintrofina α1	I_{NaL}	(+)
CAV3	3p24	Caveolina-3	SQTL9, SMSL	I_{Na}	(+)
CJA5	1q21.1	Connexina 40	FA		
RYR2	1q42-43	RyR2	TVPC1		(+)
CASQ2	1p13.3-p11	Calseques-trina	TVPC 2		(+)

DPCI: defectos progresivos de la conducción. FA: fibrilación auricular familiar. FV: fibrilación ventricular idiopática. SBR: síndrome de Brugada. SLN: Síndrome de Jervell y Lange Nielsen. SMSL: síndrome de **muerte súbita** del lactante. SNE: síndrome del nódulo sino-auricular enfermo. SQTC: síndrome de QT corto. SQTL: síndrome de QT largo. SRT: síndrome de repolarización temprana. TPVC: taquicardias polimórficas ventriculares catecolaminérgicas.
+/-:ganancia/pérdida de función.

Tabla 2. Factores que desencadenan o suprimen los síndromes arritmogénicos primarios

Test	Induce arritmias en pacientes con	Respuesta
Ejercicio (nadar, correr), emociones, estrés	SQTL (1, 2, 4, 5, 10 y 11), SRT TVPC	Normal en pacientes con SQTL3
Estímulos auditivos (despertador, teléfono, timbre de la puerta, sirena)	SQTL2	
Sueño, reposo, aumento del tono vagal	LQTS3, SBr, SRT	
Hipopotasemia	Prolonga el QTc en el SQTL2 y 6	Espironolactona y suplementos de K acortan el QTc en SQTL2
Parto	SQTL2	
Fiebre	SBr	
Adrenalina, ejercicio	Prolonga el QTc en el SQTL1 y 2; lo acorta en el SQTL3 TVPC	
Isoproterenol	TVPC	Suprime la onda J y los SRT Suprime las tormentas ventriculares en el SBr
Antiarrítmicos del grupo I (Ajmalina, flecainida, procainamida)	Desenmascaran el SBr y otros SAPs asociados a pérdida de función del gen SCN5A	
Flecainida		Suprime las TVPC
Ranolazina, mexiletina, flecainida	Mutaciones en el gen SCN5A	Acortan el QTc en el SQTL3
Agonistas de canales de potasio (nicorandil, pinacidil)		Acortan el QTc en el SQTL1,2,5 y 6
Cilostazol		Puede suprimir el SBr
Quinidina		Normaliza el ECG en el SBr, el SQTC y el SRT
Beta-bloqueantes	Desencadenan el SBr y el SRT	Mejor respuesta en el SQTL1 Suprimen las TVPC

Las abreviaturas como en la Tabla 1.

INTERVENCIONES

Prof. García Sagredo

Mis felicitaciones por la brillante y didáctica exposición. Quiero resaltar lo que ha dicho en su intervención: lo difícil que puede ser hacer un consejo genético, es lo que nos ocurre a los genetistas cada día, tenemos un paciente, conocemos su mutación por lo que deberíamos saber su pronóstico, lo que va a ocurrir en el futuro. Cuando no es así, hasta ahora teníamos una "disculpa científica" que nos ayudaba, la penetrancia reducida, pero está claro que la penetrancia reducida es por algo y justo lo acaba de exponer en su charla como ejemplo, una mutación que protege o que revierte a otra mutación, un polimorfismo que también protege. Por eso, siempre digo que en una familia o en un paciente el curso de la enfermedad puede entrar en contradicción con las pruebas moleculares, en este caso quien tiene la razón es el paciente, no la prueba molecular, esto nos obliga a realizar otras pruebas que expliquen lo que está ocurriendo.

Muchas gracias y felicitaciones.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Hoy María Castellano nos ha hecho ver cómo ha evolucionado en los últimos años la relación médico-enfermo, este ya no puede considerarse un sujeto pasivo de su proceso mórbido sino que hay que explicarle adaptándonos a su nivel cultural los problemas no sólo de su enfermedad sino también de los que puede llevar aparejado su tratamiento, de tal forma que no se busca tanto la sumisión del enfermo como su colaboración proactiva a la que es necesario someter todo tipo de decisiones.

La segunda conferencia, la del Prof. Tamargo, es ciencia española, de primer nivel, se lo agradecemos muchísimo porque además responde yo creo a una vieja aspiración de la cardiología básica y de la cardiología clínica que es el intento de explicar las arritmias mediante estructuras moleculares. Esto significa un esfuerzo de unificación muy importante en el sentido que se trata de unir las características unicelulares del miocito cardiaco con las características de red que tiene el órgano completo. Los casos que ha presentado son fascinantes, yo creo que son importantes para todos, por ejemplo el primero que ha presentado donde una sola

alteración de un aminoácido en el interior del canal de potasio, que provoca toda la alteración, el segundo es muy interesante porque se presenta como una alteración capaz de compensar otra.

Ha sido una reunión interesantísima, les deseo a todos un feliz día de San Isidro. También quiero participarles que el día anterior tuvimos un solo orador. Hacía yo en esta tribuna votos por la pronta recuperación del Prof. Gil-Loyzaga y al día siguiente a las pocas horas fallecía. La Academia ha tenido una gran pérdida, lo hemos sentido todos muchísimo y quiero hacerlo público en este momento.

Se levanta la Sesión.

XI SESIÓN CIENTÍFICA

Día 21 de mayo de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

LA INGENIERÍA SANITARIA ANTE EL PROBLEMA DEL AGUA

SANITARY ENGINEERING AND WATER PROBLEM

Por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada

Académico de Número

Resumen

Se integra la actual 'problemática del agua', conjunto de problemas que tiene la humanidad en su relación con el agua, en el "Año Internacional de la Cooperación en la Esfera del Agua".

Se refieren inicialmente, a la luz de la historia, diferentes 'polémicas del agua' en distintos ámbitos científicos, técnicos, filosóficos y religiosos.

Se describe sintéticamente un catálogo de 'problemas del agua' presentes, poniendo de manifiesto que la totalidad tienen respuesta solvente desde la ingeniería sanitaria, pero se constata que, sin embargo, no alcanzan solución adecuada por cuestiones de naturaleza ética, social y política.

Abstract

The current 'water problematic', set of problems that humanity has in relationship with the water, are part of the "International Year of Water Cooperation".

In the light of history, to different 'water controversies' in different scientific, technical, philosophical and religious fields are referred initially.

A catalogue of current 'water problems' is described, making clear that all of them have a suitable solution through sanitary engineering, but it is noted, however, that the solution is not achieved due to issues of an ethical, social and political nature.

La expresión 'problema del agua' aquí utilizada integra las ideas contenidas, entre otras, en las expresiones 'problemática del agua', 'polémica del agua' y 'pleito del agua', y todas ellas tanto en singular como en plural.

AÑO INTERNACIONAL DE LA COOPERACIÓN EN LA ESFERA DEL AGUA

El 20 de diciembre de 2010, la Asamblea General de las Naciones Unidas declaró 2013 "Año Internacional de la Cooperación en la Esfera del Agua" (resolución 65/154). En esa oportunidad, tuvo en cuenta el papel fundamental que puede desempeñar el Año en el fortalecimiento del diálogo y la cooperación en todos los planos, cuando proceda, y la importante contribución que puede hacer al Decenio Internacional para la Acción, «El agua, fuente de vida» (2005-2015).

En este marco, como modesta contribución personal, pueden reproducirse unas palabras de unos responsables mundiales para el Año.

> "El agua es un elemento clave cuya importancia nunca será sobreestimada. El agua aparece como denominador común entre los retos mundiales más importantes de nuestro tiempo, como la energía, los alimentos, la salud, la paz y la seguridad. La gestión del agua puede reducir el riesgo de desastres como la sequía o las inundaciones. Con las cuencas fluviales transfronterizas y los sistemas acuíferos representando casi la mitad de la superficie de la Tierra, la cooperación en torno al agua se revela vital para la paz." (Irina Bokova, Directora General de la UNESCO).

> "Uno de los principales objetivos del Año Internacional de la Cooperación en la Esfera del Agua, declarado por Naciones Unidas en el 2013, es desglosar, analizar y alcanzar un entendimiento común sobre la esencia de la 'cooperación en la esfera del agua'. La cooperación en materia de agua se refiere a la gestión y el uso pacífico de los recursos hídricos entre varios actores y sectores desde diferentes niveles. En la práctica, esto consta de actuar juntos hacia un objetivo común para obtener

mutuos beneficios." (Hans d'Orville, Director general adjunto para la oficina de Planificación Estratégica de la UNESCO).

La palabra central es **cooperación**, tal como se presenta en el título y como se manifiesta en los textos. Y esta cooperación en la esfera del agua, con una orientación prioritaria de carácter internacional, presenta múltiples dimensiones, según afirman, incluyendo la cultural, educacional, científica, religiosa, ética, social, política, legal, institucional y económica. Por ello, se hace necesario realizar un enfoque multidisciplinar para comprender las muchas facetas que lo componen y adquirir una visión general.

El objetivo de este Año internacional de la Cooperación en la Esfera del Agua y del Día Mundial del Agua (22 de marzo de cada año), es "crear conciencia de lo mucho que queda por mejorar en la cooperación en la esfera del agua, pero también, de los desafíos a que se enfrenta la gestión del agua y su asignación, por la creciente demanda de agua para satisfacer múltiples necesidades". Los términos principales son, pues: 1) crear conciencia; y 2) cooperación. El reto, los retos, por tanto, no son de búsqueda de soluciones científicas o técnicas, el problema del agua se orienta al ámbito del conocimiento moral y de la conducta ética.

Y así, en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio las referencias al agua son, básicamente: 1) el acceso universal al agua; y b) el saneamiento de las aguas.

Los 'problemas de la humanidad en su relación con el agua' son: 1) El de la escasez; y 2) el de su calidad. La escasez de agua contribuye a las condiciones de extrema pobreza, provocando privaciones sociales e impidiendo el desarrollo; la deficiente calidad al desarrollo de enfermedades, y prontas muertes. El agua tiene un papel articulador en el desarrollo de cada comunidad por su impacto en la calidad de vida. En la actualidad se considera que hay unos 7.000 millones de personas que alimentar en el planeta y se prevé que habrá otros 2.000 millones más para el año 2050. Las presiones que sufren los recursos hídricos son muy fuertes. Por ejemplo, con respecto al tema de la alimentación, afrontar el crecimiento de la población, garantizando el acceso a alimentos nutritivos para todos, conlleva una serie de medidas relacionadas con el agua tales como: a) Consumo de alimentos cuya producción precise de un uso menos intensivo de agua; b) Reducción del desperdicio de alimentos (cifrado en torno al 30% de los producidos en todo el mundo), que implica, indirectamente, la pérdida de utilidad del agua empleada; c) Obtención

de productos de mejor calidad con menos agua; d) Ahorro de agua en todas las etapas de la cadena de suministro, desde los productores hasta los consumidores.

EL CONCEPTO DE PROBLEMA, EL 'PROBLEMA DEL AGUA'

a) El concepto de problema

Problema, en síntesis apretada y desde una perspectiva filosófico-científica, puede considerarse como todo aquello que no tiene *solución* única, verdadera, absoluta, completa, total y/o exacta. En contraste, *ejercicios*, en ciencias, son aquellas cuestiones que tienen solución exacta, general, completa.

b) El concepto de problema fundamental

Y constituye *problema fundamental* aquel problema que presenta tan especial importancia, trascendencia, relevancia o interés que afecta, y lo hace profunda e intensamente, a numerosas personas, colectividades, ideologías y creencias de casi todas las épocas y lugares. Y, en consecuencia, exigen unas *respuestas* desde cada situación, convicción y cultura, aunque, obviamente, no signifiquen la *solución* del problema.

c) El problema del agua

Desde una perspectiva intelectual filosófica se consideran como problemas fundamentales básicos, tradicionalmente, los del Universo, Hombre, Dios, el conocimiento y la Vida. Desde una perspectiva social, política y técnica el 'problema del agua' se ha convertido en la actualidad en uno de los problemas fundamentales de la humanidad.

Pero el agua había adquirido naturaleza excepcional como trasfondo radical de la vida, lo que se constata con la expresión "**aqua fons vitae**". El agua como primera idea, como origen de la vida en la Tierra, y cuya búsqueda hoy en otros cuerpos celestes constituye aspecto fundamental de la investigación astrofísica.

Sin embargo, a lo largo de la historia, el 'problema del agua' se ha manifestado de numerosas maneras en diferentes ámbitos, como 'pro-

blemática del agua', 'polémica del agua', 'pleito del agua' y todo esto con expresiones plurales más que singulares como se ha indicado en la presentación.

ALGUNOS 'PROBLEMAS DEL AGUA' HISTÓRICOS

El problema del agua ha presentado diversas manifestaciones a lo largo de la historia. Entre ellas pueden considerarse tanto las 'conceptuales' –filosóficas y científicas– como las 'prácticas', dada la naturaleza tan poliédrica del tema. Y en narración cronológica desde muy diversas perspectivas. Insisto en que sólo algunas, pero, en conjunto, suficientemente significativas. Veamos algunas de éstas.

1. Dado su carácter de elemento vital, en el **ámbito de la relación primera del hombre con la Naturaleza**, la búsqueda de lugares naturales con agua constituyó referencia obligada, necesidad primera de lugar para el asentamiento humano personal, familiar, grupal. Las poblaciones neolíticas buscaron asentamiento en proximidades de agua (río o lago), con condiciones para la agricultura y la ganadería (de nuevo, con necesidad de agua), en condiciones de seguridad frente a las condiciones atmosféricas (cueva) y enemigos humanos (colina, que amurallan): agua, alimentos, seguridad. El agua era factor determinante del nomadismo, de la transición al sedentarismo y de éste. Y todo esto como disposición natural (sin ingeniería), inmediata, directa. Incluso visto desde la tecnificada actualidad podemos retrotraernos con la contemplación de algunas regiones y ciudades y la reflexión sobre sus asentamientos: ¿qué serían Egipto sin el Nilo, Londres sin el Támesis, Viena sin el Danubio, Sevilla sin el Guadalquivir, etc.?

2. En el **ámbito de la modificación de la Naturaleza**, de la ingeniería, el problema de la obtención de agua para satisfacción humana en las ciudades ocuparía atención preferente como uno de los primeros e importantes logros técnicos: construcción de pozos, canales, balsas, presas, acueductos, depósitos, que alcanzaron notable esplendor en el imperio romano.

3. Empédocles, en el **ámbito del pensamiento científico-filosófico** primigenio, consideró al agua como uno de los cuatro 'elementos' constituyentes últimos, radicales, de la Naturaleza, junto al aire, la tierra y el fuego.

4. En el ámbito de la **mitología** el agua ha desempeñado en numerosas culturas primitivas el papel de elemento de purificación, de renova-

ción, ocupando consecuentemente lugar de excepción en los nacimientos a la fe religiosa mediante diferentes tipos de bautismo.

5. En el **ámbito de la Teología** cristiana la 'problemática del agua' adquiere unas dimensiones especiales en el rito litúrgico de la mezcla de agua al vino en la Eucaristía originando a lo largo de la historia profundas disquisiciones teológicas: **sólo vino, mezcla o sólo agua**. En la iglesia primitiva existía la costumbre de mezclar en partes prácticamente iguales. En los círculos gnósticos, que se considerarían herejes, se mostró la tendencia a sustituir por completo el vino por agua, ya que rechazaban el vino en la vida ordinaria. La institución por Jesús refiere sólo vino en la Última Cena, como destacó San Cipriano en el siglo II, refutando a los gnósticos, pero puso de relieve el sentido simbólico de la mezcla: la absorción del agua por el vino simboliza la absorción por Cristo de los creyentes y de los pecados, unión tan fuerte que no puede romperse, de modo análogo a la imposibilidad de separar el agua del vino. Y así si sólo hay vino, existe Cristo pero el pueblo se encuentra sin Cristo. Otra explicación simbólica hacía referencia al agua que surgió del costado de Jesús. Y en la línea del Apocalipsis, otorga al agua el rol de símbolo de los pueblos en su expiación: el vino representa a Cristo, el agua a la Iglesia. Así, polémica en la antigüedad, también polémica a lo largo de la Edad Media, y polémica en los inicios de la modernidad, cuando Lutero califica de impropia la mezcla del agua porque con ella quedaba desvalorizada la obra divina al colocar la participación humana en el sacrifico; por el contrario, el Concilio de Trento defendería la ceremonia, amenazando con la excomunión. En la teología de la iglesia oriental la polémica se refirió principalmente al ambiente de las luchas cristológicas, de modo que el agua y el vino representaban las dos naturalezas divina y humana de Cristo; los armenios, monofisitas, entendían que sólo existía una naturaleza, la divina, y, en consecuencia, rechazaban la mezcla con agua. Este problema constituía una de las dificultades de los intentos de unión de Bizancio y Roma, de las iglesias hoy conocidas como Católica y Ortodoxa. (Los armenios que permanecieron unidos a Roma adoptaron el rito de la mezcla del agua). Pero el problema de la mezcla continuó, con otro de menor calado: la **proporción de agua** que se añade al vino: en la liturgia romana, una cantidad mínima (a modo de símbolo); en la liturgia oriental una parte considerable del contenido total, según la antigua tradición de los sirios jacobitas. Este problema del agua, en la liturgia cristiana, ha permeado la historia del cristianismo como uno de los problemas de naturaleza teológico-litúrgica.

6. En el **ámbito de nuestra historia española de la Medicina y de la Academia**. Resulta de sumo interés el libro *La Polémica del agua (siglo XVIII)*, reimpreso en 2010 por nuestra Real Academia Nacional de Medicina, formalmente como nº 1 de la colección Biblioteca Histórica, con presentación de Manuel Díaz-Rubio, a la sazón presidente de la Academia, e Introducción de Luis S. Granjel. Está el interés intrínseco del libro, bien detectado por ellos, de la "polémica del agua"[1] de mediados del siglo XVIII (1735-1753-1768) con los puntos centrales relativos a: 1) la teoría del valor curativo universal del agua; 2) el título concedido al Doctor D. Vicente Pérez de "médico del agua" por ser defensor de su uso como "remedio universal"; y 3) la crítica a los métodos entonces tradicionales de las sangrías. [Pero hay otros temas extrínsecos, de no menor importancia, para que la magnífica *historia intrínseca* de la Real Academia Nacional de Medicina, la *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina,* de nuestro compañero Luis S. Granjel, se complete, ofreciendo una visión más apropiada a la realidad de la época que la de la consideración de "años oscuros", consecuencia de la inexistencia de actas en el Archivo y que se refiere nada menos que a la segunda mitad del siglo XVIII. Aquí, en este libro, se reproduce "Aprobación del doctor don Miguel Rodríguez, Médico de cámara de Su Majestad, Examinador que fue del Real Protomedicato, Socio de la Real Sociedad Médica de Sevilla, Fundador primitivo, Decano y actual Director de la Sociedad Médica de nuestra Señora de la Esperanza, etc." donde se expresa con nitidez: 1) la relevancia concedida, que puede extenderse a todos los académicos sanitarios de la época –Academia Médica Matritense, Real Colegio de Boticarios, Real Colegio de Cirujanos y Sociedad Médica Nuestra Señora de la Esperanza– a la pertenencia a la Real Sociedad Médica de Sevilla; y 2) la existencia viva –frente a 'nuestros' *años oscuros*– de la citada Sociedad Médica de Nuestra Señora de la Esperanza. Todas las academias antes citadas surgen de la crisis real y profunda (no sólo falta de actas en el Archivo) de la Real Academia Matritense].[2]

7. En el **ámbito de la química**, el que hemos denominado el *problema de la conceptualización* del agua, ¿qué es agua?, y consecuente trán-

---

[1] Puede verse, vía Internet, en "La polémica del agua. Navarra" de León Sanz, P. y Barettino Coloma, D. "La polémica del agua", donde se estudia con extensión el desarrollo de la polémica a lo largo del siglo XVIII y se citan referencias a la misma, entre otras, de nuestros académicos Gregorio Marañón, Pedro Laín Entralgo y Luis S. Granjel.

[2] Se ha puesto de manifiesto en González de Posada, F. (2010): "Historia contextualizada de la *Academia Médica Matritense* …" en *Anales de la RANM*, t. CXXVII, c. 2º, 27.04.2010.

sito de la consideración de 'elemento', fundamental, a 'compuesto' de hidrógeno y oxígeno en los albores del nacimiento de la química como ciencia moderna. Y cómo no recordar que en la *solución* de este problema concreto participaron Cavendich, Lavoisier, Gay Lussac y Humboldt sin olvidar la participación española de Martín y Francés, según describe Enrique Moles.[3]

8. **Ámbito industrial de relación con la energía**. El agua, durante mucho tiempo, fue fuente de energía (molinos de río y de marea, norias) y desde finales del siglo XIX centrales hidroeléctricas, recibiendo el agua el metafórico título de hulla blanca. Hoy, compatibiliza este carácter de productor de energía con el de consumidor de ella para la desalación de agua de mar, además de los consumos para, por ejemplo, transporte y depuración.

9. **En astrofísica, el problema fundamental: ¿cómo se ha producido agua en la Naturaleza?** El que denomino *problema de la emergencia* o *de la formación cósmica* del agua. Y junto a él el problema de la *existencia* o de la extraña *supervivencia* en el Universo. Y aún más, *el problema de la detección* en el Cosmos. Temas que tratamos con alguna frecuencia en los Cursos de Cosmología.

10. En el ámbito del **transporte aeroespacial:** la salida al espacio en naves y estancias en la estación internacional, y la necesidad de resolver el problema de la ausencia de agua mediante regeneración.

11. El problema del agua en la **búsqueda de planetas habitables**.

En resumen, cara y cruz: el problema del agua y la alegría del agua. La consideración de bien natural abundante y gratuito, inagotable, se ha acabado. Pero permanecen la condición de 'Aqua: fons vitae' y el relevante dicho popular "Algo tendrá el agua cuando la bendicen".

LA PROBLEMÁTICA DEL AGUA EN LA ACTUALIDAD

El trasfondo de diferentes manifestaciones del problema del agua, su necesidad e importancia, no sólo permea toda la historia de la humanidad, en los ámbitos más diversos, sino que permanece y en estos últimos tiempos se presenta con especial radicalidad ante la ingente cantidad de personas que llenan el planeta: 8.000$_1$000.000 de personas.

[3] Enrque Moles Ormella (1934): *El momento científico español 1775-1825*. Discurso de ingreso en la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid.

La colección de problemas actuales en este ámbito primordial del agua se refieren usualmente a dos tipos: el problema de la cantidad y el problema de la calidad.

El **problema de la cantidad** presenta la disponibilidad de agua como escasa, pues hace tiempo que se alcanzó el final de la consideración del agua como bien natural abundante y prácticamente gratuito. **Escasa**, pero no sólo escasa, sino también **mal distribuida** respecto a la población humana.

El problema de la escasez se manifiesta –y agrava– por: 1) el crecimiento de la población (que no sólo requiere agua para el consumo directo sino, sobre todo, la creciente necesidad de uso agrícola para la producción de alimentos); y 2) el mayor consumo *per capita* de la humanidad, consecuente con el progreso.

El problema de la deficiente distribución relativa a la localización de las poblaciones, dado que una parte considerable de la humanidad habita en zonas con deficiencia de agua, presagia grandes movimientos humanos (emigración; caso especial de naciones o regiones en las zonas áridas del planeta sin salida al mar) o, como alternativa, el desplazamiento de las aguas (trasvases, proceso de tan difícil realización por razones políticas). Con algo más de detalle se precisa a continuación.

1. El problema del **crecimiento demográfico** se agrava con el proceso de concentración urbana. Supone más necesidad de alimentos, más agua para producirlos, más energía para transportarla. La cantidad de agua que se consume, de media, en el occidente desarrollado es de unos 300 litros por persona y día. El precio medio, hoy, en España, es de unos 2 euros metro cúbico (pero en Centroeuropa de 6 euros). La agricultura consume en España el 70% del agua disponible. El aumento de población exige más alimentos.

2. El problema de los **trasvases**. Acumulación, embalses superficiales o subterráneos, y trasvases (o bien trasvases de población). Desde la perspectiva propiamente ingenieril algo sé. Tuve la suerte de estudiar en el Laboratorio de Hidráulica del CEDEX la Presa de Bolarque, central reversible Bolarque-Altomira, inicio del trasvase Tajo-Segura. Los *conflictos* por el agua en España se han agudizado. El debate entre Autonomías por los posibles trasvases, caso singular está siendo el posible del Ebro, y los planes hidrológicos, sigue creciendo e impidiendo lógicas respuestas a alguno de los problemas planteados. La pregunta: ¿El agua es un recurso local o global?, se enmarca entre los problemas de naturaleza ético-política.

3. A estas consideraciones suficientemente conocidas se unen las consecuencias, previsibles y/o temidas, del **calentamiento global** del planeta. Se considera que se producirá un agotamiento progresivo de las reservas originales por causa del cambio climático; si las temperaturas son más elevadas y las precipitaciones más escasas, el caudal de los ríos disminuirá y, en este contexto previsible, se teme una crisis mundial del agua.

4. El aumento de población, la mayor exigencia de agua y las dificultades de los trasvases presagian las anunciadas y previstas **guerras del agua**. Como datos básicos pueden estimarse las predicciones del Foro Económico Mundial: a) en 2025 más de un tercio de la población del planeta, 3.000 millones de personas vivirán en zonas con escasez de agua; b) en los próximos 20 años la humanidad necesitará un 40% más de agua sólo como acompañamiento del ritmo de crecimiento económico. A fin de cuentas, puede afirmarse, como se ha hecho ya reiteradamente, que la carencia o la pérdida de agua potable garantizada es, con mucho, la mayor amenaza para la seguridad de los seres humanos a largo plazo; y ante éste todos los demás problemas políticos se conciben como pequeños. El agua, generosamente abundante en la Tierra, por eso hay vida exuberante en este planeta, y bien desarrollada, debe ser potable. Complementariamente, según *2030 Water Resources Group*, división del Foro Económico Mundial, la petición mundial de agua dulce superará 40 veces la oferta en 2030. Estos graves problemas se presentan como amenazas reales de futuro; entre ellas destaca la política internacional de los ríos, la relación de los países de aguas arriba y aguas abajo por diversos asuntos relacionados con los desvíos de cauces, los trasvases y la contaminación de las aguas. Así, por ejemplo, entre los ya significativos pueden citarse: a) Desvío de cauces para proyectos de regadío en naciones o regiones de aguas arriba (Presa Ataturk en Turquía, que reduce apreciablemente el caudal aguas abajo en Siria e Iraq); b) Los trasvases de aguas entre cuencas (la extracción de agua en el embalse de Bolarque para el trasvase del Tajo al Sureste reduce el caudal en Castilla-La Mancha y Portugal); y c) La contaminación por descargas de elementos desagradables o peligrosos (contaminación transnacional).

5. El agua, se ha dicho, debe ser potable. Sólo el 2,5 % del agua de la Tierra es dulce, pero abunda en los casquetes polares o en grandes acuíferos subterráneos. Sólo el 0,01 % está constituido por las aguas superficiales (ríos y lagos). En los océanos y mares hay mucha agua salada y la ingeniería actual hace posible la **desalación** del agua del mar, pero

la cuestión también constituye problema por el consumo de energía y la consecuente contribución al calentamiento. En España, inicialmente impulsado para favorecer el turismo de las islas y de la región levantina, se han puesto en funcionamiento numerosas plantas desaladoras; así, por ejemplo, el agua de desalación se une a la del trasvase Tajo-Segura en Murcia y Alicante en la empresa pública Canales del Taibilla (que gestiona agua superficial, de pozos, desalada y trasvasada): en síntesis, los problemas asociados a la presencia en tres provincias, con el problema político de la pertenencia a tres autonomías, la complejidad de la gestión y el añadido del 'trasvase'; y, por si fuera poco, el problema de incrementar el uso de agua desalada por exigencias de Bruselas y la menor cuantía de caudales de trasvases.

6. Junto a la 'falta de agua' se considera el **problema de la 'falta de gobernanza'** adecuada: dado que es un 'recurso escaso' hay que gestionarlo muy bien. Hasta ahora las guerras 'justificadas' por el agua como recurso estratégico han constituido excepción y no regla, pero el futuro se vislumbra de manera diferente, por la **importancia geoestratégica del agua**, hasta el presente catalizador de conflictos de baja intensidad. Se impone como necesidad garantizar la seguridad de abastecimiento. El agua debe considerarse factor de paz. Así, por ejemplo, los estados deben entender la obligatoriedad de compartir las cuencas fluviales. Se precisa de un nuevo enfoque general con centro en el planeta (y en el hombre). Los problemas no se deben tanto a la escasez como a una mala gestión del recurso. Se precisa compartir talento, tecnología y conocimiento.

El **problema de la calidad** también presenta un amplio conjunto de subproblemas. Puede afirmarse que, con carácter bastante generalizado, la calidad del agua potable disponible es deficiente. En consecuencia, se hacen necesarios múltiples y diferentes procesos para garantizar unos niveles adecuados de calidad. En concreto, entre dichos procesos de mejora de la calidad se pueden señalar, entre otros, los siguientes.

1. La potabilización en los depósitos de cabecera.
2. La depuración.
3. La regeneración.
4. La reutilización.
5. La desalación.
6. Y los casos especialmente singulares de la regeneración 'total' del agua en las naves espaciales y en la estación internacional.

Como nota marginal puede afirmarse que en España el gran desarrollo de las infraestructuras hidráulicas garantiza el abastecimiento de las

ciudades con el ciclo integral del agua prácticamente en todo su territorio a pesar de la seca climatología, asegurando un suministro de unos 300 litros por persona y día.

INGENIERÍA SANITARIA

¿Qué es, en síntesis, la ingeniería sanitaria? En el discurso de ingreso en esta Real Academia Nacional decíamos, recordando a nuestro maestro y antecesor en el sillón, el eminente ingeniero de Caminos José Paz Maroto: "aplicación de los principios de la ingeniería, en general, a la regulación, modificación y adaptación de los factores físicos, químicos y biológicos del medio ambiente para lograr la salud del hombre y el bienestar social y material de la Sociedad constituida por los hombres". A fin de cuentas: rama de la ingeniería civil constituida por los estudios y experiencia práctica: 1) para concebir, proyectar, valorar, dirigir y explotar trabajos de ingeniería o proyectos ya desarrollados total o parcialmente, para la *protección* y *prevención de la salud pública*, así como particularmente en todo lo que se refiere a la mejora del ambiente humano; y 2) para inspeccionar y reformar *obras* de ingeniería y otros proyectos que sean capaces de perjudicar la *salud pública* por ser o poder llegar a ser defectuosos en cuanto a su concepción, proyecto, dirección o gestión.

Por lo que respecta en concreto al agua, decíamos también: 1) Abastecimiento, tratamiento y distribución de aguas; b) Captación, tratamiento y eliminación de las aguas residuales; 3) Prevención y lucha contra la contaminación de las aguas de superficie y subterráneas. Amplísimo panorama.

LA INGENIERÍA SANITARIA ANTE EL 'PROBLEMA DEL AGUA' EN LA ACTUALIDAD

¿Qué puede decirse en la actualidad a la vista de los problemas existentes desde la perspectiva de la Ingeniería Sanitaria? La respuesta es sencilla: la Ingeniería Sanitaria está en condiciones –científicas y técnicas- para dar respuesta completa y prácticamente perfecta a todos los problemas que presentan las consideraciones acerca de la cantidad y la calidad del agua. A todos desde la perspectiva actual. A todos, pero de qué manera.

Primero. En sí, por sí, desde sí, sin duda, la Ingeniería Sanitaria tiene no sólo respuestas sino auténticas soluciones, pero en su campo –es decir, soluciones científicas y técnicas-, en su ámbito.

Segundo. Inmediatamente hay que preguntarse: ¿a qué coste?, ¿en qué relación con otros aspectos?, ¿con qué consecuencias? La depuración, o las depuraciones sucesivas, y, en su caso, la regeneración, cada día se presentan con más exigencias y, por tanto, su coste es apreciablemente mayor. Y el consumo de energía, además del coste, supone deterioro, indirecto, de las condiciones ambientales del planeta.

Tercero. La Ingeniería Sanitaria, aunque tiene respuestas que 'solucionarían', prácticamente, todos los problemas presentes, no tiene la solución a los mismos. Y no la tiene porque, en última instancia, la solución no depende de ella. La solución real, junto a ella, está en otro ámbito, diferente del estrictamente científico y/o técnico, y para cuya solución, o al menos para lograr respuestas aceptables, se precisan de otras consideraciones tales como: a) Colaboración; b) Solidaridad; c) Sensatez; d) Mundialización; e) Economía; y f) Política internacional. En síntesis, cultura de la paz, de la solidaridad.

* * *

Sin dar aquí mayor importancia, o dándole toda la que se quiera, pero señalando que en el contexto intelectual y de referencia universal que se ha utilizado en esta reflexión, dándole sólo la consideración de anécdota, puede resultar interesante formularse la pregunta: ¿cuál es el radical **'problema del agua' en la actualidad española**? Pues, sorprendentemente, aparece uno nuevo: el de la **privatización**. Hace especial ruido, por sus dimensiones, el de la privatización del Canal de Isabel II, la empresa inicialmente madrileña hoy multinacional, que, por las referencias que se poseen integra más de 2000 trabajadores; y en Madrid dispone para el abastecimiento de 14 embalses, agua de 'calidad excelente' y aproximadamente de 16.000 km de tuberías, 13 estaciones de tratamiento, 31 de vigilancia, y 9 laboratorios; y para el saneamiento de unas 150 depuradoras y 7.000 km de alcantarillas. Y hoy, el Canal de Isabel II, en una especie de condición de empresa privada, tras el desastre de la gestión insular, se responsabiliza del 'problema del agua' en la isla de Lanzarote.

XII SESIÓN CIENTÍFICA

Día 28 de mayo de 2013

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR AL DESARROLLO DE TERAPIAS DIRIGIDAS EN TUMORES RAROS

MOLECULAR BIOLOGY OF THE DEVELOPMENT OF THERAPIES AIMED AT RARE TUMORS

Por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio

Académico de Número

EL VENCEDOR DE LA VIRUELA: EDWAR JENNER (1749-1823)

THE WINNER OF SMALLPOX: EDWARD JENNER (1749-1823)

Por el Ilmo. Sr. D. Juan José Fernández Teijeiro

Académico Número de la Real Academia de Medicina de Cantabria

DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR AL DESARROLLO DE TERAPIAS DIRIGIDAS EN TUMORES RAROS

MOLECULAR BIOLOGY OF THE DEVELOPMENT OF THERAPIES AIMED AT RARE TUMORS

Por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio

Académico de Número

Resumen

Hoy en día la definición de tumores raros incluye no solo aquellos que tienen una incidencia muy baja, sino también los tumores que son frecuentes y que presentan determinadas mutaciones que igualmente los hacen raros. Adicionalmente muchas de las alteraciones moleculares encontradas en cáncer son compartidas por tumores de muy distinta extirpe, y frente a las que tenemos fármacos anti-diana. Lo anterior sugiere que en el futuro los pacientes deberían ser tratados de acuerdo a estos atributos moleculares y no tanto por el origen del tumor. Una oncología guiada por la genómica.

Abstract

Today, rare tumor definition has expanded to embrace not only low incidence tumors, but also common tumors with rare mutation profiles. Remarkably, many genomic alterations for which targeted therapies are available occur across a wide range of cancer subtypes (as defined by tissue of origin). This suggests that in the near future, anticancer therapies will be selected based on tumor mutation profiling rather than on tissue of origin. Thus, we anticipate a genomic-driven oncology.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de los tumores raros de acuerdo al proyecto europeo Rarecare (1) es menor de 6 por 100.000 habitantes y año, llegando

a representar según el GETHI (Grupo Español de Tumores Raros e Infrecuentes) (2) el 20-24% de todas las neoplasias. En definitiva lo anterior supone que globalmente se les puede considerar como el tercer o cuarto tumor en incidencia ya que representan a más de 186 variedades.

Es importante no obstante destacar que mientras en algunos tumores raros el progreso terapéutico ha sido impresionante, en otros no ha ocurrido lo mismo.

TUMORES RAROS: EJEMPLOS A SEGUIR:

En la tabla 1 se pueden ver algunos ejemplos de tumores raros en los que se han desarrollado fármacos frente a dianas moleculares y en los que los resultados clínicos obtenidos son muy relevantes y que por tanto han cambiado el estándar del tratamiento. Así, hoy, en los GIST, el tratamiento está guiado por la presencia de alteraciones moleculares (KIT y PDGFR) que a su vez se comportan como biomarcadores para predecir la respuesta a fármacos como el Imatinib y el Sunitinib. En el melanoma, BRAF está mutado en el 40-60% de los casos, disponiéndose de un inhibidor de esa diana (Vemurafenib) que es extraordinariamente activo, y además se están desarrollando fármacos frente su efector, MEK, como el Trametinib. En los tumores neuroendocrinos se han identificado dianas en la vía mTOR (Everolimus) o frente al VEGFR y el PDGFR (Sunitinib). En cuanto al carcinoma medular de tiroides cabe citar dos fármacos nuevos como Vandetanib (frente a VEGFR, EGFR, RET) y Cabozantinib (C-MET, VEGFR2).

Es importante resaltar que el beneficio clínico de estos fármacos es realmente claro y evidente, con una HR (hazard ratio) en la supervivencia libre de progresión siempre menor de 0.5, y que en oncología no estamos muy acostumbrados a ver. Lo anterior significa que estos fármacos han cambiado la historia natural de la enfermedad.

Sin duda en el futuro seguirán apareciendo ejemplos de este tipo en los tumores raros, si bien dada su baja frecuencia el desarrollo de ensayos clínicos se antoja complicado y desde luego enormemente caro.

TABLA 1: Tumores Raros: Ejemplos a seguir

	Diana Molecular	**Fármacos**
GIST	KIT PDGFR	Imatinib Sunitinib Regorafenib Masitinib
NETs Pancreáticos	mTOR VEGFR, PDGFR	Everolimus Sunitinib
Ca.Medular Tiróides	VEGFR, EGFR, RET C-MET, VEGFR-2	Vandetanib Cabozantinib
Melanoma	BRAF MEK	Vemurafenib Trametinib

LA EXPANSIÓN DEL PROBLEMA: LOS OTROS TUMORES RAROS

Los tumores raros no son única y exclusivamente los que representan a entidades clínicas de baja frecuencia, sino que también los denominados tumores frecuentes pueden presentar particularidades muy concretas que les hacen raros. Así si se analizan desde un punto de vista molecular existen numerosas variantes que comportan una historia natural diferente; y lo más importante un tratamiento orientado a una diana molecular (Garraway 2013) (3,4) (Dancey 2012) (5).

En la tabla 2 Se exponen algunos de los tumores más frecuentes con las alteraciones moleculares más prevalentes

TABLA 2: Alteraciones moleculares en los tumores más frecuentes

TUMOR	**ALTERACIONES MOLECULARES**
Cáncer de Pulmón no célula pequeña	KRAS, EGFR, B-RAF, ERBB2, PIK3CA, ALK, MET, MEK1, NRAS, ROS, RET
Cáncer de Pulmón Epidermóide	FGFR1, DDR2, PIK3CA, MET, BRAF, MAPK
Cáncer de Mama	ERBB2, PIK3CA, AKT, FGFR1, PTEN
Cáncer de Colon	KRAS, PTEN, PI3KCA, ERBB2/3, NRAS
Melanoma	BRAF, PTEN, CDKN2A, NRAS, NF1, KIT
Cáncer de Cabeza y Cuello	CDKN2A, CCND1, PTEN, PIK3CA, HRAS, EGFR, HER2

LAS BARRERAS

A pesar de los enormes progresos realizados en el tratamiento del cáncer aún queda techo para la mejora. En todo caso si analizamos los ensayos clínicos realizados en los últimos años utilizando dianas moleculares, se llega a la conclusión que han sido más los fracasos que los éxitos. Lo anterior es debido a barreras biológicas que en muchos casos han sido insalvables y que se refieren a:

- Interconexiones de las diferentes "pathways"
- Heterogeneidad celular en los tumores
- Las múltiples capacidades de la célula tumoral.
- La existencia de genes conductores ("driver") y los pasajeros ("passenger").

1.- Interconexiones de las diferentes vías de señalización.- En los organismos unicelulares los fenómenos de señalización son claramente verticales con una clara diferenciación entre el estímulo inductor, la célula efectora, la célula diana y el efecto biológico. Cualquier interrupción en este circuito se traduce biológicamente de manera directa sin intermediación de otros genes. Sin embargo en los organismos pluricelulares la señalización es mucho más compleja de modo que hay interconexiones entre las diferentes "pathways", con fenómenos de "cross-talk" que provocan una redundancia que confieren una extraordinaria ventaja para evitar daños celulares irreparables. Esta ventaja evolutiva que se ha adquirido a través de numerosas mutaciones tiene no obstante su contrapartida en el campo del cáncer, ya que las células tumorales aprovechan esta complejidad para desarrollar mecanismos de escape que dificultan su control. De esta manera la célula tumoral madre se convierte en un sistema biológico inexpugnable, potente e inteligente, que a través de mutaciones pueden llevar a cabo numerosas transformaciones sin una programación destino. En realidad la célula cancerosa madre es el gemelo asesino de las células madre tutipotenciales.

2.- Heterogeneidad tumoral. Diversos estudios experimentales han puesto de manifiesto que los tumores están constituidos por células heterogéneas que determinan fenómenos biológicos diferentes tanto en el tumor primitivo como en las metástasis (Gerlinger NEJM 2012) (6). Más aún siguiendo a Volgestein (Science 2013) (7) se puede decir que los tumores primitivos presentan desde sus inicios varios clones celulares que originan una heterogeneidad intratumoral, y que como consecuencia pueden producir diferentes tumores al generar metástasis (heterogenei-

dad intermetastásica). Más allá incluso dentro de una única metástasis pueden producirse diferentes clones (heterogeneidad intrametastásica). Finalmente hay una heterogeneidad inter-paciente. De esta manera el aforismo clínico de Marañón, que decía "no hay enfermedades sino enfermos", se aplica igualmente a la medicina moderna molecular. En cada paciente el tumor es único y tiene su propia personalidad.

3.- Múltiples capacidades de la célula tumoral. Estas han sido muy bien descritas por Hanahan y Weinberg en el año 2001 y 2011 (8) (9), y en esencia consisten en: 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, 6.- un potencial replicativo ilimitado. 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.

4.- Los genes "driver" y los "pasajeros". En una anterior publicación (10) ya hemos analizado el papel y la importancia de los genes driver y de los genes pasajeros. Cabe añadir que el número de mutaciones "driver" es de alrededor 2 a 8 por tumor, siendo el número total de genes involucrados aproximadamente de 140 lo que afecta a 12 vías de señalización (Vogelstein 2013) (7). Estas vías de señalización están relacionadas con la supervivencia celular (apoptosis, Ras, PI3K, STAT, MAPK, TGF-b); el destino celular (NOTCH, HH, APC, modificación de la cromatina, regulación transcripcional) y el mantenimiento del genoma (control del daño celular).

LAS OPORTUNIDADES

La mayoría de las alteraciones moleculares son fácilmente identificables en el momento actual gracias a los estudios genómicos. Estas alteraciones (Vogelstein 2013) (7) pueden ser de distinto tipo: traslocaciones, deleciones, amplificaciones, insersiones y deleciones pequeñas, y las sustituciones de una sola base. Estas últimas son las más frecuentes.

Aunque muchas alteraciones tienen especificidad tumoral, las mismas se pueden encontrar en baja frecuencia en otros muchos tumores

(Dancey 2012 (5); Garraway 2013) (3) (4). Ejemplo de este tipo de mutaciones se pueden encontrar en APC, BRAF, CTNNB1, EGFR, KRAS, NRAS, PIK3CA, PTEN, RB1, STK11, TP53 etc.

En la tabla 3 se exponen las alteraciones moleculares más relevantes y los tumores que pueden producirla. Es importante señalar que ya son muchas los fármacos anti-diana que se encuentran disponibles (tablas 4 y 5) y que ya son utilizados en un determinado tumor.

Además en el momento actual hay numerosos fármacos en investigación (ya en ensayos clínicos o en situación experimental) que están dirigidos frente a dianas involucradas en prácticamente todas las vías de señalización, bien porque estén amplificadas o mutadas (tabla 6).

TABLA 3: Ejemplos de alteraciones moleculares y tumores que las presentan

Genes alterados	**Tumores (frecuencia %)**
APC	>25% colon; >10% estómago; 5-10%: páncreas, ovario, próstata; <5%: hígado, mama, melanoma, pulmón.
EGFR	>25% pulmón; 5-10%: próstata, gástrico; <5%: ovario, mama, páncreas, melanoma
KRAS	70%: pulmón; 35%: colon; 18%: páncreas; 11%: ovario; 5-10%: próstata, gástrico; <5%: mama, hígado, melanoma
BRAF	>40%: melanoma; >10%: colon; 5%: ovario; <5%: próstata, mama, páncreas, pulmón, hígado, gástrico
PI3KCA	25%: mama; 12%: colon; 5-10%: gástrico, ovario; <5%: hígado, páncreas, melanoma, pulmón

TABLA 4: Nuevas dianas disponibles en Oncología (Tumores sólidos en 2013)

FÁRMACO	DIANA	TUMOR	BIOMARCADOR
Imatinib	KIT, BCR-ABL, PDGFR	GIST	C-Kit, PDGFR
Trastuzumab	HER-2	Mama	HER 2
Pertuzumab	HER-2	Mama	HER-2
Lapatinib	TKI HER2	Mama	HER-2
Gefitinib	EGFR TKI	NSCLC	EGFR
Erlotinib	EGFR TKI	NSCLC, Páncreas	EGFR
Cetuximab	EGFR MA	CRC, Cabeza y Cuello	K-Ras
Panitumumab	EGFR MA	CRC	K-Ras, N-Ras
Temsirolimus	mTOR	RCC	No
Everolimus	mTOR	RCC, Mama, NETs Pancreáticos	No
Vandetanib	EGFR,VEGF,RET	Medular Tiróides	No
Vemurafenib	BRAF	Melanoma	B-Raf
Crizotinib	EML4-ALK	NSCLC	ALK

TABLA 5: Nuevas dianas disponibles en Oncología: Antiangiogénicos (Tumores sólidos 2013)

FÁRMACO	DIANA	TUMOR	BIOMARCADOR
Bevacizumab	VGF-A	CRC, Mama, NSCLC, Ovario, Glioblastoma	NO
Aflibercept	VGF-A, VGF-B, PIGF	CRC	NO
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, KIT, RAF	RCC, Hepatocarcinoma	NO
Sunitinib	VEGFR, PDGFR	RCC, GIST, NETs Pancreático	NO
Pazopanib	VEGF, KIT, PDGFR	RCC, Sarcomas	NO
Regorafenib	VEGFR, TIE2, PDGFR, RET, KIT, RAF	RCC	NO
Cabozantinib	VEGF, RET, MET, TRKB, TIE2	Medular de tiróides	NO

TABLA 6: Desarrollo de fármacos y dianas moleculares

Nivel de actuación	Dianas moleculares
Membrana célula tumoral (Anticuerpos monoclonales)	frente al EGFR, HER2, HER3, IGFR1, MET, recetores TRAIL
Membrana célula tumoral (Inhibidores de TK)	Pan-HER; IGFR1, MET
Inhibidores de Quinasas intracelulares	RAS, RAF, MEK, PI3K, AKT, m-TOR
Vías embrionarias (inhibidores)	SMO; Genes dianas de Hedgehogs; B-Catenina; genes dianas vía wnt/B-catenina; Anticuerpos monoclonales anti DLL; inhibidores de gamma secretasa, genes dianas vía Notch
Microambiente tumoral	Antagonistas inhibidores de la Apoptosis; agentes contra receptores de fibroblastos; agentes muldiana; agente contra la Matriz Extracelular
Antiangiogénicos	Agentes disruptores vasculares, Agentes anti-VEGF y sus receptores, Anti-Integrinas, Otras dianas contra células endoteliales, Via NOTCH

Los avances tecnológicos:

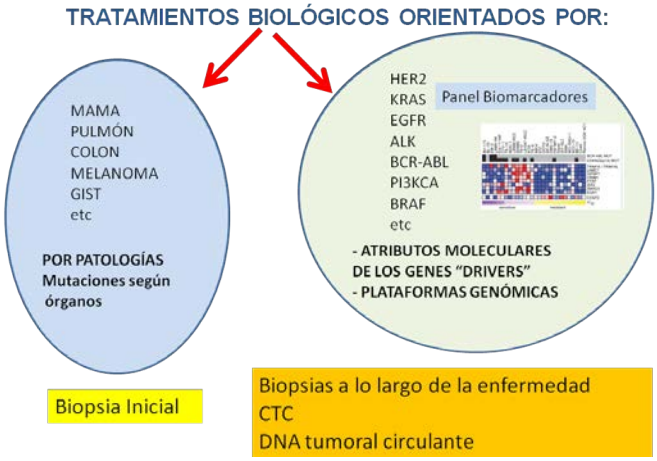
Las tecnologías actuales permiten analizar las alteraciones moleculares que se pueden producir en cáncer tanto a nivel de DNA (mutaciones puntuales, ganancia o pérdidas del número de copias de un gen, reordenamientos, fusiones de genes, secuencias patogénicas y modificaciones epigenéticas) como del RNA (niveles de expresión de tránscritos alterados, alteraciones de la expresión de alelos específicos, etc) (11). Estas tecnologías están basadas en la secuenciación Sanger capilar, la pirosecuenciación, el genotipado, el FISH, inmunohistoquímica, CHG, SNP, y técnicas de microarray de RNA entre otros. No obstante todas ellas presentan ciertas limitaciones que pueden ser superadas con las tecnologías más modernas basadas en la secuenciación masiva paralela (MPS por sus siglas en inglés) que presentan entra otras ventajas las siguientes: 1) Ser más baratas, de modo que democratiza la investigación; 2) tener una mayor sensibilidad; 3) permitir el análisis de miles de genes, e incluso de todo el exoma; y 4) tener capacidad para detectar múltiples tipos de alteraciones genómicas del cáncer (mutaciones, deleciones, copias, reordenamientos, etc). Gracias a la "MPS" hoy conocemos el genoma completo de tumores como: cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de prós-

tata, etc (12). En definitiva se puede analizar el exoma completo, el genoma completo, el transciptoma, y regiones específicas. Adicionalmente esta tecnología permite estudiar paneles de biomarcadores que pueden ser aplicados en la toma de decisiones clínicas.

LA PROPUESTA DE FUTURO

De lo anterior se desprende el interés actual por determinar las alteraciones moleculares relacionadas con los genes "driver" del cáncer, independientemente del tumor y su localización. Esto abre las puertas a una medicina guiada a través del análisis mutacional de los tumores y no tanto en función del diagnóstico clínico-histopatológico. A esta medicina Garraway la denomina medicina de precisión (Precision Oncology) (3), donde las alteraciones genómicas guían el tratamiento (Genomics-Driven Oncology). Por lo tanto (ver figura 1) la idea es llevar a cabo en cualquier tipo tumoral un análisis de las principales mutaciones conocidas, y en función del hallazgo realizar una terapia dirigida. Más aún se podrían añadir análisis de expresión global de genes que ayuden a identificar la sensibilidad o resistencia de los fármacos existentes y que se encuentran aprobados por las agencias (FDA y EMA) o en fase de investigación (Garnett 2012) (13). Por último esta nueva aproximación permitiría identificar pacientes que presentan en su tumor mutaciones similares y por tanto orientar los ensayos clínicos en base a estas alteraciones moleculares.

FIGURA 1



Estrategias de combinación: A pesar de los avances logrados aún queda un largo camino por andar para lograr vencer las resistencias primarias y/o secundarias que se generan con las nuevas dianas moleculares y que en gran medida son dependientes del tipo de tumor en función de la existencia de alteraciones moleculares simples ("stupid cancer") o múltiples ("smart cancer") (10). Otro problema adicional, ya anteriormente discutido, es la heterogeneidad tumoral inter e intra-paciente; y finalmente el hecho de que la sensibilidad a un fármaco varía según el tumor (a pesar de que puedan compartir la misma alteración molecular) ya que las mutaciones o amplificaciones acompañantes pueden conferir su propia personalidad.

Lo anterior implicaría que debemos orientar los ensayos clínicos a la utilización simultánea de varios fármacos anti-diana, es decir establecer estrategias de combinación (14) y por supuesto una interpretación analítica adecuada (15) (16) (17). Esta estrategia de combinación (14) se puede hacer con dos fármacos que actúen en la misma diana (por ejemplo EGFR y HER2); con bloqueos horizontales de señales paralelas (ej: AKT y MEK), o bloqueos verticales de la misma señal (ej: PI3K y mTOR; o RAF y MEK).

Además dada la heterogeneidad existente deberían realizarse biopsias de lugares diferentes (tanto del tumor primitivo como de las metástasis) y en tiempos distintos para ver las evoluciones de las alteraciones moleculares. Dado que ello puede plantear problemas éticos y a veces técnicos, lo ideal sería trabajar con biopsias líquidas mediante el DNA tumoral obtenido en sangre periférica, así como con células tumorales circulantes (CTC).

Los consorcios científicos: Dada la necesidad de aplicar técnicas genómicas que solo están disponibles en determinados lugares, y con el objetivo de desarrollar ensayos clínicos guiados por los atributos moleculares, recientemente se han creado consorcios científicos en tumores como el cáncer colorrectal (18) y el cáncer de pulmón (19 (20). Estos consorcios son el inicio de una nueva era en la investigación y el gérmen para una nueva oncología basada en la genómica. Es la medicina de precisión.

CONCLUSIONES:

- Dada su casuística muy baja será difícil el desarrollo de ensayos clínicos a gran escala con evaluación de nuevos fármacos.

- En un futuro no debería existir una separación entre tumores raros y frecuentes.
- Lo que debe importar son los atributos moleculares y en función de ello llevar a cabo tratamientos con terapias dirigidas.
- Deberían haber bancos con análisis genómicos de estos tumores que a través de consorcios con hospitales llevara a cabo el análisis de una batería de mutaciones.
- Para ello deberemos hacer en las biopsias estudios de las mutaciones para los que hay una terapia disponible.
- De esta manera se podrían desarrollar estrategias singulares para cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG et al.- Rare cancers are not so rare: the rare cáncer burden in Europe. Eur J Cancer 47 (17): 2493-511, 2011
2. Gethi.- Grupo español de Tumores Raros. http://www.gethi.org/
3. Garraway LA; Verwey J; Ballman K.- Precision Oncology: An Overview. J Clin Oncol 31: 1803-1805, 2013
4. Garraway LE.- Genomics-Driven Oncology: Framework for an Emerging Paradigm. J Clin Oncol 31: 1806-1814, 2013
5. Dancey JE, Bedard PL, Onetto N and Hudson TJ.- The Genetic Basis for Cancer Treatment Decisions. Cell 148: 409-420, 2012.
6. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S et al.- Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. New Eng J Med 366: 883-892, 2012.
7. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al.- Cancer Genome Landscapes. Science 339: 1546-1558, 2013.
8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
10. Diaz-Rubio E.- Los retos d ela Oncología Médica: Un fármaco, un biomarcador. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 2013 (en prensa)
11. Mac Conaill LE.- Existing and emerging technologies for tumor genomic profiling. J Clin Oncol 31: 1815-1824, 2013
12. The Cancer Geneme Atlas Network.- Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature 487: 330-337, 2012.
13. Garnett MJ, Edelman E, Heidorn SJ et al.- Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. Nature 28: 570-575, 2012.
14. Yap T, Omlin A and bono JS.- Development of therapeutic combinations targeting major cancer signaling pathways. J Clin Oncol 31: 1592-1605, 2013.
15. Van Allen EM, Wagle N and Levy MA.- Clinical analysis and interpretation of cancer genome data. J Clin Oncol 31: 1825-1833, 2013.

16. Dienstmann R, Rodon J, Barretina J and Tabernero J.- Genomic medicine frontier in human solid tumors: Prospects and Challenges. J Clin Oncol 31: 1874-1884, 2013.
17. Sleijfer S, Bogaerts J and Siu L.- Designing transformative clinical trials in the cancer genome era.- J Clin Oncol 31: 1834-1841, 2013.
18. Spectacolor.- The EORTC biobank Project. http://www.eortc.org/news/spectacolor-biomarker-screening-platform-offers-improved-access-clinical-trials-patients-colore
19. Lung Cancer Mutation Consortium. http://clincaltrials.gov/ct2/show/NCT01014286.
20. Stahel R.- Defining the molecular landscape for Lung Cancer in Europe. The Oncologist 2013.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

Ha sido una revisión excelente y de máxima actualidad sobre la situación de la Oncología, y no solo de tumores raros. Muchas gracias por la sistemática claridad.

Un aspecto de interés ha sido su observación en cuanto a la mayor incidencia de mutaciones en tumores de adultos en comparación con los infantiles. Parece que entran en juego dos fenómenos contradictorios: de un lado, la mayor proliferación celular en niños, junto con su mayor facilidad de reparación; de otro, el mayor tiempo de vida del adulto como capacidad de acumular mutaciones. ¿Cómo valorar estas causas y que efecto pudiera tener el fenómeno en la futura mejora clínica?

Profª. Castellano

En primer lugar felicitar sinceramente al profesor D. Eduardo Díaz Rubio por su excelente presentación, ha sabido hacernos llegar, con gran claridad, conocimientos muy especializados sobre genética individual y tratamiento del cáncer con fármacos específicos; ha puesto de manifiesto un conocimiento profundo y muy actualizado de un tema en constante evolución, que él domina y practica en su ejercicio médico diario. Muchas gracias.

En este sentido mi pregunta es: Este nivel asistencial es común en los distintos hospitales o servicios de oncología de España, o, ¿Existen

diferencias geográficas marcadas por los recursos disponibles y la alta exigencia de formación que el tema plantea a los profesionales de la medicina?. De ser así, en mi opinión, las consecuencias ético-legales serían importantes. Muchas gracias.

Prof. Blázquez Fernández

Un año más hemos escuchado con gran interés la excelente conferencia del Prof. Eduardo Díaz Rubio, acerca de las rutas de transducción de señales en las células tumorales y el papel que los nuevos fármacos pueden jugar en esas vías.

Desde la valiosa información presentada observamos que muchos genes se expresan en distintos tumores, lo cual puede sugerir que ellos sean idénticos en todas las células neoplásicas citadas o que alternativamente pudiera tratarse de diferentes isoformas del mismo gen, lo que podría tener un gran interés diagnóstico y patogénico. Ejemplos similares han sido descritos para diversas enzimas, que según los tejidos pueden mostrar distintas isoformas.Ese es por ejemplo el caso de la fosforilasa en hígado y en músculo.

También a lo largo de su exposición ha presentado datos indicativos del número elevado de fármacos contra distintas dianas en las células tumorales. Teniendo en cuenta el alto costo de estos estudios y que no siempre los resultados obtenidos son tan positivos como se esperaba, mi pregunta va dirigida a si se debiera ser más selectivo en el desarrollo de nuevos fármacos o por el contrario esta situación es consecuencia de un proceso global inevitable.

EL VENCEDOR DE LA VIRUELA: EDWAR JENNER (1749-1823)

THE WINNER OF SMALLPOX: EDWARD JENNER (1749-1823)

Por el Ilmo. Sr. D. Juan José Fernández Teijeiro

Académico Número de la Real Academia de Medicina de Cantabria

Resumen

A finales del siglo XVIII, Edward Jenner, un joven médico rural, no podía imaginar que desde Berkeley, en el suroeste de Inglaterra, gracias a su observación y a su empeño, la viruela, una de las mayores plagas que ha sufrido la humanidad desde tiempos remotos, llegaría a ser erradicada. John Hunter, su maestro en Londres, incentivó su inquietud: "investigue, investigue…"

Cuando el día 8 de mayo de 1980, la 33ª Asamblea Mundial de la Salud declaraba solemnemente la erradicación de la enfermedad, se cumplía aquella profecía del presidente Jefferson: "Las naciones futuras solo conocerán por la historia que existió la abominable viruela y que usted logró erradicarla".

Abstract

In the late eighteenth century, Edward Jenner, a young country doctor, could never have imagined that from Berkeley, in the southwest of England, thanks to his observation and endeavour , smallpox, one of the greatest plagues that mankind has ever suffered since ancient times, would be eradicated. John Hunter, his teacher in London, spurred on his inquisitiveness: "research, investigate ..."

When on 8th May 1980, the 33rd World Health Organisation Assembly solemnly declared the eradication of the disease, the prophecy of President Jefferson was fulfilled: "Future nations will know by history only that the loathsome smallpox has existed and by you has been extirpated."

UN HECHO TRASCENDENTE

Sucedió el 14 de mayo de 1796, en Berkeley, una localidad campesina y ganadera de Gloucestershire, famosa – lo sigue siendo – por sus quesos, situada en el suroeste de Inglaterra, a orillas del río Severn. Edward Jenner (1749-1823), el cirujano rural de la localidad, *the practitioner*, inocula a un niño de 8 años, llamado James Phipps, hijo de uno de los campesinos que trabajaba en sus tierras, la linfa que había obtenido de las manos de de Sarah Nelmes, joven ordeñadora, hija de un granjero del vecino pueblo de Breadstone. Sus manos se habían contagiado con unas pústulas al ordeñar a una vaca llamada Bloosom, enferma de cow-pox, la viruela de las vacas. En la comarca había epidemia de smallpox, la terrible viruela. ¿Qué pretendía Edward Jenner? Nada menos que comprobar si podía ser cierto aquello que decían las ordeñadoras: "Yo no tendré viruela, small-pox, porque ya tuve la vacuna, cow-pox".

Bien conocido y documentado, ha sido un hecho trascendente en la historia de la humanidad. Es cierto que sobre Edward Jenner hay abundante literatura en lengua inglesa, comenzando por la biografía de John Baron, MD (1786-1851), sin embargo en lengua española, hasta la fecha, no sucedía así. Ésta fue una de las motivaciones que me llevó hasta Berkeley en el Reino Unido. Así pudimos desarrollar después nuestro trabajo publicado el pasado año[1]. Conforme lo iba elaborando, en más de una ocasión, me cuestionaba: ¿Cómo pudo ser esto posible? ¿Cómo desde aquel pueblecito perdido en la campiña inglesa, un sencillo *practitioner*, un cirujano rural, había sido capaz de emprender aquella aventura?

I. MOMENTOS CLAVE EN LA VIDA DE EDWARD JENNER

Hay algunos condicionantes que, a nuestro juicio, han sido claves en la vida de Edward Jenner:

1. Una infancia marcada: la precoz orfandad y la variolización
2. La decisión familiar: Jenner estudiará medicina
3. La impronta de un maestro: John Hunter
4. La decisión personal: ser médico rural en Berkeley

[1] Fernández Teijeiro, JJ. (2012). *Jenner. El vencedor de la viruela*. Madrid: Nivola

1. Una infancia marcada: la precoz orfandad y la variolización

Cuando Edward ha cumplido cinco años, en 1754, su madre, Sarah Jenner, la esposa del vicario de Berkeley, Stephen Jenner, tiene su noveno parto. Da a luz a un varón que será bautizado con el nombre de Thomas, pero fallece un día después del bautizo. Las complicaciones puerperales van a determinar la muerte de Sarah a los pocos días. Tenía 46 años. Y dos meses después, en diciembre, la tragedia familiar se acentúa al morir el padre inesperadamente.

¿Qué ocurre entonces? Edward es el más pequeño de los cinco hermanos Jenner vivos. Los dos hermanos mayores, Stephen y Henry, siguiendo la tradición familiar, habían hecho estudios eclesiásticos en Oxford, sus dos hermanas Mary y Anne, también llegarán a casarse con dos clérigos. Su madre era hija del anterior vicario de Berkeley.

En este ambiente culto y religioso ¿qué otro camino mejor para Edward que el sacerdocio? Con sus hermanas aprenderá las primeras letras, la lectura, la escritura, música y las reglas básicas de las matemáticas antes de ir a la Escuela de Gramática con el Rdo. Thomas Clissod en la vecina localidad de Wotton-under-Edge. Pero las humanidades no lo hacen feliz. No es un alumno brillante, el latín y el griego, y hasta el francés se le atragantan. El mismo reconocerá que aprender latín le costó recibir bastantes latigazos y castigos.

Un amargo recuerdo: la variolización

Cuando Edward tiene ocho años, en plena etapa escolar, una epidemia de viruela conmociona a Berkeley y su comarca. En aquellos años para luchar contra la enfermedad se empleaba un procedimiento llamado la variolización. Esta práctica, originaria de China e India, consistía en colocar sobre una incisión polvo de costras de un enfermo de viruela. Se consideraba así, que al provocar la enfermedad de una forma controlada desde un caso que parecía suave había menos riesgo, y la protección era para toda la vida. Lo mismo que si se padeciera la enfermedad.

Una gran defensora del procedimiento fue Lady Mary Montagu, esposa del embajador de Gran Bretaña en Turquía. El médico de la Embajada, Emmanuel Timoni, le había enseñado la técnica y ella la importó al Reino Unido.

Pero los resultados de la variolización no siempre eran satisfactorios. En muchas ocasiones el contagio provocado era mortal. Y de todas formas, sin un conocimiento científico real, sin norma alguna de asepsia, la práctica era una rutina que se rodeaba de cierto misterio. Solían realizarla los médicos y boticarios del lugar. Cada uno empleaba su método. A Edward Jenner, junto con sus compañeros de colegio, le correspondió el farmacéutico, Sr. Holborn, de Wotton-under-Edge, la localidad del colegio.

A los niños les provocaba un corte, sobre la herida aplicaba el pus virulento y cubría la herida con un vendaje. Pero los pequeños tenían que estar aislados puesto que, de hecho, contraían la viruela y podían contagiar a otras personas. Este aislamiento a Jenner y compañeros se hizo en un establo, oscuro, maloliente y escaso de ventilación. Allí durante cuarenta días comían, dormían y hacían sus necesidades. Al salir, estaban tan débiles, que apenas se sostenían. Pasarían muchas semanas antes de incorporarse a la vida activa.

Además había una etapa de preparación antes del aislamiento. Los expertos decían que era muy importante limpiar el cuerpo durante seis semanas, con purgantes y una dieta vegetariana muy ligera, para que la inoculación fuera eficaz. El estado de los niños era tan lamentable entre lo uno y lo otro, que si no morían de la viruela, podrían morir de hambre. Hasta la propia Lady Montagu denunciaba estas prácticas de los médicos, que juzgaba peor que la propia viruela.

Edward fue de los que sobrevivió, pero recordará con terror aquella experiencia. En más de una ocasión se preguntará si no sería posible descubrir algo contra el small-pox que no fuera tan horrible y cruel.

2. La decisión familiar: Jenner será médico

Al terminar su escolaridad a los doce años, su hermano mayor Stephen, vicario en la localidad vecina de Rockhampton, no cree que el mejor camino para Edward fuera el de enviarlo a Oxford. Poco aficionado a las letras pronto se dejaría llevar por la alegre vida universitaria. Por otro lado sabe que lo que más le gusta al chico es observar la naturaleza, coleccionar fósiles e insectos. ¿Por qué no ser médico rural?

En aquellos años del siglo XVIII se podría llegar a ser médico rural en Inglaterra por distintos caminos. El título más codiciado era el universitario, Medical Doctor, en las escuelas de los hospitales. Se adquiría una

gran profusión de conocimientos teóricos. Era lo más cómodo, aunque también lo más caro. Lo más duro era aprender el oficio y el arte durante unos años al lado de un médico o de un farmacéutico. Así se podría ejercer como *practitioner* en el medio rural, cirujano menor. Y así se decidió para Edward. A los 13 años entró de aprendiz al lado del cirujano John Ludlow, en el pueblo vecino de Chipping Sodbury, célebre por sus mercados. Al estar cerca de la familia estaría controlado.

Con Ludlow, durante ocho años, aprendió a preparar píldoras y pócimas, a mantener sanguijuelas; llegaría a realizar pequeñas intervenciones, asistiría a partos, curaría heridas, aplicaría ventosas y sangrías, o administraría una purga. Se utilizaban sondas, suturas, escalpelos, pero se desconocía el estetoscopio, y el termómetro para tomar la temperatura a los pacientes apenas estaba difundido. Las fiebres se clasificaban en continuas, remitentes e intermitentes. No eran infrecuentes los accidentes por caídas de caballo, y las fracturas eran reducidas con la colaboración del aprendiz que debía sujetar al lesionado, en aquella época sin existencia de anestesia. Sin tener la condición de *physician*, médico en sentido estricto, el cirujano, *practitioner*, atendía todos los problemas de salud que le planteasen los vecinos, y algo muy importante: los escuchaba. No se olvidaría de aquellos años de práctica, y nunca se olvidó de lo que un día le dijo una joven ordeñadora que había ido a curarse unas pústulas de las manos con Mr. Ludlow. *"Yo no tendré la viruela porque ya he tenido la vacuna, el cow-pox"*. Le insistió en que como ella, nadie que hubiera tenido cow-pox enfermaría de viruela. Y ¿esto por qué? se preguntaba el joven Edward.

Años más tarde, el propio Jenner reconocería que esta decisión familiar de que se formara como médico rural en el pueblo, aun un tanto a regañadientes de Edward, constituyó uno de los pasos decisivos en su vida.

3. La impronta de un maestro: John Hunter

Pero tan importante, o quizás más, fue la elección de un maestro. A los veintiún años, Edward Jenner había aprendido con Mr. Ludlow todo lo que podría precisar para ser un buen médico práctico en el medio rural, pero es consciente de lo mucho que todavía le queda por aprender. Con la aprobación y el consejo de su hermano Stephen toma la decisión de trasladarse a Londres, y allí, al lado de una figura importante de la medicina, estudiar y formarse en práctica hospitalaria. A Berkeley llegaban

informaciones de las personalidades famosas del mundo médico londinense. En el St. Bartolomew tenía alta consideración Percivall Pott, en el St. George destacaba el cirujano Bromfield, y Hawkins era el distinguido cirujano del rey Jorge III. Edward Jenner quería encontrar un tutor de prestigio y una buena escuela médica en Londres. Los hermanos Hunter eran muy nombrados; en concreto del Dr. William Hunter se decía que tenía la mejor escuela de anatomía del mundo y que en ella había invertido mucho dinero. Su anuncio en la prensa ofrecía una enseñanza completa de Anatomía, Fisiología y Obstetricia; destacaba las preparaciones de disección excelentes que los estudiantes realizarían por sí mismos, así como todo el conjunto de conocimientos que adquirirían para alcanzar una reconocida y completa formación. Los honorarios oscilaban entre diez, siete o cinco guineas según la modalidad de curso que se eligiera.

El hermano más joven del Dr. William Hunter era John. Edward encontró su anuncio en la prensa; sus honorarios eran menos elevados que los de su hermano William, de tal forma que por cien libras al año además del alojamiento en la casa de John Hunter recibiría las enseñanzas del maestro y podría asistir a las enseñanzas del Hospital St. George. Sin duda, también pensaba que al estar con su hermano tendría en alguna ocasión fácil acceso al famoso William Hunter. Edward no lo pensó demasiado y envió la solicitud al Dr. John Hunter. Al poco tiempo recibió su respuesta afirmativa. Iba a dar comienzo así una relación duradera, no solo docente, sino también de amistad entrañable.

Ilusionado Jenner emprende el camino hacia Londres. Hasta Bath iría a caballo acompañado de algún criado que regresaría con las monturas, mientras él emprendía en una diligencia el viaje que duraba dos días, con descanso nocturno en Andover, a mitad de camino. Para un joven, cuya travesía a caballo nunca había sobrepasado una jornada, aquella travesía le resultó incómoda y pesada por aquellas carreteras que, a pesar de estar mantenidas por los servicios de Turnpike Trusts, eran estrechas y tortuosas, flanqueadas por pequeñas casas a ambos lados y con ventanas sobrevolando a un lado y otro de la angosta calzada. Aquellas rutas eran una verdadera aventura en la que tampoco faltaban ladrones y maleantes. A pesar de todo: las incomodidades, el cambio que supuso pasar de la plácida vida campestre en Berkeley a la vida londinense tan diferente, con sus ruidos, su bullicio y sus humos, Edward iba a dar por muy bien empleado aquel tiempo. Aquellos dos años que transcurrieron en Londres, iban a ser definitivos en su formación doctoral al lado de los grandes maestros de la medicina.

Las enseñanzas del maestro

John Hunter[2] se había establecido en Londres y además de dedicarse al ejercicio privado de la profesión en su domicilio de Jermyn Street, también era cirujano en el Hospital St. George, lo cual le otorgaba el derecho a tener alumnos en pupilaje.

En Jermyn Street, frente a St. James Church, tenía su vivienda y consulta el Dr. John Hunter. Jenner estaba deseoso por conocerlo. Hunter Lo recibió con afabilidad y sin formalismo alguno. Iba a ser su primer pupilo. Jenner era un joven sencillo, de campo, no muy hablador, con cierta timidez ante el que iba a ser su maestro. Pronto entre los dos hubo un claro entendimiento. Edward quería aprender, cuanto más, mejor, y John Hunter, que era un buen conversador, quería enseñar, dar respuesta a todas las inquietudes e interrogantes que aquel joven observador le planteaba.

Jenner pasaba consulta con John Hunter, tanto en su domicilio como en el hospital. Asistía a las lecciones que daba su maestro en el hospital St. George, y además iba a clases de química, medicina, anatomía y obstetricia. A veces asistía las lecciones de William Hunter, el hermano mayor de John, en la escuela médica de Great Windnill donde operaba. Por su prestigio había sido nombrado *Physician Extraordinary* de la Reina.

La jornada comenzaba a las seis de la mañana, con disección de animales o de cadáveres, estudiándolos con detalle. Antes de las nueve desayunaban té y alguna tostada. Luego consultaban a los enfermos hasta las doce. Hunter iba al hospital St. George todos los días puntualmente, incluso domingos y festivos. A las cinco regresaban. Una breve siesta, y tras la cena volvían a la sala de disección. Comentaban lo realizado, preparaban experimentos y anotaban los trabajos.

---

[2] Nacido en Long Calderwood (1728), Escocia, era el menor de 10 hermanos. Sus hermanos James y William trataron de ayudarlo en Londres. Lo emplearon como mozo de laboratorio en la escuela de anatomía y pronto vieron su habilidad en las técnicas de disección. Cheselden lo admitió como pupilo en el hospital de Chelsea. Se entregó en cuerpo y alma a su trabajo de anatomista, sin importarle tampoco recoger los cadáveres frescos que le traían en la oscuridad de la noche los llamados resurrecionistas, individuos del hampa que negociaban con los muertos. Consiguió una plaza de cirujano militar. Durante siete años de guerra pudo aplicar sus profundos conocimientos anatómicos y emplear métodos nuevos en el tratamiento de los heridos.

Tras la Paz de París (1763) regresó a Londres. Había logrado gran fama. En 1767 es nombrado Fellow de la Royal Society y obtiene el cargo de cirujano del Hospital St. George. Gran anatómico y cirujano, es uno de los padres de la medicina experimental. Durante dos años, desde 1770, Jenner será su pupilo. El planteamiento del ¿por qué? de los fenómenos marcó profundamente al joven Edward Jenner. Para Jenner siempre será su *dear man*, "querido hombre".

Edward Jenner estaba compenetrado con su maestro. Tenía fama de exigente y de hombre duro. Lo cierto es que no toleraba la holgazanería ni la pedantería. Es curioso que no lo animara a meterse en la biblioteca. Su opinión era que la literatura médica aquellos años tenía muy poco de científica. Estaba en lo cierto. Solo le aconsejó un libro; que leyera Don Quijote. Su consejo era siempre: no especule, investigue, experimente, investigue.

Al cabo de un año de estar residiendo con John Hunter, éste contrae matrimonio con Anne Home el 22 de julio de 1771 en la parroquia de St. James. Mujer inteligente, delicada y bella supo llevar adelante aquella casa complicada, un verdadero museo, con unos horarios intempestivos, y hasta con un alumno muy querido por su esposo. Para Jenner, Anne Home sería casi como una madre. Las relaciones públicas de aquel hogar se favorecieron desde entonces. Organizaba veladas musicales con amigos de los Hunter, uno de ellos era Haydn. Hasta Edward intervenía tocando la flauta cuando Hunter no lo reclamaba para algún trabajo.

Pero la ciudad, la vida londinense no sedujeron a Edward Jenner.

4. La decisión personal: ser médico rural en Berkeley

¿Qué decide Edward Jenner a los dos años de trabajar con John Hunter? No le faltaron ofertas tentadoras. El mismo Hunter lo anima a que se quede en Londres; podría trabajar a su lado como médico y profesor. Esto le daría un gran prestigio. Por otra parte el presidente de la Royal Society, *Sir* Joseph Banks, quiere organizar una expedición científica en el navío *Resolution*, para alcanzar aún mayores metas que las logradas con el *Endeavour*. Ya ha contratado a un pintor y aun naturalista. Hay ofertas de unas 4000 £. Esto para un joven desconocido es fascinante. Pero lo tiene claro. Regresar a Berkeley y trabajar para sus vecinos. Por otro lado su hermano Stephen también ha conseguido el traslado a la vicaría de Berkeley, donde su padre había ejercido su ministerio. Prefiere la vida campesina a la de la ciudad. Ganará menos dinero, pero será más gratificante.

Ésta será una decisión definitiva en su vida. Quizás en Londres se hubiera olvidado de aquel cuento de las ordeñadoras aunque a Hunter se lo había comentado. Éste le había dicho que no descartara nada, pero que lo investigara, y aquello no se le olvida. Sin embargo, nada hubo de inmediato. Entre su regreso a Berkeley en 1773 y 1796 van a transcurrir nada menos que veintitrés años en los que sucederán muchas cosas.

La vida de un médico rural

Pronto se difundió la noticia de que Edward Jenner abría su consultorio en Berkeley Los pacientes empezaron a acudir al consultorio en su casa. La familia Jenner era bien conocida en la comarca. Edward era tolerante, afable y con muchos amigos. La zona era muy extensa. En su caballo, sin importarle la hora y las inclemencias del tiempo, iba de una granja a la otra.

Jenner era un experto y hábil cirujano con un buen conocimiento de la medicina de su época. Tenía destreza y pericia. Bien pronto su fama se extendió más allá de Berkeley.

La práctica en el medio rural era muy variada. Trataba desde dolores de estómago y fiebres, hasta lesiones de todo tipo, esguinces, fracturas, heridas y cortes que suturaba. De vez en cuando, y con las limitaciones de la época, realizaba algunas operaciones más complejas.

En el siglo XVIII existía una cierta diferencia en la consideración social entre un doctor y un cirujano, muy poco podían recetar: opio, tártaro emético, sulfato de magnesia y corteza de quina. El famoso antídoto *mitridatum* o *Mitrídates*, compuesto por 65 ingredientes, y la famosa *Tríaca*, que podían recetar los médicos ingleses, no dejaban de ser unas pociones medievales, que cuando no eran perjudiciales, sus efectos serían como placebo. Jenner desconfiaba de este tipo de medicina; era un terreno en el que no se encontraba seguro, y con razón.

Pero Edward Jenner era además un hombre sociable. Disfrutaba de las reuniones y encuentros con sus amigos, y ellos apreciaban su presencia. Buen conversador, le agradaba discutir sobre diversos temas en torno a una buena mesa, terminando la velada con poemas y canciones a coro. El propio Jenner componía versos y además de cantar, tocaba la flauta y el violín. Otras veces se reunía con sus compañeros médicos para discutir algunos casos o cuestiones de medicina. El "Ship Inn" era uno de los establecimientos preferidos para estos encuentros, que eran un motivo más para reunirse en torno a unas copas o degustar una comida. Se hablaba de temas médicos, pero también de los impuestos o la subida de los precios.

La verdad, no echaba nada de menos la vida londinense. En Berkeley además de ejercer muy a gusto la medicina entre sus paisanos, muchos ratos de ocio los empleaba para observar los fenómenos de la naturaleza, otra de sus grandes aficiones.

Las cartas de John Hunter

Seguía en contacto con su maestro. Fueron veinte años de una ágil correspondencia. Jenner guardaba aquellas cartas en las que no faltaba nunca el aliento y el estímulo para sus trabajos.

Dos años después de estar en Berkeley, llega a ofertarle de nuevo que regrese a Londres para trabajar y ser profesor. Jenner ni se lo comenta. En muchas ocasiones le pedía orientación sobre el modo de tratar a algún enfermo, y Hunter, lejos de darle una lección magistral, le contestaba con fina ironía: *"Yo creo que lo mejor que puede Vd. hacer es muy poco"*, y añadía: *"Vd. no debería hacer nada con el muchacho salvo arreglarlo un poco por encima"…"Pero tranquilo, y Vd. mismo puede estar satisfecho pues el muchacho no está muerto"*. Otras veces Hunter acusaba recibo de algunos obsequios que Jenner le había enviado: alguna pieza de caza, salmones del río Severn –muy abundantes y hermosos en aquellos años–, sidra, los famosos quesos del mercado de Berkeley. Eran los típicos regalos del hombre del campo al amigo de la ciudad. Hunter le mostraba su agradecimiento: *"Hasta ayer no sabíamos de quién venía la liebre, pero el cocinero lo descubrió: le damos gracias, fue excelente"*.

Lo felicitará cuando le anuncia su boda con Catherine Kingscote: *"Ya es hora de que se formalice"*. Aceptará ser el padrino de Edward el primer hijo de Jenner: *"No vaya a ser que por no haber aceptado serlo se condene"*.

Tanto le agradecía los fósiles recibidos como el queso. Le indicaba los caminos a seguir para investigar sobre la hibernación del erizo, como tomar la temperatura con el termómetro que le había remitido, y que no lo rompiera. Le aconsejó los pasos a seguir para investigar la etología del cuco. Jenner consiguió un excelente trabajo con el cual logró ser nombrado Fellow de la Royal Society, la sociedad científica más antigua del mundo.

Las cartas de Hunter a Jenner han sido editadas *"Letters from past"* por el Royal College of Chirurgicians of England[3]. Su lectura es una delicia. Lástima que no se hayan encontrado las de Jenner a Hunter. No cesaba de animarlo a investigar y experimentar. En una de esas cartas le volverá a recordar que investigue lo de las ordeñadoras, aunque sus compañeros de la comarca se rían de él por su interés en aquel "cuento de viejas". Un día se citarán en Bath. A Hunter le acompaña su esposa.

[3] Royal College of Surgeons of England (1976). *Letters from the past*. London: Dorriston Limited.

De los cuatro hijos solo sobreviven dos. Jenner notará que se fatiga. Sospecha una angina de pecho.

El día 12 de agosto de 1793 John Hunter le escribe a Jenner su última carta. Dos meses después, el 16 de octubre, moriría en el Hospital Saint George de Londres, tras sufrir un intenso ataque de angina de pecho que precipitó el colapso cardiocirculatorio.

En esta carta le contesta a una consulta que le había hecho sobre el hijo más pequeño de Lord Berkeley, Frederick Berkeley. Sin duda los miembros de la familia Berkeley eran los pacientes más distinguidos de Jenner, y éste muestra un interés especial por sus problemas, Al parecer el joven hijo del Conde cojeaba de la pierna izquierda. Hunter le comenta que si encuentra debilidad en la musculatura de los extensores e incluso en los glúteos es probable que se esté formando un absceso en la región lumbar. Le aconseja medidas preventivas: baños en agua de mar, y cuando el tiempo enfríe mejor en agua tibia que en el mar abierto. Al final le dice que el resultado lo juzgaremos después. Es probable que se tratara de un proceso de tuberculosis vertebral en evolución. (Ver nota 3).

La muerte de Hunter ocurrió el día 16 de octubre de 1793, después de haber tenido una enojosa discusión con sus colegas en el Hospital San Jorge. En la autopsia se confirmaron aquellos antiguos temores de Jenner respecto al estado de sus arterias coronarias. Aunque el discípulo tenía miedo de que su maestro conociera el alcance de su enfermedad, la verdad era que Hunter no desconocía el pronóstico, y en una ocasión la había escrito: "*Mi vida está en las manos de cualquier tonto que me cuide*".

La pérdida de su "Dear Man" supuso un duro golpe para Edward Jenner. Hunter no llegaría a ver el importante descubrimiento de su querido discípulo.

II. JENNER, DESCUBRIDOR DE LA VACUNA

14 de mayo de 1796

A lo largo de estos años, de vez en cuando, la viruela había hecho su aparición en la comarca. Jenner se había visto obligado a variolizar. Era lo único que había. Pero entre 1791 y 1796, tanto la small-pox, como la cow-pox, habían desaparecido del valle del Severn. En 1796 la ocasión fue propicia y esperada desde hace años. Había a la vez, epidemia de cow-pox, en el ganado, la viruela de las vacas, y small-pox, epidemia de

viruela humana. Jenner, tenía 49 años. Era el momento adecuado. Observó como crecían las pústulas en las manos de Sarah Nelmes, y cuando vio que su tamaño era suficiente, con una lanceta tomó pus y lo inoculó al pequeño James.

Era cuestión de esperar. El niño apenas tuvo molestias. En el sitio del rascado aparecieron unas pústulas que en pocos días se secaron. El día 1 de julio realizó la prueba definitiva. Inoculó linfa procedente de un enfermo de viruela humana, small-pox. Era la práctica llamada variolización, de la que Edward Jenner guardaba un mal recuerdo desde su infancia. El pequeño no enfermó de viruela. Se le llego a inocular unas veinte veces la viruela y nunca enfermó. Así dio comienzo la aventura científica y apasionante de la inmunología.

Un camino nada fácil

Podría pensarse que a partir de esta experiencia hubo un reconocimiento inmediato del descubrimiento de Jenner. Todo lo contrario. Por un lado, la Royal Society, con un buen criterio científico, cuando presenta el trabajo, le comunica que no es suficiente. Tendrá que presentar una memoria con más casos para su validación. Jenner lo entiende y seguirá adelante realizando nuevas inoculaciones en personas sin antecedentes.

Un paso importante, tanto social como económico, lo había dado al establecerse los meses de verano en la vecina ciudad balnearia de Cheltenham. El rey Jorge III manifestaba ciertos síntomas de patología mental y acudía al balneario. No faltaba el personal de la Corte y las familias pudientes. Los ingresos de Jenner aumentaron y Catherine, su esposa, ya enferma de tuberculosis también algo se beneficiaba de aquellos meses de reposo. Pero, por otro lado, estaba la competencia que supone este nuevo procedimiento, frente a los intereses profesionales, y sobre todo comerciales, de otros médicos, farmacéuticos y cirujanos. Edward Jenner, aunque ya había logrado su título de Medical Doctor en 1792 por la escocesa Universidad St. Andrews, ante la élite de la clase médica no dejaba de ser un médico rural, que veía con cierta envidia el prestigio que poco a poco había ido adquiriendo por su buen hacer profesional.

Pero Jenner siguió adelante. Ni las críticas, ni las burlas malintencionadas eran capaces de vencer su voluntad. Tenía sus dudas, pero esto lo

estimulaba todavía más para seguir investigando sobre más casos. Pudo comprobar que recogiendo linfa de un vacunado podía vacunar a otros. Así lo hizo con cuatro niños, uno de ellos su pequeño Robert de 11 meses. No era necesario que hubiera vacas enfermas. Le sorprendió que su hijo no tuviera reacción vacunal como en los otros pequeños. Hoy esto es explicable pues el pequeño aún conservaría anticuerpos maternos. Ante el temor a la viruela, Jenner lo variolizó. Esto fue motivo para que sus críticos le achacaran desconfianza hacia su vacuna.

Revisó con cuidado todos sus casos. El 17 de setiembre de 1798 publica en Londres su trabajo que aparece anunciado en el *Gloucester Journal*: "*An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease discovered in some of the Western Counties of England particularly Gloucestershire, and knows by the name of the cow-pox*". Lo edita el mismo sin contar con la Royal Society. Recoge 23 casos con su experiencia de la vacuna y transmisión entre humanos. Parte de un error pues considera que la vacuna en las vacas, cow-pox, procede del contagio desde las cuadras equinas de la enfermedad denominada arestín, si bien para proteger de la viruela- dice- debe pasar por las vacas.

Lo cierto es que la vacunación, nombre que le da un cirujano de Plymouth, Mr. Dunning, se va imponiendo, incluso admitida por anteriores detractores. Uno de ellos, el Dr. Pearson de Londres, incluso pretende apropiarse de su paternidad, restándole méritos a Jenner[4]. No faltaron fraudes y charlatanes que hasta comerciaban con linfa purulenta de cualquier origen, con lo cual el procedimiento se desacreditaba, y Jenner no tenía más remedio que luchar contra los impostores y las técnicas incorrectas. Por fortuna, muchos colegas de prestigio comenzaron a publicar con seriedad sus experiencias. Así Mr. Whiters, cirujano de Newbury, Mr. Drake, cirujano del North Gloucester Regiment, el Dr. Lister, el Dr. Pearson, el Dr. Ferryman; unos 33 médicos y 40 cirujanos, mostraron su decidido apoyo. No faltaron errores por no aplicar la linfa vacunal adecuada.

---

4 La creencia de las ordeñadoras estaba muy extendida. En 1774 en Yetminster, Dorset (Inglaterra), un granjero llamado Benjamín Jesty, ante la epidemia de small-pox en la localidad, decide inocular a su mujer y dos de sus hijos con la linfa de una vaca enferma de cowpox en la vecina localidad de Chetnole. Puede considerarse un pionero de la vacunación. Sin embargo silenció esta experiencia, pues su mujer tuvo una reacción muy severa. Se vio obligado a cambiar de residencia pues sus vecinos llegaron a acusarlo de intento de asesinato. Solo dos médicos conocieron esta experiencia.

La inoculación de Jenner fue de persona a persona.

La expansión de la vacuna

El reconocimiento oficial de la vacuna tanto en el ejército británico como en las fuerzas de la marina fue decisivo. El duque de York, comandante en jefe del ejército, y el duque de Clarence, almirante de la flota, que conocían los efectos de las epidemias entre el personal, decretaron la vacunación del personal.

Desde las islas británicas no tardó mucho en pasar la vacuna al continente europeo. Napoleón, convertido en el primer cónsul de Francia, también quiere que sus soldados victoriosos reciban los beneficios de la vacuna. Aun estando en guerra con Inglaterra y Austria, envía un comité de investigación a Inglaterra, presidido por el Dr. Aubert para recoger información. La fama de Jenner ha llegado hasta él. No duda incluso en atender una petición que le hace intercediendo por dos amigos suyos prisioneros en Francia: "*A Jenner no se le puede negar nada*" – dice.

Por otra parte el Dr. Jean de Carro, graduado en Edimburgo, ejerce la medicina en Viena y le escribe a Jenner pidiéndole material para vacunar, puesto que en Austria las vacas no padecían cow-pox. Pronto se extenderá la práctica por Austria, Alemania, Hungría, Polonia, Rusia e Italia. En España es a finales de 1800 cuando el Dr. Piguillem vacuna a cuatro niños de Puigcerdá. El Dr. de Carro hará posible que la vacuna llegue a Oriente por medio del embajador británico en Constantinopla. Desde allí, no sin dificultades, se extenderá a Bagdad, India y Ceilán.

Al continente americano llegará en 1798 la primera vacuna enviada por Jenner a su amigo John Clinch, clérigo y doctor. En las tierras de Newfoundland realizaba su labor apostólica, y allí vacunó a sus hijos y a unos 700 feligreses. El envío lo realizaba por medio de hilos impregnados de linfa, y colocados entre dos cristales con los bordes sellados con cera. Así aseguraba su mantenimiento. Un profesor de Harvard el Dr. Benjamin Waterhouse tradujo la obra de Jenner *Inquiry*, remitida por un médico amigo de Londres. Interesado le pidió material para vacunar, y tan pronto recibió la vacuna, vacunó a sus hijos Daniel, Oliver, Benjamín, María, Isabel y a dos sirvientes. Daniel Waterhouse fue el primer vacunado de Norteamérica.

No podemos dejar de citar la importante contribución de España llevando a tierras americanas y asiáticas la linfa vacunal en la Real Expedición Filantrópica, patrocinada por Carlos IV. Con Balmis y Salvany hay detrás muchos héroes anónimos, los niños expósitos y mu-

chos más, que partieron de La Coruña el 30 de noviembre de 1803 en la corbeta María Pita. Fueron más de tres años de trabajo sanitario y nada fácil en muchas ocasiones. La expedición de Balmis regresó a España en 1806. No así la de Salvany que se dirigió a los países de América austral con muchas dificultades. Salvany, enfermo, morirá en Cochabamba en 1810. Será su ayudante Grajales el que regrese a España. El año 2003 se conmemoró y honró el segundo centenario de esta grandiosa hazaña sanitaria.

III. JENNER: LA VICTORIA Y LA GLORIA

Edward Jenner, los últimos años de su vida, fue honrado y recompensado. En su casa, *The Chantry*, continúa inoculando la vacuna en su Templo de la Vacunación a quienes la demandan. En Londres es reconocida la Sociedad Jenneriana; le llegaban honores y distinciones de todas partes del mundo: de España, de Suecia, desde Canadá. Recibe donaciones además de las cantidades que aprueba el Parlamento en sus presupuestos. Se siente contrariado pues el Colegio Médico no lo hace numerario, a pesar de que en 1813 la Universidad de Oxford le había concedido el título honorífico de Doctor en Medicina. Pero la mayor satisfacción es ver como la vacuna se ha extendido por todos los continentes. Cuando el zar de Rusia visita Inglaterra recibe a Jenner en el Hotel Pulteney, y le reconocerá los grandes beneficios que la vacuna ha realizado. Lo mismo hará el rey de Prusia. A pesar de todo estaba contrariado pues la Cámara de los Lores no acababa de prohibir la variolización. De Estados Unidos le llegan noticias. El presidente Thomas Jefferson, siendo vicepresidente con Adams, había recibido un trabajo publicado por el Dr. Waterhouse sobre la importancia de la vacuna. Le contestó muy interesado y procede a vacunar a toda su familia y a los sirvientes. Promueve la vacunación en Virginia y otros Estados. Jenner guardará una carta en la que Jefferson le dice: *"Las naciones futuras solo conocerán por la historia que existió la viruela y que usted logró erradicarla"*. Esto le compensará de todos los sinsabores.

El año 1810 morirá su hijo mayor Edward con 21 años, víctima de la tuberculosis. Será un duro golpe. Cinco años después será Catherine otra víctima de esta enfermedad que acabó venciéndola a los 54 años edad. Una gran fe le ayuda a soportar esta pérdida, pero Jenner ya no saldrá de Berkeley. No irá a Cheltenham, ni a Londres. Tendrá el consuelo de tener

a su lado en *The Chantry* a su hija Catherine de 22 años, todavía soltera. Mientras su hijo Robert de 17 años se prepara en Oxford para ingresar en el ejército.

En 1821 recibe con satisfacción una gran noticia. El rey Jorge IV, que sucedió a Jorge III un año antes, lo nombra *Physician Extraordinary*. Sus amigos lo obsequiarán con un cuadro que pinta William Hobday. En él se nota el paso del tiempo. Hoy puede verse en la Royal Society of Medicine. Aunque sus fuerzas empiezan a fallar, sigue escuchando a sus pacientes y aconsejando a sus amigos. Hasta había sido nombrado alcalde de Berkeley. Le sigue interesando la naturaleza y de modo especial el vuelo de las aves. Será su obra póstuma. Una fría mañana del 24 de enero de 1823 le cuesta levantarse. La hemiplejia es manifiesta. Dos días después, el día 26, deja de latir el corazón de Jenner el vencedor de la viruela.

Sus restos junto a los de sus padres, su esposa y su hijo Edward, reposan en el panteón familiar de la iglesia de St. Mary de Berkeley.

Después de Jenner

El día 8 de mayo de 1980, durante la celebración de la 33ª Asamblea Mundial de la Salud en Ginebra, se declaró oficialmente erradicada la viruela. El esfuerzo colectivo de las naciones lo hizo posible. Siendo director general de la OMS, el Dr. Mahler lanzó un reto el día 7 de mayo de 1975, al celebrar el Día Mundial de la Salud: "Viruela: Imposible retroceder". Era el principio del fin.

No es exagerado afirmar que la viruela es la enfermedad que ha causado más muertes a lo largo de la historia. Quizás unos 300 millones, más que todas las guerras. En 1967 era endémica en 30 países. En Europa la última epidemia fue en Kosovo y Serbia el año 1972. El brote procedía de Irak. Hubo 175 casos con 26 defunciones. Después se fueron rompiendo los eslabones de una cadena, y en 1975 solo se mantenía la epidemia en tres países Bangladesh, Etiopía e India.

El 26 de octubre de 1977 fue diagnosticado el último caso de viruela en Somalia. Era el cocinero del hospital de Merca llamado Alí Maow Maalin. No había sido vacunado. Por desgracia aún hubo otro caso de viruela. Fue mortal. Janet Baker, una fotógrafa británica, contrajo accidentalmente el virus a través del sistema de ventilación de un laboratorio que ocupaba la planta baja de lugar donde trabajaba.

En Berkeley, *The Chantry*, la casa que habitó Jenner hasta el fin de sus días, es hoy un museo que mantiene su historia viva y los pasos que han conducido a la ciencia de la inmunología. En Londres, en el Jardín Italiano, en Kensington, con sus fuentes, se alza hoy sobre su pedestal una bella escultura en bronce de Edward Jenner. Es obra del célebre escultor de la época victoriana William Calder Marshall (1813-1894). Fueron muchos los países que contribuyeron junto con el Reino Unido a la erección de este monumento. En principio estuvo en Trafalgar Square, donde lo inauguró en 1858 el príncipe Alberto. Sin embargo, un año después de la muerte del príncipe, en 1862, pese a las enérgicas protestas de la profesión médica, el monumento fue trasladado. Se argumentaba sobre el carácter bélico conmemorativo de la plaza de Trafalgar ¿Es qué Edward Jenner no había logrado vencer al enemigo que causó más muertes en la historia de la humanidad?

La viruela hoy es ya, por fortuna, un recuerdo histórico. No era fácil imaginar que desde Berkeley se lograría algún día lograr esta gran victoria sanitaria que fue la erradicación de la viruela. Se cumplió la frase profética del presidente Thomas Jefferson: *"Las naciones futuras solo conocerán por la historia que existió la abominable viruela y que usted logró erradicarla"*.

BIBLIOGRAFÍA

- (1976) *Letters from the past. From John Hunter to Edward Jenner*. London: The Royal College of Surgeons of England.
- Alfonso, Enrique (1950): *…Y llegó la vida*. Colección Austral. Buenos Aires: Espasa-Calpe Argentina.
- Ballaguer, Emilio y Ballester, Rosa (2003): *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806)*. Monografías de la AEP (2ª ed.). Madrid: Asoc. Española de Pediatría.
- Baron, John (1838): *The Life of the Edward Jenner, M.D.* Legacy Reprints by Kessinger Publishing´s.(2009). London: Henry Colburn Publisher.
- Bazin, Herve (2000): *The erradication of smallpox*. London: Academic Press.
- Fernández Teijeiro, JJ. (2012): *Jenner. El vencedor de la viruela*. Madrid: Nivola
- Fisk, Dorothy (1959): *Dr. Jenner of Berkeley*. Kimgswood, Surrey: W. Heinemann, Ltd.
- Fisher, Richard, B. (1991): *Edward Jenner*. London: Andre Deutsch.
- Glynn, Ian and Jenifer (2005): *The Life and Death of Smallpox*. London: Profile Books.
- Harding Rains, A.J. (1974): *Edward Jenner and Vaccination*. 2ª reimp. (1979). East Sussex: Wayland Publishers Ltd.

- Jenner, Edward (1798): *The Three Original Publications on Vaccination Against Smallpox*. Reprints by Kessinger Publishing´s.(2009). Extracted from the book: Scientific Papers: V38 Harvard Classics.
- López Piñero, J.M., Bueno Cañigral, F.J. (2003): *Segundo Centenario de la Real Expedición Filantrópica de la vacuna de la viruela 1803-2003. De Francisco Javier Balmis Berenguer al Terrorismo Biológico*. Valencia: Consell Valenciá de Cultura.
- Misic, Alexander (1975): "Yugoslavia: el último brote de viruela en Europa". *Noticias Médicas*. Nº 2019 bis. Pp 12-14.
- Mockler, Frederick (1896): *A Catalogue of the Collection of Relics of Dr. Edward Jenner*. Reprints by Kessinger Publishing´s. Cardiff: Western Mail, Limited, St. Mary Street.
- Moratinos Palomero, P. y Evaristo Santos, R. (2004): *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806)*. Madrid: Imagineediciones.
- Rodríguez, Ana María (1958): *Edward Jenner. Conqueror of Smallpox*. Berkeley Heights USA: Enslow Publishers, Inc.
- Williams, Gareth (2010): *Angel of Death: the History of smallpox*. Hants (UK): Palgrave Mcmillan.

IMÁGENES SELECCIONADAS

Retrato de Jenner por William H. Pearce
(1864-1935)
(Jenner Museum, Berkeley, UK)

Retrato de Jenner por William Armfield Hobday (1771-1831)
(Royal Society of Medicine, London)

La vacunación. Louis-Leopold Boilly (1761-1845)

INTERVENCIONES

Prof. Campos Muñoz

Quiero intervenir para felicitar al ponente por traer a esta Academia el recuerdo de Edward Jenner, una de las figuras más importantes de la historia de la medicina por la trascendencia y el significado de su descubrimiento: la vacuna de la viruela. Ha sido una feliz coincidencia el que la conferencia haya coincidido con la impartida previamente por el Prof. Eduardo Diaz-Rubio que ha constituido un excelente ejemplo de lo que es y significa la medicina de vanguardia en nuestros días. Es precisamente esta conjunción entre medicina de vanguardia y tradición histórico-medica la que, a mi juicio, debe caracterizar cualquier debate académico y estar presente, como ha ocurrido en la sesión de esta tarde, en vida diaria de nuestra Academia

En mi intervención solo quiero destacar tres cosas. Por un lado señalar que Edward Jenner fue Académico correspondiente extranjero de nuestra Academia con todo lo que ello significa para nuestra Corporación al valorar y destacar muy precozmente su importante contribución.

En segundo lugar que nuestra Academia fue pionera en la difusión de la vacuna en España y que los documentos más importantes sobre la vacunación en esos primeros años del siglo XIX se encuentran en nuestros archivos. Finalmente, que la Expedición de Balmis constituye posiblemente la gesta más importante de salud pública jamás realizada al difundir por todo el mundo, América, Asia y África, la práctica de la vacuna y su institucionalización. Y fue desde luego la primera decisión sobre salud pública tomada por un gobierno, el de Carlos IV y Godoy, a nivel mundial. A la Expedición se refirió Edward Jenner afirmando que no podía imaginar un ejemplo de filantropía más noble y más amplio que la Expedición de Balmis en los anales de la Historia.

De todo ello dio cuenta nuestra Real Academia en una exposición organizada en su día con motivo del bicentenario de la Expedición en la que se exhibieron los documentos existentes en la Real Academia y los avatares de la Expedición en los distintos continentes en los que difundió la vacuna.

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su excelente disertación sobre la vida y la oba de E. Jenner, ambientada en Berkeley donde ejerció como *pratitioner* en plena vida rural. Con los antecedentes de lady Montague, esposa del Embajador británico en Turquia, que tuvo conocimiento de las técnicas de variolización y las trasmitió a la Corte británica. Las experiencia extendida de los campesinos era que aquellos que habían padecido las pústulas de las vacas no enfermaban de de viruela. Incluso Benjamín Jetly ante una epidemia se embadurna él y su familia con estas pústulas y no adquieren la viruela, pero sufre la grave complicación de su esposa. E. Jenner comunica estas inquietudes a su maestro John Hunter y éste le indica que lo compruebe experimentalmente. Cuando coinciden las epidemias de Cowpox y Viruela procede el 14 mayo 1796 a inocular las pústulas de los ordeñadores de Sarah Nelmes al niño James Phipps, logrando su protección. Ilustrado con una bella pintura, semejante a la que existe en el pórtico de la OMS en Copenague. Editaría a sus expensas "An inquary into the causes and effects of the variole vaccine".

Es importante que el Dr. Piguillen la trae a España, en Puigcerdá vacuna el 3 de diciembre de 1800, y que patrocinada por la Corona española se procede a la Expedición Filantrópica en 1803 para llevar esta

protección al Nuevo Mundo, dirigida por Balmis y como subdirector J. Salvany. Parten de la Coruña en el navio "Maria Pita" llevando 21 niños, de la Casa de Expósitos, a cuyo frente iba su directora Isabel Sendale, los que iban a ser vacunados brazo a brazo para trasmitir la linfa vacunal a cada uno de los territorios previstos. Se diseña pues una estrategia muy bien establecida, en cada puerto de contacto había preparados otros receptores para así distribuir la linfa vacunal a cada territorio. La expedición llega a Canarias después al Caribe y allí se divide los que van hacia Mejico y al Norte y los que van hacia el Sur comandados por Salvany , éste muere en Cochabamba el 1811. Así la expedición pasa incluso a Filipinas y las colonias orientales. Se utilizaron niños pues se trasmiten menos enfermedades, en un intento que hicieron los franceses para la protección vacunal brazo a brazo en que participaron soldados y zuavos, se trasmitieron casos de sífilis. El mismo Jenner encomia esta Expedición Filantrópica como la obra mas importante en la protección mundial de la Salud. La viruela la gran desvastadora de la humanidad, se había logrado evitar. El Dr. Mahler y la OMS establecieron un programa de Erradicación, el último caso epidémico ocurrió en 1977, aparte de otro accidental de Laboratorio, y el Certificado de su Erradicación se estableció en 1980.

Ello ha servido como paradigma en la lucha contra otras Enfermedades infecciosas por las vacunaciones como el programa EPI de 1974 y el GAVI de 1999. Las vacunas protegen y evitan la muerte de 6 M de personas, y unos 400 M de APVP (años potenciales de vida perdidos) y unas 750,000 secuelas en niños. Todavía hay pues que perseverar en este cometido pues 17M mueren por diversas infecciones, el 26% de todas las muertes, y de los 130 M de niños que nacen todos los años, 30 M no tienen acceso a las vacunaciones, sobre todo en Africa y Asia, y 10 M mueren antes de los 5 años por causas prevenibles.

Hay pues que agradecerle su excelente exposición recordándonos este hito glorioso para toda la humanidad, y como tenemos que perseverar en las campañas de vacunación. Muchas gracias.

Prof. Guillermo Suárez

Como Profesor de Virología por espacio de 40 años, me complace felicitar al Sr. ponente de la exhaustiva comunicación sobre la vida del insigne Jenner, descubridor de la vacuna antivariólica.

La viruela erradicada en el año 1977 y certificada su eliminación dos años más tarde por la Organización Mundial de la Salud y por la Asamblea Mundial de la Salud, fue una enfermedad terrible, lacerante y de elevada mortalidad, el mayor azote para el ser humano.

Erradicada la enfermedad por deseo del hombre y transcurridos 35 años nos encontramos con que ya en el siglo XXI se han publicado medio centenar de libros sobre la viruela y un sinnúmero de artículos científicos, lo que avala el interés permanente de esta enfermedad.

En la Sociedad Española de Virología y en la calidad de miembro fundador me complace decir que se está trabajando en una Historia de la Virología y se destaca, de forma especial, el papel de España en la difusión de la vacuna y muy especialmente hacia Hispano-América en tiempos de Carlos IV, Godoy y Balmis en 1803, ejemplo de solidaridad e inigualable sentido humanitario.

Toda esta información post-erradicación trata de aclarar los puntos oscuros de la enfermedad y se ha mencionado el origen del virus vacunal. Se piensa actualmente que tenía razón Jenner que provenía del caballo en el que era frecuente una enfermedad inflamatoria "grease" o "gabarro", que los cuidadores del ganado equino transmitían a las vacas durante el ordeño. No se trataría del Cow-Pox, sino del Horse-Pox cosa que no podrá demostrarse al desaparecer esta enfermedad en el caballo mientras que aparecía en otras especias Buffalo-Pox y Monkey-Pox.

Repito mi felicitación por traer este tema del que tanto se ha escrito y se seguirá escribiendo.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias Dr. Fernández Teijeiro. Hemos ido desde finales del siglo XVIII hasta mediados del silgo XXI. Esto de la viruela, a pesar de todo, a pesar de se ha declarado erradicada, recordar la última víctima, una víctima accidental, es una tal Mary Parker, es una fotógrafo británica, que trabaja en el laboratorio virológico, todavía se conservan algunas cepas, y a partir de esa muerte es cuando el gobierno británico decide eliminar completamente esas cepas y en cierto sentido entregar su seguridad biológica a los EE.UU, hoy día sólo se conservan dos cepas, una en EE.UU y otra en Moscú. Y realmente a pesar de todo el gobierno de los EE.UU. conserva más de ciento y pico millones de dosis por si hubiera

algún tipo de accidente biológico. Efectivamente hay un problema que persiste y es que gran parte de la población no tiene inmunidad frente a la enfermedad y no se conserva memoria genética de inmunidad frente a la misma. Y otro problema que a mí siempre me ha interesado dentro del aspecto histórico, es que si bien la época de la vacunación comienza al final del siglo XVIII, no vuelve a haber otro impulso muy importante hasta la aparición de la vacuna del ántrax con el célebre experimento de Pasteur. La diferencia de los dos experimentos, desde el punto de vista ético, es absolutamente impresionante, Jenner, no hay que olvidarlo, hace su experimento y pone a prueba una hipótesis sobre un ser humano, lo cual hoy sería inadmisible, eso no anula en absoluto la grandeza del descubrimiento, y como muy bien ha sido señalado hay antecedentes extraordinarios incluso entre clérigos hispanoamericanos que transmiten la viruela pero no desde la vaca sino desde pústulas humanas. Las vacunas chinas, decían que se hacía un polvo que se inhalaba por la nariz y eso provocaba cierto grado de inmunidad y hay un gobernador de Pekín que manda variolizar a toda la población en el año 200 d. C., respecto a los defensores de la conservación de las dos cepas, que existen todavía criogenizadas, defienden que hay que mantenerlas porque nunca se ha sabido con exactitud cuál es el mecanismo real de acción del virus sobre la especie humana.

La conferencia de Díaz-Rubio ha sido, como todas las suyas, de un interés superlativo porque se trata de un esfuerzo prospectivo a partir de los datos más avanzados que disponemos en la actualidad.

De todo lo que ha dicho me quedaría con la posibilidad de secuenciación del genoma de los pacientes que si bien hoy sería inasumible es casi seguro que el abaratamiento de costes y la rapidez de los secuenciadores lo haga posible en un futuro no muy lejano esto posibilitará disponer de auténticos atlas genómicos que informarían acerca de pequeñas diferencias de matiz respecto a tumores que hoy nos parecen iguales, lo cual es muy probable que tenga consecuencias terapéuticas como ya estamos viendo ahora en algunos tumores de pulmón o colon.

Muchas gracias por su asistencia. Se levanta la Sesión.

SUMARIO

Páginas

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 15 DE ENERO DE 2013

Memoria de Secretaría 2013, por el Excmo. Sr. D. Prof. Luis Pablo Rodríguez 4

Discurso inaugural, por el Prof. D. Manuel Díaz-Rubio 17

Homenaje por antigüedad académica al Prof. D. Diego Gracia Guillén..... 31

SESIÓN NECROLÓGICA.—DÍA 22 DE ENERO DE 2013 EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. ÁNGEL NOGALES ESPERT

«Discurso de Precepto», por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías..... 35

Intervenciones:

Del Prof. Ribera Casado..... 45

Del Prof. Escudero Fernández..... 45

I SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE ENERO DE 2013

«Conmemoración del bicentenario de las cortes de Cádiz. Entre el asedio y las epidemias», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero..... 47

II SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 5 DE FEBRERO DE 2013

«Regulación homeostática y circadiana del ciclo vigilio-sueño», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso-Suárez 65

Intervenciones:

Del Prof. Blázquez Fernández 81

Del Prof. Seoane..... 82

Del Prof. Piédrola Angulo 82

«Carcinoma de cabeza y cuello en la era del virus del papiloma humano», por el Ilmo. Sr. D. Antonio Cardesa García 85

Intervenciones:

De la Profª. Maroto Vela 93

Del Prof. M. Lucas Tomás 94

III SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 12 DE FEBRERO DE 2013

«Ese tiempo, que ni vuelve ni tropieza», por el Excmo. Sr. D. Alberto Galindo Tixaire 99

Intervenciones:
Del Prof. García Sánchez 117
Del Prof. Rodríguez Rodríguez 118

«Esalud: ordenadores, internet y medicina», por el Ilmo. Sr. D. Julio Mayol Martínez 119
Intervenciones:
Del Prof. Galindo Tixaire 130
Del Prof. García Sagredo 131
Del Prof. García-Sancho 132
Del Prof. Rodríguez 133

IV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 26 DE FEBRERO DE 2013

«La adherencia terapéutica: Un problema en el paciente mayor», por el Excmo. Sr. D. José Manuel Ribera Casado 137
Intervenciones:
Del Prof. Seoane 152
Del Prof. Rodríguez 153

V SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 5 DE MARZO DE 2013

«Cirujanos Premio Nobel (I Parte)», por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín 155
Intervenciones:
Del Prof. Seoane Prado 173

VI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 12 DE MARZO DE 2013

«Presentación del libro Historia personal de la monja Teresa de Jesús», por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández 177
Intervenciones:
Del Prof. Rey Calero 189

«Novedades sobre fisiopatología inflamatoria en esquizofrenia», por el Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Leza Cerro 193
Intervenciones:
Del Prof. Alonso Fernández 211
Del Prof. Blázquez Fernández 212

SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE TÍTULOS Y MEDALLAS DE ACADÉMICOS CORRESPONDIETES. DÍA 19 DE MARZO DE 2013

A los Ilmos Señores: 215
Dr. D. Julio Artieda González-Granda
Dr. D. Felipe A. Calvo Manuel
Dr. D. César Casado Pérez
Dr. D. Andrés Esteban de la Torre
Dr. D. Francisco de la Gala Sánchez
Dr. D. Francisco S. Lozano Sánchez

Dr. D. Luis Martí Bonmatí
Dr. D. Carlos Navarro Vila
Dr. D. Víctor Sánchez Margalet
Dra. Dª. Ana Villegas Martínez

VII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 9 DE ABRIL DE 2013

«Piel artificial. Nuevo modelo y nuevos retos», por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz - Ilmo. Sr. D. Miguel Alaminos Mingorance 231

VIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 16 DE ABRIL DE 2013

«Panoramica clínica pediátrica de las enfermedades raras», por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías..... 243

SOLEMNE SESIÓN.—DÍA 23 DE ABRIL DE 2013

«Diabesity — a global health and economic crisis», Discurso para la toma de posesión como Académico de Honor del Prof. Dr. Paul Zimmet Ao..... 259

SESIÓN NECROLÓGICA.—DÍA 30 DE ABRIL DE 2013
EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. JULIÁN SANZ ESPONERA

«Discurso de Precepto», por el Excmo. Sr. D. Enrique Moreno González 279
Intervenciones:
Del Prof. Sánchez García 314
Del Prof. Campos Muñoz 315
Del Prof. Reinoso Suárez 316
Del Prof. Llombart Bosch 317
Del Prof. Escudero Fernández..... 321

IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 7 DE MAYO DE 2013

«La ilusión del yo», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila..... 325
Intervenciones:
Del Prof. Rey Calero 345
Del Prof. Ribera Casado 346
Del Prof. García Sagredo 346

X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 14 DE MAYO DE 2013

«La medicina al servicio de la administración de justicia: la prueba pericial médica en las Reales Academias de Medicina», por la Excma. Sra. Dª. María Castellano Arroyo 352
Intervenciones:
Del Prof. Campos Muñoz 374
Del Prof. Escudero Fernández..... 375

«Investigación traslacional de las arritmias cardiacas determinadas por canalopatías», por el Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez..... 377
Intervenciones:
Prof. García Sagredo..... 392

XI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 21 DE MAYO DE 2013

«La ingeniería sanitaria ante el problema del agua», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada 395

XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 28 DE MAYO DE 2013

«De la biología molecular al desarrollo de terapias dirigidas en tumores raros», por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio 411
Intervenciones:
Del Prof. Seoane Prado 422
De la Profª. Castellano 422
Del Prof. Blázquez 423

«El vencedor de la viruela: Edwar Jenner (1749-1823)», por el Ilmo. Sr. D. Juan José Fernández Teijeiro 425
Intervenciones:
Del Prof. Campos Muñoz 444
Del Prof. Rey Calero 445
Del Prof. Guillermo Suárez 446