

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2013 - TOMO CXXX
CUADERNO SEGUNDO
SESIONES CIENTÍFICAS
SESIÓN DE CLAUSURA



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

XIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE JUNIO DE 2013

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

**REIVINDICANDO LA CLÍNICA EN EL TIEMPO DE
LA CARDIOLOGÍA INVASIVA.
ALGUNAS EXPLICACIONES A LOS ERRORES
MÉDICOS**

***RECLAIMING THE CLINIC AT THE TIME OF INVASIVE
CARDIOLOGY. SOME EXPLANATIONS TO MEDICAL
ERRORS***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ RAMÓN DE BERRAZUETA FERNÁNDEZ

Académico de Número

**LA RIÑA DE GALLOS COMO LUDOPATÍA ADICTIVA
*THE COCKFIGHT AS ADDICTIVE GAMBLING***

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS ROJAS MALPICA

Académico Correspondiente Extranjero

**REIVINDICANDO LA CLÍNICA EN EL TIEMPO DE
LA CARDIOLOGÍA INVASIVA.
ALGUNAS EXPLICACIONES A LOS ERRORES
MÉDICOS**

***RECLAIMING THE CLINIC AT THE TIME OF INVASIVE
CARDIOLOGY. SOME EXPLANATIONS TO MEDICAL
ERRORS***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ RAMÓN DE BERRAZUETA FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

El buen diagnóstico clínico sigue siendo la base en la que se sustenta el ejercicio de la Medicina a pesar de los continuos avances que se producen en las técnicas diagnósticas. La falta de pericia o tiempo en la recogida de los datos clínicos, síntomas y signos sigue estando en la base de los errores diagnósticos más frecuentes.

Abstract

The good clinical diagnosis remains in the base of practice of Medicine despite continuing advances in diagnostic techniques. The lack of expertise or time in the collection of clinical data, symptoms and signs, are on the basis of the most frequent diagnostic errors.

INTRODUCCIÓN

El Diccionario de la Real Academia Nacional de Medicina, define Diagnóstico como la Identificación de una enfermedad, trastorno o síndrome, habitualmente por su cuadro clínico, con o sin el concurso de los resultados de las exploraciones complementarias. Admite numerosas

categorías que dependen del aspecto de la enfermedad, trastorno o síndrome que se quiera reconocer.

Y la última acepción define diagnóstico como la disciplina científica, rama de la medicina clínica, que tiene por objeto la identificación o individualización de las enfermedades a partir de sus manifestaciones.

En esta definición no se señala el autor del diagnóstico, el médico. Por lo que en mi opinión en realidad el diagnóstico clínico es la elaboración intelectual por la que un médico identifica un proceso normalmente patológico en un paciente. Pero puede consistir también en fijar como resultado de su análisis el de la ausencia de enfermedad o proceso patológico.

Es producto de la evolución del conocimiento de la Medicina en todos sus aspectos, epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos, bioquímicos, genéticos, de la incorporación de herramientas diagnósticas complementarias que se han convertido en imprescindibles para completar el entendimiento de la enfermedad, su diagnóstico sindrómico y de la manifestación particular de la enfermedad en el paciente. En base al diagnóstico se realiza la propuesta del mejor tratamiento del episodio de descompensación y de la enfermedad de base, tanto médico como quirúrgico o percutáneo. No hay posibilidad de un buen tratamiento si previamente el diagnóstico no es acertado.

Los síntomas no son patognomónicos de una enfermedad. Suelen acompañar más a un conjunto sindrómico y con la conjunción de los signos se puede dar una explicación fisiopatológica y el acercamiento al diagnóstico de la enfermedad o **diagnóstico de sospecha**, o a las posibilidades diagnósticas que se establecen en un **diagnóstico diferencial**. En numerosas ocasiones, solo con la conjunción de ambos, síntomas y signos se tiene una probabilidad diagnóstica muy elevada, casi patognomónica de una enfermedad concreta. Un buen diagnóstico debe además permitir trazar un adecuado **juicio pronóstico** y un correcto tratamiento, aliviar los síntomas y de ser posible revertir o mejorar la enfermedad que los desencadena.

Hoy en día, aunque el diagnóstico clínico parezca muy evidente, tiene que completarse con las pruebas complementarias. Muchas veces por más que el estudio clínico sea completo y medicamente impecable es imposible la conclusión de qué enfermedad o forma de presentación de la misma tenemos delante a menos que se complete con los pertinentes estudios analíticos o pruebas de imagen. Recordemos la imposibilidad de definir un síndrome coronario agudo a menos que tengamos un ECG y un estudio analítico con los niveles de marcadores de daño miocárdico.

O bien, cómo confirmar si una disnea, u otro de los abigarrados signos puede corresponder a un embolismo pulmonar y no a otra patología si no realizamos un oportuno TAC de alta resolución o una gammagrafía pulmonar.

El hecho de que la confirmación diagnóstica obligue a realizar unas exploraciones y determinaciones analíticas obligadas, no puede obviar que la base del diagnóstico y el planteamiento de un tratamiento personalizado para el paciente, se basa en la realización de una historia clínica y exploración cuidadosa. Reducir la calidad de las historias clínicas y aumentar la fe ciega en que las pruebas aportan el diagnóstico de manera certera, conduce a los mayores errores diagnósticos. Tan graves como el obviar las pruebas imprescindibles para otros diagnósticos. Por esto, para mejorar la habilidad diagnóstica, hay que mejorar la habilidad de recogida de los datos, y el conocimiento profundo de las enfermedades. Los datos complementarios o paraclínicos, de laboratorio y otros descriptivos como el ECG o la radiografía.

Tras ello, el médico realiza el análisis de lo recogido y lo contrasta, de acuerdo con unos métodos que señalaremos más adelante, con las enfermedades que conoce. Con ello tiene una aproximación diagnóstica que le permitirá explicar por completo o no los síntomas. Si todos ellos encajan en alguna de las enfermedades que conoce, planteará el tratamiento y observará el resultado, si no, se replanteará de nuevo el proceso y tratará de reiniciarle desde el principio.

El planteamiento tanto de las pautas diagnósticas como el tratamiento del paciente, se basan hoy día en numerosos estudios controlados que han demostrado distintos grados de evidencia en los distintos campos del conocimiento médico. Obligan a estar permanentemente informado al médico y que cada vez más, dado el crecimiento exponencial de la información en cada campo de la medicina, obliga a restringir el campo de conocimiento experto y la práctica médica de cada médico. Esto conduce a la sobre especialización, donde muchas veces, al paciente le cuesta identificar algún médico que integre el estudio de las múltiples patologías por las que es visto por numerosos especialistas.

PROBABILIDAD, INCERTIDUMBRE Y ERROR DIAGNÓSTICO

A pesar de toda la seguridad que se quiera tener en el diagnóstico, este siempre se realiza en una situación de incertidumbre. Está basado

en leyes de probabilidad estadística, que aunque no se empleen matemáticamente para realizar cada diagnóstico, el médico experimentado sabe cuando un diagnóstico es altamente probable y cuando baja esta probabilidad diagnóstica. Normalmente se cierra el diagnóstico en el momento en el que el médico cree que el análisis que ha realizado de los datos clínicos y las pruebas solicitadas confirman un diagnóstico que le permite explicar el inicio del problema, las manifestaciones clínicas, los datos de exploración y los mecanismos **fisiopatológicos** de como han transcurrido los acontecimientos. Aún así, las pruebas también están sujetas a las mismas leyes, y son tanto más fiables cuando son positivas en los pacientes que padecen la enfermedad y negativas en los sanos. Si excluye los datos de exploración o los minimiza, o estos no son muy relevantes, la solución la tomará basado en las pruebas. Si éstas a su juicio explican lo sucedido, el diagnóstico es correcto. Al menos para él. Y todos los médicos cierran sus diagnósticos, al menos de presunción.

¿Porqué pueden ocurrir entonces los errores? En primer lugar debemos decir, que depende de lo que entendamos por error. Según el DRAE error es: un concepto equivocado o juicio falso; una acción desacertada o equivocada; una cosa hecha erradamente y dos acepciones más, una jurídica, vicio del consentimiento causado por equivocación de buena fe, y otra matemática o estadística, diferencia entre el valor medido o calculado y el real. En las tres primeras acepciones, un juicio equivocado, una acción equivocada, o una cosa hecha erradamente, es difícil que puedan ser detectadas, si no se dan algunas circunstancias. Si los síntomas desaparecen, bien porque sean transitorios aunque sean graves y no conduzcan al mayor deterioro o fallecimiento del paciente el paciente puede terminar el episodio de la enfermedad, y mejorar sin que se detecte el error. Es más, si la finalidad del tratamiento es alcanzar la mejoría, podemos decir que el médico siempre podrá pensar que estuvo bien hecho a pesar de que el diagnóstico pudiera ser errado. Si un paciente mejora, nunca el médico piensa que ha podido ser a pesar de su impericia y no porque la evolución natural a pesar de su actuación médica ha conducido a la mejoría. Si no mejora o empeora, siempre es por lo avanzado o difícil de curar la enfermedad a pesar de su excelente pericia y no por la falta de pericia o conocimiento del médico. Por tanto el error no depende de que se cometa si no de que se detecte.

El problema es que los datos que se introducen en el inicio de la ecuación diagnóstica, los síntomas, además de ser subjetivos, son traducidos también de una forma “interpretativa” por el médico. No todos los mé-

dicos que interroguen al mismo paciente recogerán el síntoma de igual forma. Distintos médicos pueden interpretar los datos de forma diferente, y con los mismos datos pueden diagnosticar enfermedades diferentes. El síntoma guía que trae al paciente a consultar el médico lo traduce, lo interpreta. La mayor parte de las veces tiene que cambiar el significado de las palabras del paciente. No existe en el vocabulario del paciente el término disnea, ni angina ni otros tantos que reflejamos en la historia clínica. En ocasiones el mismo paciente emplea estos términos, cree que con eso ayuda al médico y desvía en ocasiones la dirección del diagnóstico, sobre todo en el médico poco experimentado o con poco tiempo para realizar la consulta. Si el interrogatorio es incompleto, solo este síntoma contará para el diagnóstico. Si este tiene una alta probabilidad de corresponder a una determinada enfermedad la posibilidad de que todo el diagnóstico se oriente en esa dirección es muy alta. Si el que interroga completa el interrogatorio y añade el resto de síntomas, aunque no aparezcan como manifestación principal, o enriquece la descripción del síntoma guía, podrá ir restando o sumando probabilidad diagnóstica al síntoma guía. Lo mismo ocurrirá conforme vayan apareciendo los signos y las pruebas analíticas y de imagen.

En cada paso va cambiando la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de cada componente del diagnóstico, que aportan seguridad al mismo confirmándole o rechazándole. Una prueba será tanto más eficaz cuanto más positiva sea en pacientes y negativa en sanos. Prácticamente ninguna prueba tiene esta seguridad diagnóstica al cien por cien. Una prueba puede dar un resultado positivo en enfermos, lo que se denomina un verdadero positivo (VP), pero habrá casos en los que aparecerá con resultado positivo cuando no existe la enfermedad, lo que será un falso positivo (FP). Si la prueba es negativa en presencia de la enfermedad el resultado estimamos que es un falso negativo (FN), sin embargo si aparece como negativa en el sano, algo esperado, es un verdadero negativo (VN). La **sensibilidad** expresa la probabilidad de que un paciente esté enfermo siendo la prueba positiva, es decir cual es el porcentaje de enfermos diagnosticados por la prueba frente al total de enfermos, una sencilla división entre los $VP/(VP+FN)$ = todos los enfermos). La **especificidad** de una prueba detecta la capacidad de una prueba de determinar la ausencia de enfermedad, o verdaderos negativos, por lo que la relación será $VN/(VN+FP)$, todos los sanos), o lo que es lo mismo, indica la posibilidad de que siendo negativo el test el paciente no tenga la enfermedad. Las buenas pruebas tienen una alta sensibilidad y especificidad,

ambas por encima del 80%. Lógicamente se quieren las pruebas de alta sensibilidad para confirmar la enfermedad (o con alto **valor predictivo positivo** $VPP = (VP)/(VP+FP)$) y de alta especificidad para confirmar que el paciente no tiene la enfermedad (o con alto **valor predictivo negativo** $VPN=(VN)/(VN+FN)$).

Si solo se analiza un síntoma o solo las pruebas, sin analizarlas en el contexto clínico la posibilidad de que exista una equivocación es elevada. Esto es lo que explica la teoría de probabilidades, y el teorema de Bayes. Por ejemplo, la probabilidad de que un paciente que presenta un dolor epigástrico presente un infarto en una población atendida en un hospital para 250000 habitantes, es tan baja como de un 0,0001 (un 0,01%, 1 de cada 10 mil). Mientras que la probabilidad de que no presente un infarto sabiendo que presenta dolor epigástrico es de 0,9999 (99,99%). Sin embargo el paciente presentó el infarto y falleció. Si se hubiera sido más exhaustivo en el interrogatorio clínico, se hubieran pedido y analizado pruebas como un ECG, y no digo ya si al médico se le hubiera abierto una luz y hubiera querido descartar un infarto pidiendo pruebas analíticas, estas probabilidades tan extremas habrían cambiado totalmente. Esto explica también el porqué no se resuelven en Medicina con un programa de ordenador los diagnósticos. Si no existe la habilidad clínica, la experiencia y la paciencia que vaya interpretando cada paso, no hay diagnóstico posible. Hablaremos luego de lo que supone apoyarse solo en las técnicas obviando la clínica, que es otra forma de dispendio y error.

ESTRATEGIAS DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Se han descrito varias estrategias de razonamiento que permiten avanzar desde los síntomas al diagnóstico, todas se basan en el conocimiento previo. Unas veces teórico, recurriendo de alguna forma a los métodos deductivos, y otras del conocimiento empírico que permiten reconocer lo ya visto. Con estos elementos se pueden resumir cuatro tipos de estrategia diagnóstica.

La primera es la del **reconocimiento de un patrón**. Es el método más sencillo, se necesita conocer la forma de presentación estándar con los signos y síntomas que repetitivamente se asocian a la enfermedad, del modelo aprendido se reconocen en lo sucesivo los casos que sean iguales al aprendido. Normalmente se van a reconocer patrones visuales, p.e. el patrón de una acromegalia, uno de los casos clínicos que presentamos en

esta sesión. También auditivos (un sople que diagnostica una insuficiencia valvular), o por palpación. Se aprenden en el enfermo y con la experiencia. Esta estrategia es difícil recordarla si no se ha tenido experiencia con la misma, por lo que la práctica con el paciente es imprescindible. Lo importante en esta como en las demás estrategias diagnósticas es recordar que el diagnóstico se hace en base a lo que cada médico ve y a su experiencia, por lo que es difícil basarse en la descripción de los médicos con menos experiencia sin comprobar los datos.

La segunda estrategia consiste en **resolver el algoritmo diagnóstico**. En el que para progresar hacia el diagnóstico se precisa recorrer una serie de caminos en las que se van excluyendo y confirmando posibilidades con cada nuevo dato clínico y posteriormente pruebas complementarias que se van añadiendo hasta llegar al diagnóstico correcto. Normalmente se incluyen los diagnósticos de los procesos más frecuentes. Es el método que realiza el médico más experto, pero éste incluye también los casos menos habituales. Este razonamiento se aprende también con el paciente.

El tercer método, es el **método de análisis exhaustivo**, consiste en ser muy meticuloso en la recogida de los datos clínicos, incluso en ocasiones hasta excesivos o de forma poco ordenada. Lo mismo se hace con la valoración de los signos clínicos. Con ellos se realiza un análisis pormenorizado de las posibilidades diagnósticas de cada uno de los datos que se analiza y también de la conjunción o exclusión que se realiza con la adición de cada uno. Es un método muy memorístico que pretende recordar listas interminables de posibilidades. Obligan a realizar más pruebas diagnósticas. Tiene poco en cuenta la probabilidad diagnóstica. Pero de la conjunción de todas las pruebas en relación a los síntomas y signos surgirá el diagnóstico. Algunos grandes clínicos emplearon este método.

El cuarto método trata de orientar el diagnóstico por el síntoma guía que trae al paciente al médico. Completado el interrogatorio y el análisis de los signos se formulan unos pocos diagnósticos diferenciales. Se cree que lo máximo que se tiene memorísticamente como posibilidades son no más de siete. La orientación jerarquizada de las pruebas conduce a la reducción de los diagnósticos y al diagnóstico correcto. Este **método, de hipótesis y deducción, o hipotético deductivo**, no es más que la aplicación del **método científico**. Ante un hecho observable (síntoma, signo) se formula una hipótesis (diagnóstica en este caso), la experimentación es sustituida en este caso por la prueba en forma de análisis com-

plementario, que debe llevar a la confirmación de la hipótesis (en este caso al diagnóstico). Es el método más empleado tanto por los médicos más experimentados, como por los más inexpertos. En realidad, tras la recogida de los datos, se elaboran un número limitado de hipótesis en la mente del médico, en la que tiene que ver la información adquirida junto con la experiencia. En este método aparece el arte de encontrar las soluciones, o **heurística**, un arte o técnica de algunas personas, o todas, pero en Medicina, de algunos médicos capaces de analizar los problemas sugiriendo soluciones, o evitando otros que producen la confusión a la hora de encontrar la solución y por tanto la complican. Es verdad que este sistema que emplean todos los médicos, los menos experimentados lo afianzan a través de la realización de pruebas diagnósticas que creen infalibles. Y lo pueden ser para lo que terminan encontrando que no necesariamente es lo que se buscaba. Esto ocurre precisamente por haber obviado la clínica o por forzar el diagnóstico para que encaje en el hallazgo de la técnica. Veremos algún ejemplo.

LA MEDICINA MASIFICADA. EL CAMBIO EN LA RELACIÓN MÉDICO PACIENTE

La práctica de una medicina condicionada por la masificación de la atención, hace que el tiempo dedicado para conocer hasta los tratamientos que lleva el paciente sea insuficiente. Es difícil que el médico tenga tiempo incluso para conocer si algunos de los múltiples fármacos que consumen los pacientes crónicos, los más numerosos, no tienen interacciones o acciones secundarias que confunden al médico cuando cree que aparecen síntomas de nuevas patologías intercurrentes en lo que no es más que un efecto secundario por interacciones de un tratamiento con numerosos fármacos, imposible de reducir.

Con la información que aporta la medicina basada en la evidencia, poco a poco la medicina se ha ido convirtiendo tanto en la fase diagnóstica como en el diseño del tratamiento, en una especie de recetas de cocina, que cualquiera puede conocer, y que parece que todos tienen que cocinar de la misma manera. Se olvida así la individualidad del paciente y la necesidad, de que a pesar de lo obvio de muchas pruebas y eficaces tratamientos, no se puede realizar una buena medicina si no se realiza una buena fase diagnóstica clínica y se conoce bien al paciente. No es solo la individualidad del paciente. La diferencia por muchas reglas y

algoritmos en los diagnósticos que se diseñen se basa en la preparación del médico.

No solo es un problema el hecho de que se automatice un proceso en donde lo menos relevante pasa a ser la fase clínica, sino que el tipo de medicina actual hace que numerosos médicos atiendan a un paciente que es portador de múltiples patologías, con lo que la responsabilidad final o global no descansa en ninguno de ellos. A lo sumo en el proceso agudo, el responsable de su cuidado durante el ingreso.

Cuando el médico no se siente responsable del paciente, y diluye esta responsabilidad en el grupo de médicos que rotatoriamente ven una y otra vez al paciente y las decisiones se descargan en unas guías que se aplican en ocasiones sin un conocimiento profundo de las mismas, el paciente no aparece como persona. El médico resuelve una insuficiencia cardiaca o un episodio coronario en el mejor de los casos, pero no sabe, no le interesa cuales son las circunstancias en que tiene que vivir y desarrolla su vida el paciente. La persona pasa a ser algo secundario.

En esta relación rápida médico –paciente, o paciente– equipo médico, es lo más común que cuando se lee algún dato de la historia por primera vez cerca del paciente, no se diga ni su nombre. En justa correspondencia, el paciente no tiene interés por saber quien o quienes son, como se llaman los médicos que le atienden. La relación de confianza en que se ha basado la medicina tradicional, entre médico y paciente, en doble dirección, se ha perdido en la medicina actual. Sin perder la libertad de decisión del paciente, este siempre ha basado la misma en la información y confianza que tenía en la autoridad que le otorga al conocimiento del médico y a las explicaciones y consejos fundamentados que este le transmite.

LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS Y LA MODIFICACIÓN DEL ACTO MÉDICO

En los tiempos actuales asistimos a un desarrollo técnico complejo y rápido en los métodos diagnósticos. Se inician en campos ajenos a la Medicina, y rápidamente pasan a tener su aplicación en la Medicina. Abren posibilidades diagnósticas impensables hace solo 25 años. La certeza diagnóstica que puede aparentar que dan los estudios de imagen como la Tomografía Axial Computorizada, la Resonancia Magnética o la Ecocardiografía, hace que rápidamente el diagnóstico clínico se transforme en el **diagnóstico por imagen**. En Cardiología el diagnóstico por

angiocardiografía y estudio hemodinámico, se convirtió en el Gold Standard de cualquier enfermedad cardiológica, en algunas patologías hoy lo es la ecocardiografía.

Esto ha condicionado la forma de hacer Medicina de las nuevas generaciones de médicos. Los médicos jóvenes observan que un médico experimentado cuando finaliza el diagnóstico clínico termina confirmándolo con la prueba de imagen. Con un entrenamiento mínimo en las pericias clínicas, incluso en algunos casos con una falta absoluta de estas habilidades clínicas, como puede ser la de hacer una mínima auscultación cardíaca, saben que si al final de su diagnóstico el cardiólogo avezado solicita un Ecocardiograma, para confirmar su diagnóstico y valorar datos de severidad o función cardíaca o niveles de presión pulmonar, ellos lo tienen fácil. Atajar en lo fundamental, en extraer los datos de un buen interrogatorio clínico, exploración y valoración clínica y directamente solicitar una prueba que aporta tantos datos. Con eso el diagnóstico estará hecho. Esto ocurre todos los días. Se ha ido trivializando la fase clínica. Muchos médicos jóvenes son incapaces de reconocer una condensación neumónica por exploración física. Todas las exploraciones del aparato respiratorio son prácticamente iguales. Una simple placa de tórax lo hace innecesario en su opinión. Todos los soplos cardíacos son sistólicos y panfocales. Moda imposible de atajar.

Sin embargo el dominio de las técnicas que se han convertido en elementales y fundamentales es imprescindible. Su masificado empleo en el diagnóstico ha banalizado su interpretación y es otra fuente de errores muy frecuentes. El Electrocardiograma, de los que se realizan varios cientos de miles al año en un hospital terciario de 1000 camas, hace imprescindible su interpretación prácticamente por todos los médicos. La incorrecta interpretación, o el no pedir información a quien puede tener más conocimiento y experiencia conduce a errores con grave daño para el paciente.

LA INFORMATIZACIÓN DE LA ASISTENCIA CLÍNICA

El uso de los medios electrónicos para archivar y ordenar la documentación del paciente, ha modificado también los hábitos de los médicos en cuanto al orden en que se realiza la visita al paciente. No es infrecuente que se hayan revisado todos los expedientes electrónicos de todos los pacientes de una unidad y hasta se hayan podido confirmar los tratamientos antes de haber ni visto a los pacientes. Ahorro de tiempo y mala práctica

clínica. El uso de todas las nuevas tecnologías que tanto favorecen el mejor orden y clasificación de los datos de numerosos pacientes, cambia el esquema de relación médico paciente. Se solicitan más pruebas y se extraen menos datos clínicos del mismo. Esta forma de valorar los pacientes conduce a errores, algunos de los cuales señalaremos con ejemplos prácticos.

EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El avance diagnóstico es un continuo imparable. La medicina molecular y genómica aportan nuevos conocimientos que hacen posible el diagnóstico genético de la enfermedad o su predisposición a la misma en un porcentaje muy elevado. Esto abre nuevos problemas al diagnóstico y a la relación con las personas que hoy son portadoras de una carga genética y mañana serán enfermos. La relación médico paciente, se convierte en relación médico paciente y su entorno. En esta relación, se dan nuevos problemas éticos. Algunos portadores no están interesados en que se les comunique su posibilidad de llegar a ser enfermos, y no quieren que se investigue ni se les comunique resultados que pueden determinar su futuro. No quieren saber nada de medicinas preventivas, y prefieren esperar que llegue la enfermedad.

Numerosas enfermedades muy prevalentes van siendo conocidas en sus distintas formas de expresión genética. Unas pueden ser debidas a la alteración o expresión de un solo gen, sin que factores ambientales puedan modificar o evitar su aparición y evolución. La aparición de la modificación genética en familiares asintomáticos determina el riesgo de aparición de la enfermedad. Cómo podrá la terapia génica modificar la expresión de estas enfermedades en los pacientes en riesgo de padecerla es uno de los retos que tiene la Medicina. Otras enfermedades, más frecuentes, tienen una base poligénica. Algún ejemplo de las mismas, la arteriosclerosis o la Diabetes Mellitus insulín dependiente, dependen de la aparición de múltiples genes, ninguno de ellos responsable por sí mismo de la enfermedad, pero en los que los factores ambientales asociados a la expresión de algunos de estos genes, va determinando el riesgo y severidad de la expresión clínica. El hecho de que unas se asocien a la expresión de un determinado gen, permite a su vez sub clasificarlas y diseñar tratamientos más específicos para cada subtipo, transformando muchas veces enfermedades malignas en procesos crónicos o permitiendo su curación, al diferenciar el tratamiento.

EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y LA CIRCUNSTANCIA DEL PACIENTE

Otros factores deben ser considerados en la relación médico paciente. El médico debe preocuparse además de realizar un detallado interrogatorio clínico y exploración física, por entender las circunstancias de cada paciente. Su situación personal y social, sus preocupaciones y preferencias, su nivel de información y su interés por conocer los pormenores de la enfermedad y las alternativas a su tratamiento. El médico posee una información basada en datos de múltiples trabajos o guías clínicas que le ayudan a tomar la mejor decisión basada en la evidencia. Esta información, sus alternativas debe saber transmitir las al paciente y permitirle escoger la mejor de las decisiones para él, para el paciente. Además es imposible poder completar un tratamiento adecuado sin aconsejar al paciente sobre las circunstancias ambientales que favorecen el desarrollo de la enfermedad. Es otra de las carencias de muchos de los informes clínicos donde se detallan listas interminables de fármacos y ningún consejo sobre pautas de vida, alimentación o higiene.

Cualquier decisión del médico por muy profundos fundamentos científicos que tenga debe ir acompañada de un juicio valorativo sobre las consecuencias de realizar un determinado tratamiento tras el diagnóstico. Si esto puede ser positivo o negativo para el paciente, o incluso si es posible realizarlo o no. Todas estas decisiones que vienen después tienen un componente ético. En qué circunstancias personales, familiares y sociales se encuentra el paciente y el medio donde desarrolla el médico su trabajo. El componente ético de las decisiones se toman en base a varios principios:

El **principio de Buen Samaritano**: Cualquier persona tiene obligación de ayudar a un paciente, y más sin duda un médico.

Principio de beneficencia: obligación ética de actuar en beneficio de otro.

Principio de no-maleficencia: Obligación de abstenerse de acciones que pueden causar daños.

Principio de justicia distributiva: En un servicio público todos tienen el mismo derecho a recibir los mismos cuidados, contando con que los recursos son limitados.

Principio de autonomía: El médico tiene la obligación de respetar la autonomía del paciente. Estos y otros principios, que son morales o éticos, impregnan toda la actuación del médico, incluso aunque este no los haga manifiestos o reflexione sobre los mismos en su práctica habitual. Están en los principios de todos los códigos que han dirigido la

práctica médica secularmente en nuestra cultura, significan que desde el punto de vista deontológico el fin no justifica los medios. Que las obligaciones con el paciente, significan respetar su autonomía y **evitar el paternalismo** en las decisiones médicas que en aras a entender que la decisión del médico es la mejor para el paciente suplanta la voluntad del mismo, preservar la vida, transmitirle la verdad, respetar su dignidad y mantener la confidencialidad.

LOS DISTINTOS DIAGNÓSTICOS

El **Diagnóstico Clínico** resume la enfermedad y su forma de presentación, por tanto debe ser lo suficientemente concreto como para facilitar su lectura y entendimiento, y lo suficientemente extenso como para que incluya toda la información que explica el proceso agudo y la enfermedad crónica si la hubiera.

Debe estructurarse sucesivamente en varios niveles diagnósticos. El primero el **diagnóstico genérico**, que indica a qué órgano o sistema pertenece la enfermedad que padece el paciente. Por ejemplo una cardiopatía. En segundo lugar se expresa el **Diagnóstico anatómico**, que localiza la parte del órgano que sufre daño anatómico: ¿Valvular, Coronario, Miocardiopatía, Trastorno del ritmo o la conducción cardíaca? Ese daño anatómico se acompaña de una lesión, o **diagnóstico lesional**, por ejemplo una insuficiencia o estenosis de tal o cual válvula o una oclusión aguda total o parcial de una arteria coronaria. El diagnóstico lesional conduce a un trastorno que obliga a establecer el **diagnóstico funcional**: ¿padece un edema agudo de pulmón?, ¿Es una insuficiencia valvular aguda? Presenta síntomas que deterioran su estado funcional en un grado establecido en las distintas guías clínicas?. Angina, disnea en grados I a IV. A veces el diagnóstico funcional es un **diagnóstico sindrómico**. El Edema Agudo de Pulmón con el que ingresó el paciente, sabemos a que se debía gracias al diagnóstico genérico, anatómico, lesional y funcional, pero en sí mismo, podría haberse debido a otra entidad. Por último se establece el **diagnóstico etiológico**. ¿Era por una cardiopatía reumática la lesión valvular? O se trata de una lesión degenerativa o es una secuela de una perforación por endocarditis. No es infrecuente, que un diagnóstico bien establecido, además del proceso clínico inicial o más importante, tenga otros **diagnósticos concurrentes** que deberán ser también reseñados, con el mismo orden

que hemos comentado en este apartado, porque muchas veces varias patologías producen el agravamiento del paciente.

Cuando el diagnóstico no se establece en el orden que se acaba de comentar, se realiza un diagnóstico incompleto en la mayoría de los casos, o se realiza solamente un **diagnóstico sintomático**, sin descender ni al síndrome o la enfermedad, **diagnóstico sindrómico**. O bien, se refleja lo que ha sido indicado en la prueba de imagen que se solicitó y orientó en diagnóstico. Diagnóstico ecográfico, o diagnóstico de TAC o gammagráfico. Son parte fundamental para la elaboración del diagnóstico clínico, pero no son el diagnóstico clínico, son el **diagnóstico por imagen**. Lo mismo podemos decir del **diagnóstico analítico**. Puede detectarse una hiperglucemia, pero el diagnóstico de diabetes exige otros requisitos. Muchas veces el diagnóstico puede completarse indicando una **explicación fisiopatológica** que permita entender el encaje de todas las piezas de un diagnóstico complejo.

Pongamos un ejemplo. Juicio Diagnóstico: Cardiopatía isquémica crónica. Necrosis antigua anterior e inferior con FE residual de 35% y actual del 25%. HTA regularmente controlada, que se inestabiliza con un tratamiento diurético, que induce hipotensión iatrogénica severa sostenida. Aumento de Frecuencia ventricular media. Inducción de bajo gasto con hipotonía muscular, mareo y trastorno de la perfusión miocárdica con elevación enzimática, sin clínica de angina, alteración ECC o ECO-CG agudas. Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. Insuficiencia renal aguda iatrogénica.

Se trataba de un paciente de 81 años que llevaba estable 10 años con su miocardiopatía isquémica residual tras el infarto. Al sufrir una caída al tropezar sufre un leve traumatismo en la mano. Veinticuatro horas más tarde su familiar que le ha tomado numerosas veces la tensión arterial (único aparato médico que conoce, aunque no sabe lo que es la tensión arterial) le lleva a urgencias en el medio rural donde al comprobar la tensión elevada (190/110), se le comienzan a administrar nuevos vasodilatadores y finalmente diuréticos de asa por vía endovenosa, cuando la tensión arterial al cabo de dos horas está en 140 de sistólica, se le envía a su domicilio con modificación del tratamiento. Al cabo de dos días el paciente ingresa chocado, con tensión sistólica de 80 mm Hg, y signos de daño hepático, renal y miocárdico, hipotonía muscular y mareo. Se consideró, tras reinstaurar el tratamiento que le ha mantenido 10 años asintomático y controlado explicar en el Juicio Clínico el mecanismo de descompensación iatrogénica que había desencadenado la exigencia de un familiar nervioso y una pauta terapéutica basada en un juicio clínico desacertado.

LA NECESIDAD DE LAS TÉCNICAS EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tan importante como realizar un interrogatorio y exploración adecuadas, es saber cuando solicitar las pruebas correctas y como interpretar las pruebas solicitadas en el contexto del paciente, con todo ello se elaborará el diagnóstico clínico.

LOS BUENOS MÉDICOS

Con todos estos elementos no se explica sin embargo porqué unos médicos son buenos diagnosticadores, buenos clínicos y otros no lo son tanto. Sin duda el conocimiento y la experiencia son dos elementos fundamentales para diferenciar unos niveles diagnosticadores de otros. La diferencia entre unos y otros radica en que **el médico que posee mejor juicio clínico toma las decisiones correctas y aplica los métodos correctos clínicos y complementarios**. Médicos que deberían tener una experiencia similar hacen diagnósticos bien distintos. Y eso tanto en los diagnósticos aparentemente fáciles que aparecen como complejos, como a la inversa, en casos complejos en los que se pueden encontrar explicaciones sencillas. Casi siempre, el buen diagnóstico clínico depende de la habilidad para escuchar y entender al paciente, de la experiencia y rigor al recoger los datos de la exploración, la capacidad de ordenar las pruebas correctas e interpretarlas correctamente. De la capacidad de aprender tanto de los aciertos como de los errores, de uno mismo y de los demás. Del conocimiento profundo de la patología y fisiopatología que maneja. No se puede diagnosticar lo que no se conoce, por eso la Medicina es una profesión exigente con el médico. Tiene que tener de forma permanente conocimientos actualizados, sólidos, adquiridos con el estudio, la lectura, la puesta al día en revistas y congresos, el conocimiento de las guías clínicas, y también si es posible creando el mismo el conocimiento, realizando investigación y tratando de transmitir sus conocimientos. Una importante forma de aprender es enseñando, por eso los grandes clínicos han sido grandes profesores y han desarrollado investigación. El esforzarse en ser crítico con los diagnósticos, tratar de explicarlos y escribirlos en correctos informes clínicos. Someterlos a la crítica en presentaciones en sesiones o en el intercambio del paciente al ser atendido por otros médicos. La experiencia es otro de los factores determinantes de un médico que diagnostica bien. No se puede improvisar. Los médicos que se apartan del paciente,

pierden la habilidad clínica de hacer buenos diagnósticos, les quedará la cultura, el conocimiento si se quiere enciclopédico, pero la habilidad clínica es otra cosa y estará perdida.

¿Existe el ojo clínico? Existen el conocimiento y la experiencia, cuanto más extensos y profundos más y mejor diagnosticará el médico. El diagnóstico no es una casualidad, algo que aparece como un luz, aparece tras un análisis exhaustivo de los pasos que llevamos comentando hasta aquí. Cuanto más rápido y con más acertadas técnicas más parece que es ojo clínico lo que como llevo dicho no es más que conocimiento y larga experiencia.

LA ENSEÑANZA DEL DIAGNÓSTICO

Es difícil enseñar a diagnosticar, pero en opinión de Hurst hay una serie de etapas que el médico entrenado y buen diagnosticador, buen clínico, puede enseñar al que se inicia. Normalmente el buen clínico sabe recoger con precisión y seguridad los datos clínicos del paciente, y esto cuando se dedica tiempo, se puede enseñar a los que empiezan. Por lo mismo el buen clínico sabe escoger la prueba precisa para confirmar o descartar el diagnóstico y conoce su valor predictivo y demás parámetros que aseguran su valor diagnóstico. Además conoce los criterios por los que se diagnostican las enfermedades que conoce y no tiene reparo en solicitar ayuda en las que no es experto. Esto también puede enseñarse. También será capaz de identificar todos los problemas que tiene el enfermo y tratará de ponerlos en relación, su estudio será más exhaustivo en el estudio clínico, y sabrá jerarquizar dependiendo de la situación clínica y general del paciente la necesidad de estudiar todos los procesos o el que pueda estar amenazando la vida. Para qué estudiar una artrosis cuando el paciente se está muriendo de un tromboembolismo pulmonar. Esto también puede ser enseñado. Este juicio clínico, es más que juicio, sentido común. Por otra parte, no siempre intentará la corrección completa de las lesiones del paciente. La valoración de los parámetros generales, edad y pronóstico global determinan sus propuestas de tratamiento. Pero por lo mismo, no es infrecuente que médicos con poca experiencia duden de los resultados de determinados tratamientos cuando se trata de pacientes que aunque de edad avanzada pueden tener un buen resultado con determinados tratamientos. En muchos de estos casos, se interrumpen evoluciones desfavorables mejorando la clínica de los pacientes, y hasta mejorando el

pronóstico frente a la cohorte de edad a la que pertenecen. Otras veces no es la poca experiencia la que limita el acceso a mejores diagnósticos y tratamientos. La práctica de la medicina en equipo se convierte muchas veces en la dictadura de los más vociferantes. Los enfermos pueden ver limitado su tratamiento por decisiones “democráticas” que muchas veces no se ajustan a los parámetros de la medicina basada en la evidencia. En ocasiones se habla más de impresiones que de resultados objetivos. El hecho de la medicina en equipo lleva a proteger los resultados en decisiones más cómodas para los médicos y menos resolutivas para los pacientes cuando no hay unos criterios claramente objetivos. El buen clínico, el buen médico, es el que menos veces se encuentra en dificultades ante la presión de un determinado paciente o su entorno. Impone con tranquilidad su criterio, sabe exponerlo y respeta la decisión informada del paciente o su familia.

LA FORMACIÓN EN MEDICINA CLÍNICA

En la medicina clínica, los médicos en formación tienen la oportunidad de conocer la forma de realizar medicina de muchos médicos experimentados, aprenderán de ellos la forma de realizarla, y como en cualquier otro orden de la vida, deberían quedarse con lo mejor y rechazar lo que encuentren rechazable. Ellos serán como quieran ser, individuales, no se parecerán a ninguno de los médicos con los que se hayan formado, pero de todos habrán podido aprender en sentido positivo o negativo. Es la enseñanza y aprendizaje de los valores que tienen los médicos experimentados y buenos clínicos lo que les conducirá a adquirir los hábitos de estudio, información permanente y dedicación vocacional al paciente lo que les irá transformando en buenos médicos. Y esto se enseña.

Uno de los grandes problemas, es que la enseñanza, sobre todo la práctica, la que permite ir ayudando a aprender a pensar, a adquirir el razonamiento clínico, el rigor y el orden en la recogida de los síntomas, signos y pruebas complementarias, se deja en manos de los médicos menos expertos. Parece un desdoro para los médicos de más categoría profesional. Se apartan muchos de ellos de esta parte de la docencia, que es la que más modula a los futuros médicos. ¿Falta de tiempo?, ¿falta de voluntad o ganas? El compromiso para realizar este tipo de enseñanza tiene también mucho que ver con el tipo de medicina que estamos obligados a ejercer, hoy más socializada, y donde el aspecto universitario y docente de los Hospitales así llamados no deja de ser una quimera en la mayoría de las

ocasiones. No se ha solucionado el problema de la integración de la obligaciones y derechos entre ambas instituciones, Universidad y los Servicios de Salud propietarios y sostenedores de los hospitales. Sin embargo los médicos tenemos una serie de obligaciones éticas, que están en la esencia tradicional de nuestra profesión, como lo indican los distintos códigos de conducta, como el Juramento Hipocrático en el que los médicos se comprometían a “comunicar las enseñanzas secretas y demás doctrina a mis hijos, y a los hijos de mi maestro y a todos los alumnos comprometidos y que han prestado juramento según costumbre, pero a nadie más”. Por otra parte en el actual sistema sanitario los médicos jóvenes de plantilla de un hospital difícilmente aceptan la jerarquía de conocimiento de los médicos de más experiencia o conocimiento. Han sido contratados como médicos de plantilla y han alcanzado la madurez que no precisa ayuda, control ni jerarquía de la experiencia. A estos médicos jóvenes conviene recordarles el juramento del gran judío cordobés Maimónides: “Cuando médicos más inteligentes y sabios quieran aconsejarme, perfeccionarme y enseñarme, haz que mi espíritu les agradezca y obedezca”, ...

Otro factor que señalaba el Dr. Ignacio Chávez era que “al trabajo en exceso y falta de tiempo, suele agregarse en el hospital un factor más para deshumanizar su actuación. La falta de interés del médico en el trabajo mismo, al no procurarle iguales satisfacciones que la práctica privada. Este factor no está presente en quienes alimentan preocupaciones académicas, afán de superarse, de producir o de enseñar. Para ellos, al contrario, el trabajo de hospital suele ser fuente de hondas satisfacciones. En cambio los otros, los que lo toman como un mero empleo, éstos caen pronto en la rutina y de allí en la monotonía. Al agotarse el deseo de prestar un servicio cada día mejor, el médico se convierte en burócrata apático y sumiso”.

La mala práctica conduce a error. Los errores más frecuentes, por lo que son más demandados los médicos, dependen principalmente del escaso rigor en la recogida tanto de los datos de interrogatorio como de la exploración física. En casos de daño al paciente, este o la familia acaba conociendo la falta de concreción con que se recogieron sus datos y cuando estos son claramente deficientes, el médico acaba estando en una situación profesional comprometida. Otros de los errores están en no completar el diagnóstico del paciente. Se diagnostica lo que parece más obvio, pero se deja sin diagnosticar las enfermedades intercurrentes, incluso del mismo órgano o sistema responsable de gran parte de las manifestaciones clínicas del paciente, y muchas veces de la falta de respuesta al tratamiento propuesto para un diagnóstico parcial.

Para evitar los errores hay que enseñar a razonar y por más abstracto que parezca debemos tener un método que promueva habilidades en los alumnos, en los residentes.

Por más que se insista en este tema, el aprendizaje debe estar tutelado desde el principio, y es la esencia de los profesores clínicos. Sin ellos no existiría la medicina. Se puede hacer ciencia, publicar magníficos trabajos, se pueden desarrollar maravillosas técnicas, si el paciente no tiene cerca un médico que le sepa interrogar, extraer todos los signos normales o patológicos con una exploración sistemática, y sepa qué pruebas y para qué las solicita, sin ello, digo, no existiría la Medicina. Sin una clínica que aplique los conocimientos básicos, de fisiología, farmacología o técnicas, no existiría ni se justificaría el avance de la Medicina.

BIBLIOGRAFÍA

- GREGORIO MARAÑÓN. La Medicina y los Médicos. Espasa Calpe SA. Madrid 1962.
- BOWEN JL. Educational Strategies to Promote Clinical Diagnostic Reasoning. *N Engl J Med* 2006;355:2217-25.
- CHAVEZ I. Grandeza y miseria de la especialización médica. Aspiración a un nuevo humanismo. En: Humanismo Médico, educación y cultura. Conferencias y discursos. Tomo I. Edit. Edit Colegio Nacional. México 1978. pp 26-38).
- GODOY A. Toma de decisiones y Juicio Clínico. Una aproximación psicológica. Edic. Pirámide SA. Madrid 1996.
- HURST W. Medicina Interna. 1. El aprendizaje de la Medicina. En Tratado para la práctica Médica. Edit. Médica Panamericana. Madrid 1984.
- ROZMAN C. La vocación de médico. Discurso de toma de posesión como Académico de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina del Instituto de España. Madrid 2010.
- WULFF HR, GOTZSCHE PC. Rational Diagnosis and Treatment. Evidence-Based Clinical Decision-Making. Blackwell Science Ltd Londo WC1N 2BL. 1976, 1981, 2000.

INTERVENCIÓN

Prof. Díaz-Rubio García

En primer lugar mi felicitación por su magnífica exposición y por traer a la Academia un tema tan interesante. Realmente, a mi juicio, todo lo que sea llevarnos a una reflexión sobre la importancia del médico en la observación del paciente y la enfermedad en un momento en que el desarrollo

de la tecnología parece que lo puede todo, es sumamente atractivo. De todos los planteamientos que ha hecho quisiera resaltar el que ha realizado al comienzo de su intervención relativo a la necesidad de que el médico conozca bien las patologías que le incumben. Estoy totalmente de acuerdo en esto. En este sentido quiero expresar que en la actualidad no se conoce en profundidad la enfermedad como se hacía antaño. Hoy en los sistemas formativos no se exige el conocimiento teórico del cuerpo de la doctrina y ello hace que solo se maneje lo aprendido en la práctica lo cual lleva a veces a no reconocer determinadas situaciones clínicas. Creo que se trata de un tema serio que debe ser abordado convenientemente.

Mi pregunta es si el planteamiento que hace hoy en esta Academia es simplemente una reflexión personal que quiere compartirla con los académicos, o lo por el contrario lo proyecta como una denuncia relacionada con la formación de los médicos.

CONTESTACIÓN

Al Prof. Díaz-Rubio García

Muchas gracias Prof. Díaz-Rubio. Efectivamente como usted señala, se trata de una reflexión personal que conlleva una crítica al sistema de enseñanza y práctica de la Medicina actual, que como muy bien usted mismo resume, se olvida de la observación del paciente y de la profundización en el conocimiento de la enfermedad. Todo deben resolverlo las técnicas. Su diagnóstico es el diagnóstico. Al olvidarse de la clínica, de la exploración, aparece el hallazgo de la técnica y transforma el diagnóstico de la técnica en diagnóstico clínico.

Cualquier técnica detecta enfermedades prevalentes que pueden estar asintomáticas y concurren con la patología que ha podido llevar al paciente a consultar. Se trata el trastorno que diagnostica la técnica y el mal curso subsiguiente de la enfermedad, o sencillamente, el cambio de médico, hace cambiar el diagnóstico, el tratamiento y afortunadamente muchas veces el pronóstico. No hay buen tratamiento para un diagnóstico equivocado.

LA RIÑA DE GALLOS COMO LUDOPATÍA ADICTIVA

THE COCKFIGHT AS ADDICTIVE GAMBLING

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS ROJAS MALPICA

Académico Correspondiente Extranjero

Resumen

Hay registros sobre la riña de gallos que se remontan hasta 3000 años antes de Cristo, se sabe que Cleopatra fue gran aficionada a esa distracción, San Agustín se expresó en términos elogiosos sobre el gallo de pelea, y se dice que Hernán Cortez desembarcó con sus gallos cuando arribó a las costas mexicanas. A pesar de su gran importancia simbólica y psicopatológica, la riña de gallos ha permanecido fuera de la mirada psiquiátrica. Es ahora cuando comienzan a reconocerse las adicciones sociales o adicciones sin droga, y se le presta atención al problema de la ludopatía adictiva. La motivación inicial para el presente trabajo partió de un paciente que consultó por esa problemática. El propósito de esta comunicación es explorar el mundo vivencial del paciente a través del método fenomenológico y la analítica existencial. Fue necesaria la observación en el campo para conocer la dinámica y la atmósfera psicosocial de la gallera. Por lo tanto, la descripción exige una mixtura de registro idiográfico y hermenéutica simbólica, con un relato a medio camino entre la narración literaria y la observación científica, en un texto organizado en secuencias lineales, aunque cada secuencia pueda contener oscilaciones temporales. También se correlacionan los datos de la observación empírica con los hallazgos científicos de la investigación clínica y de las neurociencias, así como con un postulado nuestro que sostiene que en la enfermedad mental hay una pérdida de libertad y complejidad, que se acompaña de un enclavamiento en un comportamiento altamente predecible que una vez desencadenado da muy pocas posibilidades de modificación, al que en otros trabajos, hemos denominado enfermedad mental como ananké. De la misma manera, se evidencian los componentes simbólicos y antropológicos que mantienen en la historia y en la vida personal, el comportamiento adictivo del gallero.

Abstract

There are records of the cockfight that date back to 3000 BC, Cleopatra was known to be very fond of that distraction. Saint Augustine was ex-

pressed in glowing terms about the cock, and is said Hernan Cortez landed with his roosters when he arrived on Mexican shores. Despite its symbolic importance and psychopathology, the cockfight has remained outside the psychiatric gaze. It is now being recognized social addictions or without drug addiction, and attention is paid to the problem of addictive gambling. The initial motivation for this work came from a patient who consulted for this problem. The purpose of this paper is to explore the experiential world of the patient through the phenomenological and existential analysis. It took the field observation to determine the psychosocial dynamics and atmosphere of the cockpit. Therefore, the description requires a mixture of idiographic and symbolic hermeneutics record, with a story halfway between literary narrative and scientific observation, in a text organized in linear sequences, but each sequence may contain temporal oscillations. Also correlate data from empirical observation with scientific findings of clinical research and neuroscience, as well as a postulate our holding that mental illness is a loss of freedom and complexity, which is accompanied by an interlocking highly predictable behavior triggered once it leaves little scope for change, which in other studies, we call mental illness as Ananke. Similarly, evidence is symbolic and anthropological components that keep the history and personal life, gallero addictive behavior.

INTRODUCCIÓN

Las adicciones no son fenómenos ahistóricos. Aparecen y se expanden en determinados momentos sociales que las promueven. Son expresiones de malestar que la cultura de cada momento va acomodando en su contexto. La gran expansión del consumo de drogas en los años sesenta del siglo pasado se inscribía en un profundo rechazo al sistema y sus valores, enormes ansias de libertad, cuestionamiento mundial a la guerra de Vietnam y el surgimiento de la contracultura hippie. Sexo libre y fuga de la realidad a través del viaje psicodélico fueron característicos de esos momentos. Después vinieron la cultura consumista y la adicción a las compras, hoy se habla de las ciberadicciones en sus más diversas versiones¹. Pero además, la enfermedad se expresa no solo por signos, sino también por síntomas que portan una importante carga simbólica². ¿Qué se puede decir de la adicción a las riñas de gallos...con una historia que se remonta a tiempos bíblicos? Comencemos por afirmar que tiene tanto de antiguo, como contemporáneo, pero especialmente dejemos de una vez suscrita, su enorme importancia simbólica.

La historia de las peleas de gallos parece remontarse muy lejos en la historia de la humanidad. Tres mil años antes de Cristo, hebreos y fenicios consideraban un arte la crianza de estos gallos. La hermosa Cleo-

patra fue una apasionada criadora de gallos. Se dice que Hernán Cortéz bajó de su nave con algunos gallos a cuestas, de manera que la presencia del gallo de pelea en América se remonta al mismo tiempo de la llegada de las carabelas ibéricas³. Sigue siendo enigmática la sentencia y petición de Sócrates poco antes de morir “Critón, le debemos un gallo al Asclepiades. Paga mi deuda y no la olvides”.

Dice Ramírez: *“Hasta San Agustín escribió sobre las peleas de gallos, algo que parecerá inaudito; pero prueba que, además de la literatura, los gallos tienen que ver con la filosofía, y con la teología. Hallamos el texto en su tratado De Ordine, en el que el más docto de los doctores de la Iglesia explica el orden del universo regido por Dios, un orden no ajeno a la ferocidad con que los gallos se traban en combate para defender sus vidas”*. He aquí el texto: *“Vimos gallos de pelea preparándose para el combate...las cabezas dispuestas para la batalla, las crestas levantadas, sus ataques certeros, los hábiles quites; pura acción animal sin mente, y sin embargo, qué hábil en cada movimiento; porque una mente superior obra en ellos, ordenándolo todo. Al final, el derecho del vencedor: el canto de victoria, un cuerpo tenso por el orgullo del poder. Y el rito de la derrota: las alas caídas, la estampa disminuida; todo coincidiendo de manera extraña, y por su armonía con el orden natural de las cosas, bello...”*⁴

En los llanos de Venezuela se oye cantar a los gallos en todos los solares. No todos son de pelea, pero galleras hay en muchas partes. También las hay en la periferia de algunas ciudades. Pero en general se habla poco del tema. Hay un texto escrito sobre la historia de las peleas de gallo en Venezuela⁵, pero no recordamos un reportaje de prensa escrita ni televisada dedicado a explorar ese mundo, a pesar de su inmensa riqueza antropológica y de lo que puede revelar sobre costumbres sumergidas en la historia, la tradición social, y a menudo, excelentemente descritas en la literatura⁶.

Doña Bárbara, la novela magistral de Rómulo Gallegos, contiene la mejor penetración sobre la antropología del llanero de la narrativa venezolana. El héroe de la novela, Santos Luzardo, pertenece a un linaje de llaneros genuinos. Tres generaciones atrás tiene a Evaristo Luzardo, el cunavichero. Su madre se marcha con Santos a Caracas con la intención de interrumpir la cadena de rencores y homicidios que veía venir, luego de que su marido, José Luzardo ultimara a su hijo Félix. Ese filicidio, fue precedido de un intento de parricidio durante una discusión por la guerra entre España y los Estados Unidos a finales del Siglo XIX, en la que ambos toman partido por bandos contrarios:

—“Se necesita ser muy estúpido para creer que puedan ganárnosla los salchicheros de Chicago.

Lívido y tartamudo de ira, Félix se encaró:

—*Puede que los españoles triunfen; pero lo que no tolero es que usted me insulte sin necesidad. Don José lo miró de arriba a bajo con una mirada despreciativa y soltó una risotada. Acabó de perder la cabeza el hijo y tiró violentamente del revolver que llevaba al cinto. El padre cortó en seco su carcajada y sin que se le alterara la voz, sin moverse en el asiento, pero con una fiera expresión, dijo pausadamente;*

—*¡Tira! Pero no me peles, porque te clavo en la pared de un lanzazo”*⁷.

Esta escena fue presenciada por Santos a los catorce años de edad. El filicidio ocurre posteriormente, **durante una pelea de gallos**. A partir de allí, Don José Luzardo decide encerrarse en la habitación del primer al-tercado, hasta que le llegue la muerte mirando fijamente la lanza filicida que ha enterrado en el muro. “Aquí te traen a Félix, acabo de matarlo”, le dice al llegar Don José a su mujer, para entregarle el cadáver que trae a lomos de un caballo. Con ello, el problema edípico queda planteado en el núcleo mismo de la novela, pero también el valor simbólico del gallo de pelea.

En el cuento “Como Dios”, de Antonio Márquez Salas, el personaje Alceo Jico estrangula al gallo apenas comienza a dar sus primeros clarinazos para anunciar el nuevo día, porque no soporta más la vida después de la muerte de su hijo Autilo⁸. El tema del gallo también tiene una función nuclear en “El coronel no tiene quien le escriba”, de García Márquez, y en “El gallo dorado”, de Juan Rulfo, de donde extraemos los siguientes fragmentos:

“(…) los premios son como el azar. Están girando siempre en la rueda de la vida; a algunos les toca, a otros, no. Y en esa rueda uno siempre en el centro, y alrededor suyo están girando la vida, la muerte, la salud, la enfermedad, el azar, el infortunio y la felicidad, que alternativamente se acercan a uno. Pero lo único inexorable de esta especie de serpiente que se muerde la cola es la vida y la muerte... (pag 22)”

“El gallo blanco resultó cocolote. Aceptó pelear al ser careado, pero ya suelto en la raya se replegó ante las primeras embestidas del dorado a uno de los rincones. Y allí se estuvo, agachada la cabeza y las alas mustias como si estuviera enfermo. Así todo, el dorado fue hasta donde estaba el gallo

blanco a buscarle pelea, la golilla engrifada y las cañas pisando macizo a cada paso que daba alrededor del correlón. El cocolote se replegó aún más sobre la valla reflejando cobardía, y más que nada, intenciones de huir. Pero al verse cercado por el de Chihuahua dio un salto tratando de salvarse de las acometidas del dorado y fue a caer sobre el espinazo tornasol de su enemigo. Aleteó con fuerza para sostener el equilibrio y al fin logró, al querer desprenderse de la trabazón en que había caído, romper con la filosa navaja de su espolón un ala del dorado.

El fino gallo de Chihuahua, cojitranco, atacó sin misericordia al alza pelos, que se retiraba a su rincón en cada acometida, pero hacía uso de su medio vuelo al sentirse cercado. Así una y otra vez, hasta que, no pudiendo resistir el desangre de su herida, el dorado clavó el pico, echándose sobre el piso del palenque sin que el blanco hiciera el más mínimo intento de atacarlo.

De este modo, aquel animal cobarde ganó la pelea, y así fue proclamado por Dionisio Pinzón cuando gritó:

-¡Se hizo chica la pelea! ¡Pierde la grande!—y enseguida añadió: ¡Aaaa-bran las puertas!’’⁹...

Pero el gallero Dionisio Pinzón era supersticioso. Estaba convencido que mientras tuviera a su lado a la Caponera, la cantante de ferias que lo acompañó hasta el final de su vida como mujer y amuleto, jamás iba a perder una apuesta. Hizo dinero y adquirió propiedades gracias a esa buena suerte. Una noche de cartas, comenzó a perder sistemáticamente con otro apostador, pero no podía creerlo, hasta que lo perdió todo. Fue a buscar a La Caponera y la encontró muerta. Se quitó la vida de un disparo en la cabeza. Antes, sacó las urnas donde pidió ser enterrado con su mujer. Era lo único que le pertenecía, pues no las había apostado.

LOS HECHOS Y LA CLÍNICA

La motivación para realizar el presente trabajo, se inicia con la asistencia a consulta de un paciente de 40 años de edad, AP, que acude acompañado de su esposa, una mujer de 35 años, ingeniero agrónomo, a quien AP no le ha permitido ejercer la profesión. El paciente nació en Colombia y su padre lo instruyó en la crianza y cuidado de los gallos de pelea desde los doce años de edad. Llegó a Venezuela a los 20 años y comenzó a trabajar en una empresa de alimentos para animales, cuyo dueño, también

fanático de las riñas de gallos, mantiene una gallera en terrenos de su empresa. En toda su vida, AP no ha trabajado en otra cosa, tiene un prestigio muy bien ganado como uno de los mejores galleros de Venezuela. A menudo lo consultan otros aficionados antes de comprar gallos en otros países, pues el costo de un ejemplar puede estar entre ocho y diez mil euros en España y hay que ser un verdadero experto para no equivocarse en la compra. Algunos de los gallos pueden morir en el viaje, lo cual incrementa el riesgo de la inversión. Si alguno de los descendientes resulta correlón o cobarde, es sacrificado junto con sus hermanos. La esposa de AP le exige ir a consulta porque está muy celoso y violento, además de beber alcohol, a menudo hasta la embriaguez. Ha golpeado a otros aficionados por perjudicarlo en su prestigio y dignidad: *“no soy tramposo ni vendo gallos correlones, no acepto que hablen mal detrás de mí”*. Está consciente que debe cambiar su conducta y reconoce haber caído en excesos. Sobre todo, quiere mejorar su relación conyugal.

Alonso-Fernández, ha caracterizado el síndrome adictivo social a través de los siguientes rasgos nucleares: “a) Organización existencial centrada en una apetencia incontrolable del objeto adictivo, b) Conducta posesiva del objeto mediante un acto impulsional, o sea, realización de una pulsión con un antes y un después, c) Recompensa positiva vivida como una autorealización, y negativa, en forma de relajación, acompañadas de un refuerzo dopaminérgico, d) Repetición de la conducta impulsional con intervalos no demasiado largos, y e) Efectos negativos sobre el individuo y su entorno sociofamiliar”. El mismo autor propone una matriz adictiva con registros fisiológicos, fenomenológicos y psicodinámicos, de la mayor importancia¹⁰.

El juego patológico aparece descrito por primera vez en el DSM III como categoría nosográfica. Los esfuerzos por caracterizar la personalidad del jugador patológico han dado resultados contradictorios, posiblemente porque no hay una personalidad homogénea, sino varios rasgos que se presentan en diversos subtipos de jugadores¹¹. Es a partir del DSM III de la APA que se reconoce el juego patológico como entidad clínica, por eso hoy, tanto el DSM IV de la APA, como la CIE-10 de la OMS, presentan criterios clínicos para su diagnóstico¹². También se acepta una situación de solapamiento y comorbilidad del juego patológico con los Trastornos de Control de los Impulsos, Trastornos de Personalidad, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Trastorno de Déficit de Atención, Trastorno Obsesivo Compulsivo y Abuso de alcohol y otras sustancias¹³. Entre los instrumentos para afinar el diagnóstico se mencionan Temperament and

Character Inventory-Revised (TCI-R), con una versión al español, que explora diversas formas de impulsividad; The Wisconsin Card Sorting Test (WCST), considerado un test neurocognitivo muy sensible a la disfunción del lóbulo frontal; El Trail Making Test, partes A y B (TMT), que es una prueba fácil de administrar, de seguimiento visual y conceptual que implica velocidad visomotora y conceptual, así como la atención y la capacidad de alternar entre categorías cognitivas (set-shifting). El Iowa Gambling Task (IGT), versiones ABCD y EFGH, es una prueba de probada sensibilidad para la medición informatizada de la recompensa y el castigo, tanto inmediatos como diferidos, lo cual es muy importante en la estructura psicológica del jugador patológico. Parece ser que los pacientes con lesiones de región prefrontal ventromedial dan un mal desempeño en ambas versiones¹⁴. Algunos rasgos, como la impulsividad y la búsqueda y permanencia en sistemas de ayuda han sido utilizados como indicadores pronósticos¹⁵.

El gallo es símbolo de vida y muerte, de esperanza que se abre con el amanecer del día y de pasión rabiosa que quiere ver la sangre del adversario extraída a punta de pico y espuela. En el círculo del combate, la batalla es a muerte, allí ocurre una transmutación del hombre en gallo, y del gallo en hombre. Gallo/hombre y hombre/gallo que va y retorna en juego de espejos del ruedo a la grada, desde que la ira se va apoderando de uno y otro, dejando atrás el razonamiento y los sentimientos suaves, para dar paso al derroche de energía y rabia característicos del energúmeno en que se va transformando el apostador. Con cada espuelazo se incrementa la tensión que debe terminar con la vida del más débil. Decía Neruda: "*Sus patas enfundadas/ en botas amarillas/ dejaban brillar los espolones/desafiantes/ y arriba/ la soberbia cabeza/ coronada de sangre/ mantenía toda aquella apostura: la estatua del orgullo*"¹⁶. En el combate, ocurre una suerte de crisis entrópica, por la que la pasión de la apuesta se apropia de todos los recursos personales del gallero, hasta producirle un estrechamiento del campo de conciencia con pérdida significativa de la capacidad de control y autocrítica. En la medida en que se desarrolla el combate, se incrementan las apuestas y también las expresiones violentas, que pueden llegar al reto y la agresión física. Todo ello acontece en medio de los vapores del alcohol. Años atrás, muchos apostadores llevaban un arma en la cintura, entre ellos podía contarse alguna mujer...y las pasiones crecen con cada picotazo. La terminología psicopatológica puede resultar insuficiente. He aquí un verso de Igor Barreto donde se observa la atmósfera feroz que acompaña la vida del gallero: "*Allí quedó*

Antonio José Orasmas/ vestido de caqui, de pie/ bajo el madroño/ con fusil y charreteras de cincuenta balas/ y un cuchillo cache de venado/ y su sombrero/ de pluma colombiana de gavilán/ colocada en la cinta de la copa/ Y en la barranca más cercana/ los pasajeros de un vapor/ que extendían sus manos a la orilla/ para tomar algunos frutos/ se quedaron inmóviles/ suspendidos en una calina entumecida”¹⁷.

Cuando su gallo pierde, lo asalta la misma pesadilla que lo aturde desde niño. Su padre con cabeza de gallo, le pide ¡Sálvame...sálvame! mientras un águila enorme le destruye los ojos a picotazos y se lleva por los aires la cabeza entre sus garras, quedando el muerto decapitado en una arena olorosa a sangre caliente y espuelas de gallo...esa águila tiene los mismos ojos diabólicos del chupahuesos que se paraba a graznar en el techo cuando se murió de muermo su hermano Ramón... Se despierta sudoroso, temblando y asfíctico, pidiéndole a su esposa que le sobe el dolor en la espalda y lo acurruque entre sus brazos. Después pasa varios días con el estómago revuelto y el olfato impregnado por el olor nauseabundo del pico de los gallos. No querrá comer ni acercarse a la gallera por un tiempo. Lo atormenta la imagen de su gallo indefenso con los ojos aterrados esperando la muerte, así como el canto victorioso del vencedor y la sonrisa de Tomás escupiendo chimó entre los colmillos. Pero siempre vuelve... Tomará su revancha, y entre el alcohol y el aroma de las mazorcas de maíz le ayudarán a aliviar tan malos recuerdos. Esta vez voy con el giro...tiene cebo en las espuelas...el pico le hiede a aguardiente, tiene como rabia en los ojos...su padre fue un campeón que se murió de viejo...y con este no pierdo...tengo esa sensación de que voy a ganar... nunca me falla.

La cultura de la riña de gallos puede contribuir a la conformación de un tipo de “hombre macho” que se refuerza y nutre en cada lance. De alguna manera colabora en la constitución y afirmación de un self que porta unos valores y estereotipos comportamentales que son muy estimados y valorados como expresión de virilidad en ciertos círculos sociales. De allí la fabulosa expansión del yo que vive el ganador de la riña, exacerbada por el prestigio y admiración de sus pares, que resulta incrementada con los efluvios étlicos, y que socialmente, se articula con una estructura simbólica de poder. Todo ello coincide con un correlato neurofisiológico donde se incrementa la actividad dopaminérgica en los circuitos del placer y la recompensa, centrados en el núcleo accumbens y el circuito amigdalino. Rabia, pasión y exaltación del yo se configuran en un lugar de goce colocado *más allá del principio del placer* del que hablaba Freud¹⁸.

El neurofisiólogo francés, Jean-Pierre Changeux¹⁹, no ignora los debates de la filosofía alrededor de la conciencia, el sujeto y la misma epistemología del saber. Recuerda que Kant reflexionó sobre el Yo y sus atributos, mientras que Lamarck hablaba de una especie de sentimiento interior común al hombre y los animales. Para Changeux, el cerebro y sus redes neuronales funcionan como un sistema auto-organizado, abierto y motivado, capaz de activarse por sí mismo. Esa relativa autonomía, funciona en un arreglo termodinámico con el exterior, que recuerda el comportamiento de las estructuras disipativas de Prigogine. El autor propone que la conciencia daría acceso al presente, el pasado y el futuro mediante procesos cognitivos de simulación y supervisión. En el medio, se encuentran las representaciones globales previas, que se activan en cada situación que lo demande, pero no de manera automática, sino que el conocimiento es adquirido indirectamente, es decir, seleccionado de las representaciones previas o esquemas preliminares ya existentes en el cerebro. Es posible que una instrumentación neuronal de la autonomía de la conciencia no sea tan descabellada como parece. En íntima relación con la afirmación anterior, está el tema de los qualia, es decir, los estados subjetivos peculiares de cada persona. El investigador mexicano J.L. Díaz, en su esfuerzo por superponer la arquitectura cognitiva con la cerebral, propone que las coaliciones neuronales responsables de los procesos conscientes, ocurren como en las Redes de Petri, donde los sucesos ocurren en asociación estocástica en diversos ritmos de iteración temporal y con distintas expresiones cualitativas en el dominio espacio-temporal. Lo estocástico logra generar propiedades emergentes a través de procesos hipercomplejos, multidimensionales, imposibles de reproducir en un ordenador, que viajan a través del cerebro coordinando múltiples mecanismos de procesamiento de la información, sin los cuales sería imposible la conciencia ni el comportamiento organizado^{20, 21}. Gerald Edelman tiene zonas conceptuales comunes con los autores ya citados. El reconocimiento del Yo, la concepción compleja de la conciencia y los fenómenos estocásticos que la subyacen están presentes en su Teoría Seleccional de Grupos Neuronales, que viene desarrollando desde 1978. En su abordaje, las características de la experiencia consciente son la integración, privacidad, coherencia, diferenciación (complejidad), informatividad (reducción de la incertidumbre), posibilidades de aprendizaje y respuestas rápidas²². La abundante producción de las neurociencias apunta a la ratificación del sujeto, la peculiaridad de su vida mental y su conciencia. La complejidad, diversidad y los procesos estocásticos de los

eventos cerebrales y extracerebrales que conducen a la conciencia resultan confirmados por los autores anteriormente citados. Es lo estocástico lo que da plasticidad y frescura al comportamiento saludable. Parece legítimo estudiar la salud y la enfermedad mental a la luz de una teoría de la libertad como lo ha hecho Alonso-Fernández²³ y como lo propuso Henry Ey en su momento. En la intimidad biológica se da un tenso balance entre lo estocástico y lo anancástico (Aquí entendemos lo anancástico, no como convencionalmente se entiende en psicopatología, es decir, como obsesión, sino en su sentido griego original, es decir, aquello que irremediablemente ocurre por forzosa necesidad de la physis, como las cuatro estaciones en las zonas templadas del mundo, o algunas regularidades biológicas necesarias para la vida)²⁴. El caos es parte importante de la salud mental, como la mineralización y altísima predictibilidad del comportamiento, lo son de la enfermedad mental.

Mientras tanto, el proceso por el cual el apostador adicto es tomado por ese impulso gigantesco que lo lleva irremediablemente a la gallera, parece estar gobernado desde un lugar de funcionamiento anacrónico de la physis. La alteración en la inhibición de la respuesta y la atribución emergente (The Impaired Response Inhibition and Salience Attribution, I-RISA) en el modelo de Goldstein y Volkow²⁵ define la fármaco-dependencia como un proceso cognitivo y emocional asociado a un doble proceso de sobrevaloración de las recompensas de la droga y la subvaloración de los reforzadores naturales, debida a disregulación límbica, junto con déficits inhibitorios por deterioro prefrontal (deficiente inhibición de la respuesta). En consecuencia, el uso compulsivo de la droga resultaría de procesos reflexivos mal desarrollados que requieren de la integridad de la región prefrontal del cortex indispensables para la función ejecutiva, tomadas por un proceso rápido de impulso motivacional, que parte de la amígdala, entre otras regiones²⁶. En nuestro caso, aunque no se trata de la adicción a una determinada sustancia, sí hay una dependencia con un objeto adictivo, que igualmente anula la posibilidad del control que permite evaluar y reconducir el comportamiento del sujeto en la situación del juego patológico. Schmaal y cols, estudiando con técnicas de Resonancia Magnética por Espectroscopía (H MRS) y Resonancia Magnética Funcional en reposo (Resting state functional MRI (rs-fMRI) han encontrado diferencias interesantes entre los sujetos con bajo control de los impulsos y baja capacidad para diferir las recompensas, con un grupo testigo. Los resultados mostraron que la incapacidad de diferir las recompensas se asoció tanto con las concentraciones altas de glutamato

como con la conectividad de la región dorsal del cortex cingulado central (en estado de reposo funcional) con la zona del cerebro medio, incluyendo el área tegmental ventral y la sustancia negra, todo lo cual facilita el paso del momento conativo del impulso, a su conversión en conducta externalizada²⁷. Mientras tanto, el cortex prefrontal guarda silencio y el proceso regulador de la metacognición se hace imposible.

CONCLUSIONES

El cerebro no trabaja aislado. Es un órgano incompleto que necesita ingresos propioceptivos para mantener la marcha, la postura y el equilibrio, viscerosceptivos para hacer funcionar la inmensa complejidad de órganos y sistemas, así como la información sensorial que llega por la vía de los sentidos lo ubica en relación con el exterior. Son señales y algunas veces signos, indispensables para el funcionamiento orgánico. Pero el lenguaje humano requiere además de símbolos capaces de activar múltiples sistemas de significación y generar conductas muy complejas. Bartra ha denominado esa corriente de significación como *exocerebro* porque cumple y complementa funciones similares al cerebro en el orden simbólico, indispensables para el proceso de conciencia y de noesis²⁸. Dice Beuchot: *“Los símbolos recogen afecto, emotividad, rasgos del inconsciente, de la libido y hasta arquetipos humanos muy básicos, así como significados religiosos... Es el signo más rico de significado, más cargado de contenido, que se interpreta y no se agota su significado...es bifronte...tiene una cara natural y otra cultural...uno de sus modos es el mito...requiere de una hermenéutica especial, simbólica y analógica, para estudiar su contenido”*²⁹. En el caso que estudiamos, el símbolo del gallo organiza su estructura existencial y le convoca los mecanismos neurobiológicos de la adicción.

Los teóricos que estudian las relaciones entre caos y salud proponen, al contrario de lo que se ha venido pensando hasta ahora, que la salud tiene un alto ingrediente de incertidumbre, de la misma manera que una ausencia de variabilidad y caos fisiológico y comportamental conduce a una mineralización de las posibilidades de existir, tal y como ocurre en la mayoría de los trastornos mentales. En la adicción al juego de gallos observamos una profunda reducción de la riqueza existencial y de la complejidad comportamental, con emergencias estereotipadas altamente predecibles, que en conjunto, configuran lo que en otros trabajos hemos denominado la *enfermedad mental como ananké*³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 PÉREZ DEL RÍO, Fernando. Las adicciones sin sustancia en estos últimos 40 años. *Norte de Salud Mental*: 2011; IX (40): 47-56.
- 2 DESVIAT, Manuel. Síntoma, signo e imaginario social. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*: 2010; XXX (105): 125-133.
- 3 DEL RÍO, Patricia. Historia del gallo de pelea. Consulta en línea. <http://radio.rpp.com.pe/letraseneltiempo/historia-del-gallo-de-pelea/> 25/11/2012.
- 4 RAMÍREZ, Sergio. Los gallos y el orden del universo. Consulta en línea. <http://www.sergioramirez.org.ni/prosa%20profana/los%20gallos%20y%20el%20orden%20del%20universo.html>. 25/11/2012.
- 5 PÉREZ, Omar Alberto. La pelea de gallos en Venezuela: Léxico, historia y literatura. Ediciones Espada Rota: Caracas; 1984.
- 6 SUNIAGA, Francisco. La otra isla. Oscar Todtmann Editores: Caracas, 2005.
- 7 GALLEGOS RÓMULO. Doña Bárbara. Editorial PANAPO: Caracas, 1991.
- 8 MÁRQUEZ SALAS, Antonio. Como Dios. EN: Cuentos que hicieron historia. Editorial CEC, S.A.: Caracas, 2005 (45-55).
- 9 RULFO, Juan. El gallo de oro. Editorial R.M., S.A. de CV: México DF, 2011.
- 10 ALONSO-FERNÁNDEZ, Francisco. Las nuevas adicciones. Tea Ediciones, S.A: Madrid, 2003.
- 11 ECHEBURUA ODRIÓZOLA, Enrique. Psicopatología, variables de personalidad y vulnerabilidad al juego patológico. *Psicothema*: 1992, Vol 4, N°1 (7-20).
- 12 SÁNCHEZ HERVÁS, E. Juego patológico: un trastorno emergente. *Trastornos Adictivos*: 2003; 5(2):75-87.
- 13 ORTIZ-TALLO, Margarita; CANCINO E.; COBOS S. Juego patológico, patrones de personalidad y síndromes clínicos. *ADICCIONES*: 2011, Vol. 23 (3):189-197.
- 14 ÁLVAREZ-MOYA E.M.; OCHOA C.; JIMÉNEZ-MURCIA S.; AYMAMÍ M.N.; GÓMEZ-PENA M.; FERNÁNDEZ-ARANDA F.; SANTAMARÍA J.; MORAGAS L.; BOVE F.; MENCHÓN J.M. Effect of executive functioning, decision-making and self-reported impulsivity on the treatment outcome of pathologic gambling. *J. Psychiatry Neurosci* 2011;36(3):165-75. DOI: 10.1503/jpn.090095.
- 15 SOUZA, Cristiane, SILVA J., OLIVEIRA, M. Motivação para mudança de comportamento em amostra de jogadores patológicos. *J. bras. psiquiatr.* [serial on the Internet]. 2011 [cited 2013 Feb 13]; 60(2): 73-79. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852011000200001&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852011000200001>.
- 16 NERUDA, Pablo. Oda al gallo. Consulta en línea. <http://www.poemadearmor.net/2005/03/pablo-neruda-oda-al-gallo-poemas-en.html>. 1/3/2013.
- 17 BARRETO, Igor. Carama. Consulta en línea: <http://www.igorbarreto.blogspot.com>. 24/02/2013.
- 18 FREUD Sigmund. Obras Completas. Editorial Biblioteca Nueva: Madrid, 1948.
- 19 CHANGEUX, J.P. El hombre de verdad. México DF: Fondo de Cultura Económica; 2005.
- 20 DÍAZ, J.L. A patterned process approach to brain, consciousness, and behavior. *Philosophical Psychology*: Vol 10 (2) 1997:179-195.
- 21 DÍAZ, J.L. La conciencia viviente. México DF: Fondo de Cultura Económica; 2008.

- 22 EDELMAN G., TONONI G. El universo de la conciencia. Cómo la materia se convierte en imaginación. Barcelona: Editorial Crítica S.L. 2005
- 23 ALONSO-FERNÁNDEZ, Francisco. El hombre libre y sus sombras. Una antropología de la libertad. Los emancipados y los cautivos. Barcelona: Anthropos Editorial. 2006.
- 24 LAÍN ENTRALGO, P. La Medicina Hipocrática. Ediciones de la Revista de Occidente: Madrid; 1984.
- 25 GOLDSTEIN R.Z., VOLKOW N. Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *Am J. Psychiatry*: 2002, 159(10): 1642–1652.
- 26 CRUNELLE CLEO L., VELTMAN D.J., BOOIJ J., van EMMERIK – van Oortmerssen K. & van den Brink W. Substrates of neuropsychological functioning in stimulant dependence: a review of functional neuroimaging research. *Brain and Behavior*: 2012; 2(4): 499–523 doi: 10.1002/brb3.65.
- 27 SCHMAAL LIANNE, GOUDRIAAN A.E., VAN DER MEER J., VAN DEN BRINK W. & VELTMAN D.J. The association between cingulate cortex glutamate concentration and delay discounting is mediated by resting state functional connectivity. *Brain and Behavior*: 2012; 2(5): 553–562. doi: 10.1002/brb3.74.
- 28 BARTRA, R. Antropología del cerebro: Determinismo y libre albedrío. *Salud Mental* 2011;34:1-9.
- 29 BEUCHOT Maurice. Símbolo y analogía. EN: Diccionario de la existencia. Ortíz-Osés A. & Lanceros P. (Directores). Barcelona: Anthropos Editorial. 2006 (552-556).
- 30 ROJAS MALPICA C., GÓMEZ-JARABO G., VILLASEÑOR S. La enfermedad mental como anánkē. *Inv. en Salud*: 2004; 6(3):159-164.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso Fernández

Mi felicitación más efusiva por esta espléndida disertación de psiquiatría y antropología médica al Prof. Carlos Rojas Malpica, que actualmente dirige uno de los departamentos de psiquiatría de mayor prestigio en el continente americano.

Quisiera rescatar el concepto de civilización adictiva, en el sentido de que se refiere más a la proliferación de factores de riesgo que a la propia incidencia de los procesos adictivos, sociales y químicos. La civilización adictiva se caracteriza por la presentación masiva de factores de riesgo para los trastornos adictivos, en donde se agolpan el aislamiento o la soledad, el estrés, la lexitimia y el trastorno depresivo. Incluso se dispone de un caudal cada vez más amplio de objetos adictivos, es decir objetos que pueden originar trastorno adictivo. En este sentido conviene diferenciar la afición de la adicción. Existe un salto cualitativo entre ambos

procesos. En el momento en que una afición se transforma en una necesidad podemos sospechar con mucho fundamento que allí comienza a desarrollarse un proceso adictivo psicopatológico.

Dentro de la constelación de manifestaciones de los procesos adictivos podemos distinguir dos sectores: Un sector de extensión universal o globalizada presidido por la adicción a internet y luego una serie de procesos mal localizados que encajan en lo que venimos llamando psiquiatría socio-cultural, de la cual nos puede servir como ejemplo la disertación magistral sobre la riña de gallos que acabamos de escuchar del Prof. Carlos Rojas. Dos países vecinos, ambos europeos como Francia y España son notoriamente distintos en la distribución epidemiológica de los procesos adictivos. Actualmente está haciendo estragos en Francia las apuestas hípicas, donde se calcula que el 20% de los apostantes están apresados por un proceso adictivo.

Las raíces comunes a todos los procesos adictivos se encuentra en lo que yo he definido como matriz adictiva en donde el enfermo adicto depende más del objeto adictivo que un niño escolar de su mamá. Y esto no es una metáfora sino una realidad clínica puesto que he podido desvelar la presencia en todo enfermo adicto de un proceso de regresión infantil, de modo que el enfermo adictivo con relación al objeto que le esclaviza se atiene a unas pautas de comportamiento infantiles, dato que tiene una gran importancia desde el punto de vista terapéutico.

Y termino reiterando mi felicitación por su extraordinario disertación al Prof. Carlos Rojas.

Prof. González de Posada

Me levanto con sumo gusto, a pesar de lo avanzado de la hora, para felicitar al Prof. Carlos Rojas Malpica por la interesante conferencia que ha impartido, en muestra, además, de gratitud por el disfrute alcanzado durante el desarrollo de la misma.

Puede parecer extraño que sea así desde el tratamiento de la "riña de gallos" en la que los hombres traspasan con creces los avatares de la afición para alcanzar el lamentable estado de la adicción con todas las consecuencias que tan magistralmente ha señalado, con singular énfasis en la manifestación de 'machismo'.

Quisiera al menos señalar, desde la Sociología, un aspecto que facilitaría una extensión del tema bajo la consideración analógica de "patología epigenética social", patología personal —más o menos difundida—

adquirida de manera extragenética con origen en un ambiente social determinado por una época, un lugar y unas costumbres.

Reitero mi felicitación y mi gratitud al profesor Rojas Malpica.

CONTESTACIÓN

Al Prof. Alonso Fernández

Agradezco mucho el comentario del Profesor Francisco Alonso-Fernández. Sus generosas palabras sobre el Departamento de Salud Mental de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Carabobo, en Valencia, Venezuela, son correspondidas por nuestros profesores con la admiración y afecto que le tenemos. Su observación sobre la civilización adictiva es fundamental porque un estudio descontextualizado de las adicciones es francamente imposible. Las adicciones, las de siempre, y las de ahora, expresan el malestar de la cultura y son enfermedades sociales. Lo antropológico también es fundamental, pues la medicina sin antropología no es más que la provincia humana de la veterinaria.

Al Prof. González de Posada

Agradezco igualmente, el comentario del Prof. González de Posada y también lamento lo avanzado de la hora. Comparto su opinión que en la adicción a la riña de gallos se detectan componentes epigenéticos de la mayor importancia, que moldean aspectos psicológicos y biológicos de la personalidad del adicto. Desde hace tiempo ya se habla de patoplastia cultural, pues tanto la neurogénesis como la neuroplasticidad producen adaptaciones ventajosas y saludables, como ajustes mórbidos, ya que la genética dialoga con el ambiente en los dos sentidos.

Para concluir, quiero expresar mi gratitud por la posibilidad de compartir este diálogo tan interesante y fructífero. Ha sido un verdadero placer.

PALABRAS FINALES DEL SR. VICEPRESIDENTE

Dado lo avanzado de la hora es muy difícil que yo cierre esta Sesión diciendo algo importante, la verdad es que han sido dos conferen-

cias como siempre extraordinarias, muy distintas, efectivamente el Prof. Berrazueta nos ha traído un tema importante que es el cambio que ha experimentado la cardiología, que es una de las ramas de la medicina interna que más ha cambiado en los últimos años, pero manteniendo como importante la clínica, el tomar el pulso, en el electrocardiograma, el Holter, y lo que es absolutamente fundamental como bien ha dicho que decía D. Gregorio Marañón, inteligente y cordial, que es como debe ser la relación entre el médico y el enfermo. Efectivamente la cardiología mínimamente invasiva, hoy día con los cateterismos se pueden hacer cosas inverosímiles hace años como puede ser la angioplastia o los Stem, y evidentemente no se puede renunciar a los avances, pero como ha dicho muy bien el Prof. Segovia y todos los demás, no hay que olvidar nunca la clínica, la clínica es fundamental, la silla como decía el Prof. Casado en su día, al lado del enfermo que decía Marañón.

Poco puedo yo decir de la lección que no haya dicho ya el Prof. Rojas y el Prof. Alonso Fernández, dirá lo que es efectivamente un impulso que a veces es irremediable tenerlo pero que efectivamente la ludopatía no sólo la produce las peleas de gallos, sino las corridas del caballos, la produce el juego en una palabra, todo lo que sea la pasión de ganar, y eso conlleva una serie de trastornos psíquicos o psicológicos que evidentemente saben mucho mejor ellos que yo.

Quería ser breve, quiero agradecer mucho a los dos conferenciantes de hoy y a todos ustedes y pedirles un poco perdón por la hora. Se levanta la Sesión. Muchas gracias.

XIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 11 DE JUNIO DE 2013

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

**PRESENTE DE LAS INFECCIONES DE
TRANSMISIÓN SEXUAL**
***PRESENT OF SEXUALLY TRANSMITTED
INFECTIONS***

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA ANGULO

Académico de Número

MICOSIS EN LA ACTUALIDAD
MYCOSIS TODAY

Por la Excma. Sra. D^a. MARÍA DEL CARMEN MAROTO VELA

Académica de Número

**PRESENTE DE LAS INFECCIONES DE
TRANSMISIÓN SEXUAL**

***PRESENT OF SEXUALLY TRANSMITTED
INFECTIONS***

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA ANGULO

Académico de Número

Resumen

Las Infecciones de Transmisión Sexual han tenido últimamente profundos cambios en su etiología, epidemiología, clínica y tratamiento. Se han descrito nuevos agentes productores de las mismas, con cuadros clínicos e inaparentes, que han aumentado las posibilidades de contagio. Las alteraciones en los factores de riesgo de la conducta humana, han determinado aumentos significativos de estas infecciones, sin que las medidas de prevención hayan demostrado un mínimo de utilidad. Se estudian todos estos factores, con especial referencia a los datos en España.

Abstract

Sexually Transmitted Diseases have gone through severe changes recently in their etiology, epidemiology, clinical profile and treatment. New producing agents have been detected, with limited symptomatic or asymptomatic pictures, which have increased the infection risks. Changes suffered in human behavior risks factors have meant a major increase in these infections, with little help shown by prevention measures. All these factors are studied within the paper, with a special reference to data from Spain.

Las antiguamente llamadas Enfermedades Venéreas, pasaron a denominarse Enfermedades de Transmisión Sexual. Pero hoy, cuando sabemos el papel fundamental que juegan los sujetos infectados pero sin sintomatología alguna, se ha admitido que la denominación exacta es el de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS).

Entendemos por ITS el conjunto de infecciones que tienen en común el contacto sexual (homo o heterosexual) como mecanismo, único o no, de transmisión. Están producidas por virus, bacterias, hongos, protozoos y artrópodos, en un número cercano a veinticinco agentes etiológicos. Su estudio en el presente tiene una gran trascendencia, ya que han aparecido nuevos agentes etiológicos y nuevos factores epidemiológicos, nuevas técnicas diagnósticas y nuevos tratamientos. Sin embargo, la profilaxis no ha avanzado en el mismo sentido, por lo que el número de infectados aumenta sin cesar a nivel mundial.

En la tabla 1 se recogen los principales agentes implicados en las ITS, así como los cuadros clínicos a los que dan lugar. Algunos virus, como el de la hepatitis A, se han reconocido recientemente como nuevo agente de transmisión sexual por mecanismo ano-bucal, y algunos cuadros clásicos hoy se sabe de su posibilidad de originarse por mecanismos sexuales, como es el caso del cáncer de cabeza y cuello, hoy relacionado con diversos serotipos de papilomavirus.

El hecho de que un mismo cuadro clínico pueda estar producido por distintos agentes microbianos, como se recoge en la tabla 2, y que un agente pueda provocar distintos cuadros (tabla 1), hace que para el diagnóstico y tratamiento de las ITS sea imprescindible el concurso del laboratorio de Microbiología, con ligeras excepciones.

Siendo las ITS el mecanismo más simple de transmisión, por contagio directo por contacto, son múltiples los factores psicosociales que intervienen en dicha transmisión:

- La presencia de sujetos infectados a edades cada vez más jóvenes es conocida desde hace años, como consecuencia de contactos sexuales cada vez más precoces; pero además debido a la aparición en el mercado de medicamentos que actúan en la disfunción eréctil (sildenafil, taladafil, vardenafil o similares), se detectan también infecciones a edades cada vez más avanzadas.

- La promiscuidad sigue constituyendo el factor más determinante en las ITS. A mayor número de parejas, sobre todo en contactos pasajeros, más probabilidad de infección. Ejemplo de ello son las poblaciones ambulantes clásicas (hombres del mar, militares, estudiantes, turistas, viajeros, comerciantes, etc.) y las personas profesionales del sexo, tanto hembras como varones. La demostración de esta aseveración, tuvo lugar en EEUU, cuando tras la aparición del SIDA, se impulsó la existencia de "pareja única", con una disminución tajante de nuevas infecciones.

- La utilización de anticonceptivos, con la consiguiente pérdida del miedo a embarazos no deseados, la no utilización de métodos “barrera”, y la pérdida del miedo a estas enfermedades son otros de los factores que influyen en su aumento en todos los países.

- El turismo, que se ha extendido de forma tan importante por todo el mundo, es otro de los factores favorecedores de los contactos sexuales esporádicos, y por ello de las ITS. Se debe a que ofrece nuevas oportunidades fuera del entorno habitual, fijándose el riesgo por el número de contactos y el tipo de los mismos, con compañeros de viaje, personas nativas o profesionales del sexo. Este último aspecto, denominado turismo sexual, cuyo fin, implícito o explícito, son los contactos sexuales, ha tenido un gran auge en muchos países, incluyendo en algunas áreas geográficas el sexual infantil, ya dentro del campo ilícito de la pedofilia.

- La irrupción de internet ha resultado muy significativa en las ITS. Ya en el año 2000, el diario El Mundo (20 de julio), citaba el aumento del riesgo de las mismas, recogiendo que un 30% de los infectados buscaba el contacto sexual por este mecanismo. O la prestigiosa revista *Sexual Transmitted Disease*, que citaba en 2001 “The internet as a newly emerging risk environment for STD”, refiriéndose a una epidemia de sífilis en el ciberespacio.¹

En España se ha demostrado un aumento de las ITS a partir de 2005, como se recoge en las tablas 3,4,5 y 6 tomadas del Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad (véase NOTA al final del texto).

Con respecto a la clínica, son de destacar los siguientes hechos: En muchas ocasiones la clínica es poco demostrativa (ya los autores del siglo XIX llamaban a la sífilis “la gran imitadora”), compartiendo cuadros con otras muchas lesiones dérmicas o no. Además, muchas de las infecciones son subclínicas o asintomáticas, por lo que sólo son demostrables por pruebas de laboratorio. Existe un alto porcentaje de pacientes que consultan al médico, sin conocerlo, con más de una enfermedad de transmisión sexual, por lo que éste (y sobre todo en los Centros de ITS) debe siempre sospechar de la existencia de otros cuadros o solicitar determinadas analíticas de una forma sistemática, como son la serología de la sífilis o la detección de la infección por el VIH. Estas infecciones mixtas requerirán un tratamiento específico de cada una de ellas. La comprobación del seguimiento de la terapia es muy importante, ya que es frecuente que a la más mínima mejoría abandonan el tratamiento, dando

¹ Lawrence J.M., Zenilman J., Kamb M. et al.: “Sources of recent STD-related health care for STD clinic patients”. *Sex Trans Dis* 2001, 28(9):535-538.

lugar a curaciones clínicas y no microbiológicas, de gran repercusión en la posible transmisión. Por otra parte, es imprescindible el tratamiento de la pareja o de los contactos del paciente pues si no, aparecen las denominadas infecciones en ping-pong, al reinfectarse el sujeto con los mismos contactos que le infectaron.

Las consecuencias de una enfermedad no tratada o mal tratada pueden ser graves, como en las infecciones generalizadas de la gonococia o períodos tardíos de la sífilis, el SIDA o las lesiones neoplásicas de las infecciones por papilomavirus.

El diagnóstico de las ITS, como todas las técnicas modernas de laboratorio, ha sufrido un importante avance. Junto a las técnicas clásicas de tinciones (Gram, inmunofluorescencia directa) y los cultivos (comunes y específicos) que permiten una adecuada identificación morfológica, bioquímica y antigénica, han aparecido técnicas rápidas, tanto inmunocromatográficas (*Chlamydia*,) como inmunoenzimáticas (ELISA directo en herpes). Los estudios de anticuerpos permanecen fundamentales en otros cuadros, como la sífilis y el virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH), siempre confirmados por técnicas muy sensibles y específicas.

Más reciente ha sido la aparición de técnicas de biología molecular, como la hibridación (para *Gardnerella*, *Trichomonas* y *Candida* en una misma prueba para infecciones vaginales), o para la detección de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. La detección de ácidos nucleídos, tras la reacción en cadena de la polimerasa, es esencial para el estudio de los virus de la hepatitis B y C, del VIH y de los papilomavirus.

De todas maneras, sigue siendo importante en el diagnóstico la experiencia clínica del facultativo, recordando aquí como ejemplo la importancia del uso de la lupa para el diagnóstico de las parasitosis de transmisión sexual (sarna, ladillas).

Además, el laboratorio juega un importante papel en la detección de resistencias a los quimioterápicos, tanto con el antibiograma o fungigrama (*Candida*), como el estudio de resistencias por secuenciación del ARN, en el caso de la infección por el VIH.

Con respecto al tratamiento, en la tabla 7 se recogen los tratamientos más recomendados en el momento actual.

La prevención de las Infecciones de Transmisión Sexual, como citábamos antes, no ha avanzado con respecto a los últimos años, y podemos resumirla en los siguientes apartados:

- Como prevención genérica, la abstinencia y la fidelidad siguen constituyendo pilares básicos, pero de difícil aplicación en muchos colectivos.

- La profilaxis de exposición, se basa en la reducción del número de parejas o en la pareja única, evitando los contactos ocasionales; el uso correcto del preservativo y las revisiones periódicas en personas de riesgo, para detectar infecciones por VIH, hepatitis A, B y C, y sífilis, principalmente.

- La profilaxis de disposición es inútil, con la excepción de las vacunas existente de la hepatitis A y B, y de los papilomavirus.

- Continúa siendo fundamental la necesidad de una adecuada educación e información sobre las enfermedades de transmisión sexual, dentro del marco de una educación sexual apropiada desde las edades más jóvenes de la población.

En resumen, la situación epidemiológica actual de las infecciones de transmisión sexual es:

- En los países desarrollados, las de etiología bacteriana están controladas, pero carecemos de programas de prevención para las de etiología vírica.

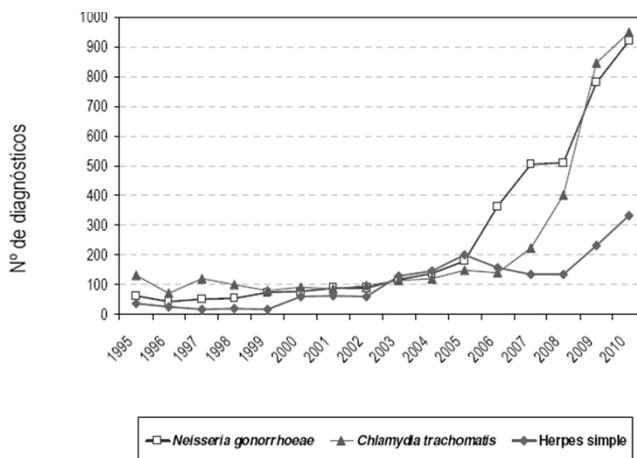
- En los países en vías de desarrollo estas enfermedades son endémicas y constituyen la segunda causa de morbi-mortalidad, tras las infecciones diarreicas.

Agentes bacterianos	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Uretritis, epididimitis, cervicitis, proctitis, faringitis, conjuntivitis, bartolinitis, EPI, infección gonocócica diseminada, peri-hepatitis
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Uretritis, cervicitis, epididimitis, proctitis, EPI, LGV, infecciones oculares
<i>Mycoplasma hominis</i>	Uretritis, salpingitis, EPI
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Uretritis, salpingitis, EPI
<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Chancro blando (chancroide)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Vaginosis
<i>Calymatobacterium granulomatis</i>	Granuloma inguinal (donovanosis)
<i>Shigella, Campylobacter</i>	Enterocolitis (homosexuales)
Agentes víricos	
VIH-1 y VIH-2	S.I.D.A.
HTLV-1 y HTLV-2	Leucemias, mielopatías, paraparesia espástica tropical
Virus del herpes simple	Herpes genital, herpes, meningitis
Citomegalovirus	Infecciones congénitas y perinatales, postransplante, pseudomonucleosis
Virus de las hepatitis A, B, C	Hepatitis aguda y crónica, cirrosis, cáncer
Papilomavirus	Verrugas anogenitales, condilomas, displasias, carcinoma de cérvix, y de cara y cuello
Virus del <i>molluscum contagiosum</i>	Molluscum contagiosum
Otros agentes	
Levaduras: <i>Candida albicans</i>	Vulvovaginitis, balanopostitis
Protozoos: <i>Trichomonas vaginalis</i>	Vulvovaginitis
<i>Giardia intestinalis</i>	Giardiasis (homosexuales)
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebiasis (homosexuales)
Ectoparásitos: <i>Phthirus pubis</i>	Pediculosis (ladillas)
<i>Sarcoptes scabiei</i>	Sarna

Tabla 1.- Principales agentes productores de Infecciones de Transmisión Sexual.

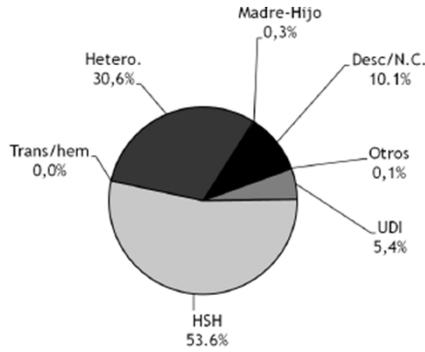
Uretritis masculina	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i>
Epididimitis	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i>
Uretritis femenina	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i>
Vulvovaginitis	<i>C. albicans</i> , <i>T. vaginalis</i> , <i>G. vaginalis</i>
Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i>
Chancros (úlceras)	<i>T. pallidum</i> , <i>H. ducreyi</i> , <i>C. trachomatis</i> (linfogranuloma venéreo), virus del herpes simple
Proctitis	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , virus del herpes simple, <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>E. histolytica</i>
Enfermedad Pélvica Inflamatoria	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i>

Tabla 2.- Cuadros clínicos similares producidos por distintos agentes microbianos.



Fuente: Sistema de Información Microbiológica.
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

Tabla 3.- Diagnósticos microbiológicos de ITS. España 1995-2010.



(n = 2.763)

Tabla 4.- Nuevos diagnósticos de infección por VIH, por categoría de transmisión. España. Año 2011. Datos de 17 CCAA.

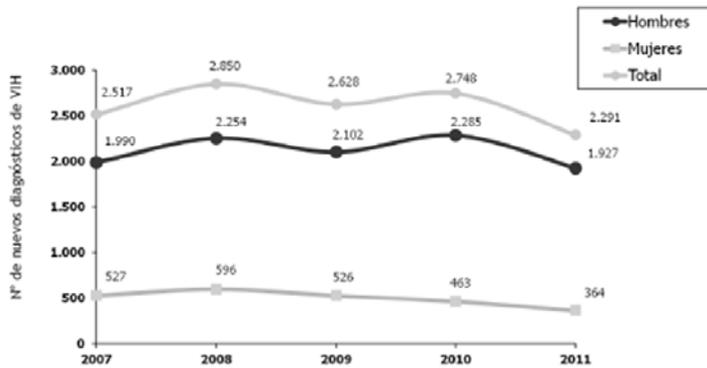


Tabla 5.- Nuevos diagnósticos de infección por VIH. Distribución por año de diagnóstico y sexo. España período 2007-2011. Datos de 11 CCAA.

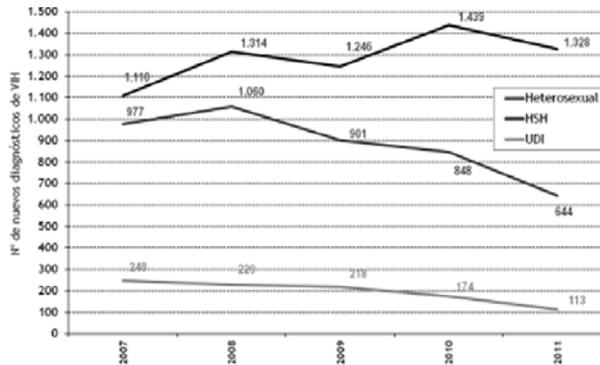


Tabla 6.- Nuevos diagnósticos de infección VIH por categorías de transmisión. España período 2007-2011. Datos de 11 CCAA.

Uretritis gonocócica: Ceftriaxona, cefixima, ciprofloxacino
Uretritis no gonocócicas:
Chlamydia: Doxiciclina, azitro / eritromicina, levofloxacino
Mycoplasma: Doxiciclina / azitro, clindamicina, levofloxacino
Sífilis: Penicilina / Doxiciclina, ceftriaxona, azitromicina
Chancro blando: Ceftriaxona, azitro / eritromicina, ciprofloxacino
Vaginitis/osis:
Candida: Clotrimazol / azoles (fluconazol, etc.)
Gardnerella: Metronidazol / clindamicina
Trichomonas: Metronidazol / clindamicina
 Herpes: Fanciclovir, valaciclovir
 Hepatitis: Interferón pegilado + ribavirina / lamivudina, etc.
 VIH: Antirretrovíricos*
 Artrópodos:
Phthirus / Sarcoptes: Permetrina

*Según edad, sólo infectados, o ya enfermos de SIDA, combinando inhibidores de la transcriptasa inversa, de la proteasa o de la fusión celular. Estudio de resistencias en multitratados.

Tabla 7.- Tratamientos recomendados de algunas Infecciones de Transmisión Sexual.

NOTA

La tabla 3 está tomada de “Vigilancia epidemiológica de las Infecciones de Transmisión Sexual” 1995-2010. BES Sem 17. ISCIII 2012 Vol 20 num 7.

Las tablas 4, 5 y 6 están tomadas de “Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España”: Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. 2011.

http://msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio_2011.pdf

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

En primer lugar quiero felicitar muy sinceramente al Prof. Piédrola por su espléndida, completa y didáctica revisión de las enfermedades de transmisión sexual. Como cirujano, quiero hacer alusión a dos cuadros clínicos de patología abdominal aguda, no muy frecuentes, En primer lugar quiero mencionar la peritonitis primaria o primitiva, que repre-

senta menos del 1% de todas las peritonitis y en su forma infantil puede producirse en la niñas por vía canalicular ascendente través de la trompa de Falopio por microorganismos procedentes de la vagina. En segundo cuadro es el de la perihepatitis o síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, debido a la inflamación de la cápsula de Glisson y del peritoneo adyacente como complicación de una enfermedad inflamatoria pélvica por clamidias o gonococos. En ambos casos, peritonitis primaria y perihepatitis, el diagnóstico preciso evita operaciones quirúrgicas innecesarias pues el tratamiento antibiótico adecuado es eficaz y resolutorio. Reitero mi felicitación al Prof. Piedrola por su brillante exposición.

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por haber expuesto con tan gran maestría un tema como las ITS de tanta actualidad. Las ITS me han preocupado desde haber conseguido plaza de la Lucha Antivenerea e Higiene Social y poder estar al frente del Dispensario en Rota, donde en gran cooperación con el Hospital Americano, recibíamos los partes de los infectados, sobretodo cuando llegaba la 6ª Flota, y acudían tantas pupilas bajo la mafia china a los distintos clubs de alterne. Las controlábamos en el Dispensario pues si no iban declaraban al Club "out of limit" con las perdidas consiguientes. Así pues se establecía el racimo de contagios y el tratamiento precoz. Ya empezábamos a observar como las Gonococias iban siendo superadas por las Chlamydias casi 3 veces mas frecuentes en la Mujer que en el varón, y como a veces eran asintomáticas, lo que suponía una búsqueda laboriosa cultivos en células Mc Coy, Inmunofluorescencia etc. Las Chlamidias que se han venido detectando recientemente han sido B, Ba, D. Los L 1, 2, 3 del LGV aparecen el 2008, con 54 casos detectados en 2011.

A partir de los 80 se utiliza, como nos ha explicado, en el diagnóstico de ITS además de la Serología en Sífilis, RPR, IFTA, TPHA, y en los 90 la Biología molecular con la amplificación de ácidos nucleicos, la reacción en cadena de la polimerasa PCR en tiempo real, de la ligasa LGR, transcriptasa TMA, y métodos automatizados como CLIA de Inmunoluminiscencia etc.

Un hecho evidente es como las ITS venían descendiendo hasta el 2003, pero en los 10 últimos años se han incrementado casi un 300% la Sífilis y un 135% las gonococias. de tal modo que si en 2001 en nuestro país se declararon 700 casos de Sífilis, en 2010 fueron 2,927 con una tasa

de 6,3/100,000h, para las Gonococias de 805 casos a 2,198 y Tasa de 4,3, y para VIH la Tasa de 1,8 subió a 9,7 en dicho tiempo. Las CCAA más afectadas han sido Canarias con Tasas de ITS de 12/100.000 h, Madrid 9,9, Andalucía 7,5. Hay que detectar la coinfección, pues el 20% de las ITS estaban infectados con VIH. VIH/ Sifilis el 21%,VIH/N. gonorrhoeae el 9%.

Hay pues que abordar puntos clave en esta Lucha como ha expuesto, búsqueda de contactos, tratamiento precoz, la carga de enfermedad, plataformas de detección múltiple, enfermedades oportunistas. En la prevención hay que insistir en cambiar las conductas de Riesgo de los colectivos con promiscuidad, con una Educación Sanitaria y en los más proclives a padecerlas, como ha señalado en los adolescentes y jóvenes. El 10% de los adolescentes confiesan haber padecido ciberacosos. Pero si esta Educación no es adecuada ya hemos visto como se incrementaron las ITS con aquellos mensajes de “Ponselo, pónitelo”, el consumo de la Píldora del día después sin receta a partir del 2009, sin ningún control médico. El obviar políticas de educación sanitaria por profesionales, no es lo mas conveniente. Es muy importante el insistir en estos aspectos con una óptima prevención. Muchas gracias por su tan interesante e importante conferencia.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Quiero agradecer a los profesores García-Sancho y Rey Calero sus palabras de felicitación. Con respecto al primero, efectivamente la aparición de cuadros clínicos secundarios a infecciones de transmisión sexual es cada vez más frecuente, tanto en el campo de la medicina interna, como de las especialidades y de la cirugía. Los casos de peritonitis y perihepatitis que él ha citado, son un ejemplo de ello, y no se hubieran producido si el tratamiento antibiótico adecuado hubiera sido, en su momento, eficaz.

Los datos que ha citado el profesor Rey Calero refuerzan lo enunciado sobre el aumento reciente de los casos de ITS, y la necesidad de una prevención adecuada de estas enfermedades por parte de las autoridades sanitarias españolas.

MICOSIS EN LA ACTUALIDAD

MYCOSIS TODAY

Por la Excma. Sra. D^a. MARÍA DEL CARMEN MAROTO VELA

Académica de Número

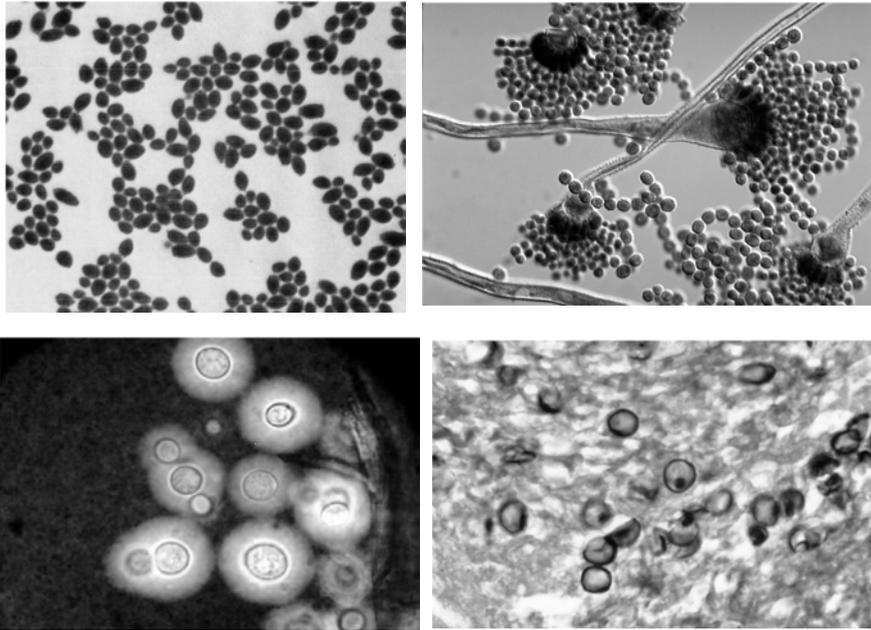
Resumen

Esta exposición se ha dividido en distintos apartados en los que, de forma muy somera, se hace una clasificación morfológica y patogénica de los hongos, y se presenta una breve iconografía sobre micosis superficiales. Se describen así mismo, las micosis invasivas, desde el punto de vista etiológico y clínico pero, sobre todo, diagnóstico. Dentro de este apartado se hace hincapié en las técnicas de detección de antígenos y de biología molecular. Igualmente se destaca el elevado gasto que representan a nivel hospitalario.

Abstract

This paper has been divided in different topics where, shortly, we split the fungus on a morphological and pathogenic classification, and a brief iconography is introduced about superficial mycosis. Invasive mycosis are also described, not only from an etiologic and a clinic view, but also from a diagnostical one. Within this subject area, we try to highlight the techniques used to detect the antigens and the molecular biology, as well as the high cost they imply on the hospital budget.

Las micosis producen, desde siempre, una variada patología, que ha ido cambiando a lo largo de los siglos, y que en este momento están sufriendo un incremento, sobre todo en lo que denominamos micosis invasivas. Según Crespo (2006), los biólogos ha descrito unas 80.000 especies, y estimado que pueden existir más de 150.000 (Hawksworth, 1998). Por el contrario, en otros campos vecinos como la bacteriología o la virología, las especies admitidas en cada una no pasan de 40.000.

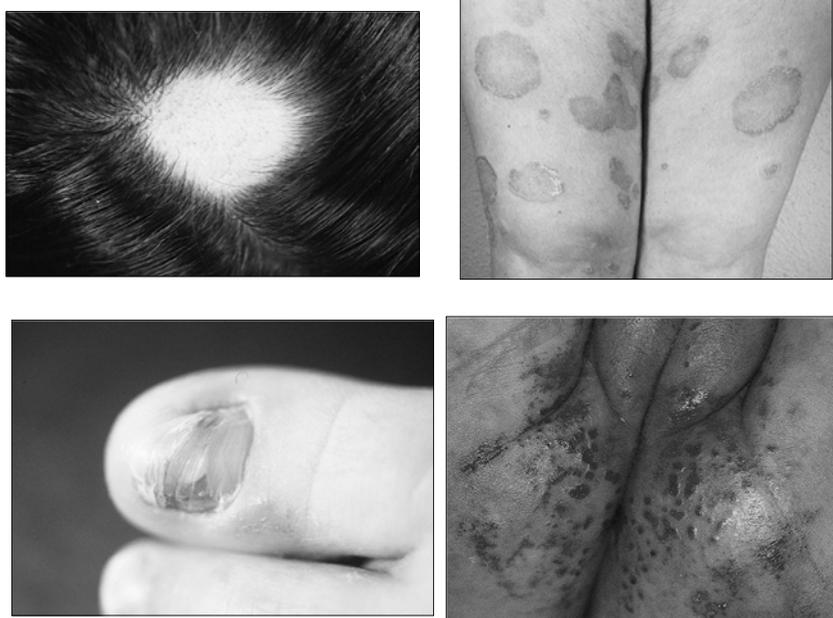


Fotografía 1.- De izquierda a derecha y de arriba abajo, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Cryptococcus neoformans* y *Pneumocystis jiroveci*.

Debido a la extensión del tema realizaremos brevemente una clasificación morfológica y patogénica, presentaremos alguna iconografía sobre micosis superficiales, y estudiaremos más a fondo las micosis invasivas.

Los hongos, según su morfología, se clasifican en levaduriformes (unicelulares de forma oval o redonda, que se reproducen asexualmente por mitosis y formación de yemas que dan lugar a células hijas), filamentosos (pluricelulares, que forman hifas y reproducción también asexual mediante diferentes tipos de esporas) y dimórficos (que presentan diversas formas según sus condicionamientos biológicos de temperatura, oxígeno, anhídrido carbónico, etc.).

Desde el punto de vista patogénico y de localización, existen las micosis superficiales (pitiriasis versicolor), cutáneomucosas (tiñas, candidiasis y mucositis, de las cuales mostramos algunas fotografías en las figura 1), subcutáneas (esporotricosis), sistémicas (producidas por *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* –figura 2– *Mucor*, etc.), o por hongos dimórficos, (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, etc.).



Fotografía 2.- De izquierda a derecha y de arriba abajo, tiña del cuero cabelludo, lesión circinada por *Mycrosporum*, tiña ungueal y candidiasis cutáneomucosa.

MICOSIS SISTÉMICAS O INVASIVAS

Si las micosis son infecciones causadas por hongos, las sistémicas son aquellas capaces de afectar a la sangre, tejidos profundos, vísceras (sobre todo el pulmón), sistema osteoarticular, etc.

Afectan a pacientes sometidos a terapias inmunosupresoras, leucémicos en todas sus variedades, trasplantados de órganos sólidos, infectados VIH/SIDA en estadios avanzados, o ancianos y prematuros (Pemán 2012). Son factores de riesgo la utilización de catéteres endovasculares, administración de corticoides o antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, así como el abuso de una complejidad diagnóstica. Por lo tanto, existen una serie de servicios hospitalarios en los cuales aparecen con más frecuencias, como los de Hematología, Oncología, Cuidados Intensivos, Unidades de trasplante, de enfermos de SIDA o incluso de servicios quirúrgicos generales. De ahí la importancia que han adquirido las micosis invasivas en los hospitales, siendo muy importante la transmisión por vía aérea, sobre todo en el caso de infecciones por *Aspergillus*, y la necesidad de la utilización de filtros HEPA en los servicios citados (Ortega, 2012) .

En términos generales (Gianella, 2012), podemos decir que cuanto mayor sea el número de factores de riesgo y más amplio el periodo de tiempo a los que está sometido el paciente, la posibilidad de infección será mayor.

La frecuencia de su aparición depende de los datos de diversos autores y de los hospitales en que se ha hecho el estudio. Según Merino (2012), en un estudio multicéntrico en 29 hospitales españoles, “*Candida* ha representado una incidencia de 10 casos por 100.000 habitantes y 0,8 episodios por cada 1.000 ingresos hospitalarios”. En relación a *Aspergillus* los datos son menos fiables, aunque sabemos que afectan al 10-15% de enfermos hematológicos. Algo similar ocurre con *Cryptococcus*, que en cohortes americanas representa el 8% de todas las invasivas.

En un estudio realizado en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada a lo largo de cinco años (Escobar, datos no publicados, 2013) de la totalidad de 5.069 aislados micológicos de cualquier localización, el 89,7% correspondieron al género *Candida*, de los que el 76.8% fueron *Candida albicans*: el 7.5% a *Aspergillus* spp. y sólo un 2.8% a toda otra serie de hongos patógenos.

oooOOOooo

Existen dos graves problemas en relación a las micosis invasivas: las graves patologías que producen, y su elevado coste. Según un estudio de Merino (2012) en los grandes hospitales que tienen unidades de riesgo, sobre todo de trasplantes, el coste, en general, es muy elevado, presentando un incremento por episodio de 37.962 € por *Candida*, 48.000 € por *Aspergillus* y 84,000 € por *Mucor*.

Las patologías producidas más frecuentes, son las siguientes: *Candida* da lugar a esofagitis, infecciones sobre cuerpos extraños, sobre todo sondas, endocarditis y por encima de todas, sepsis generalizadas.

Aspergillus, más frecuente en enfermos con EPOC, produce asma aspergilar o infiltrados pulmonares, infecciones de ORL con fungomas en senos paranasales, o infecciones pulmonares, que de semi-invasivas, pasan a masivas agudas, llegando a metastatizar.

Cryptococcus, como reactivación de enfermedades subclínicas en VIH y procesos neurológicos. *Mucor*, por inhalación de esporas que, a partir de senos paranasales puede llegar al sistema nervioso central y *Pneumocystis jiroveci*, que produce neumonías en enfermos con SIDA,

Otro aspecto importante a valorar es la aparición de micosis invasivas emergentes, de las cuales no tenemos grandes conocimientos, aún cuando sabemos que un 5% no están producidas por *Candida* y un 29%

con problemas pulmonares, no son por *Aspergillus*. Surgen por la aparición de nuevas especies, y el incremento de las endémicas primarias debido a la inmigración y a viajes. Es necesario, por lo tanto, pensar en su diagnóstico clínico y de laboratorio.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico en general de las micosis, y sobre todo, de las invasivas es complejo y muy variado (Cuenca 2012, Quindos 2012).

1.- La toma de muestras es tan variada como la clínica que producen, y puede hacerse en piel, biopsia, esputo, lavado broncoalveolar o LCR. El hemocultivo, tan útil en microbiología, no lo es tanto en estos casos debido a su baja sensibilidad (positividad sólo en un 40-50%), y a la necesidad de estudios de identificación posteriores.

2. Métodos convencionales:

- Se debe de realizar un estudio macro y microscópico de la muestra.
- Existen numerosas tinciones: KOH, azul de metileno, azul de toluidina, Gram, plata metenamina, PAS, hematoxilina, etc.

- Cultivos con métodos de aislamiento en agar sangre, agar chocolate, Saboureaud, etc., y a partir de los cuales se deben identificar las colonias (pruebas bioquímicas, auxocolor).

- Otras, como estudiar la respuesta inmune frente a antígenos fúngicos conocidos (ELISA o IFI), e incluso estudios anatomopatológicos.

3.- Determinación de componentes fúngicos específicos (Gavaldá, 2012):

- glucano, que tiene el inconveniente de ser panfúngico, y por lo tanto dar falsos positivos, además de no ser fácil en *Cryptococcus*.

- Manano, muy frecuente en *Candida*.

- Galactomanano, que se encuentra en la pared de *Aspergillus*.

- Glucósidomanano, que se encuentra en la cápsula de *Cryptococcus*.

- Combinado de manano-antimanano, con un VP (-) del 85%.

- Combinado antimicelio o antitubo germinal con un VP(+) del 96%.

4.- Estudios de Biología Molecular (BM):

Según Wengenack (2009), presenta las mismas ventajas que en otros diagnósticos microbiológicos (no necesita cultivo ni biomarcadores, sus resultados son rápidos y presenta una alta sensibilidad), pero tiene dos tipos de inconvenientes, como son la fácil contaminación y, sobre todo, la falta de estandarización completa. Por eso su utilización ha seguido

un largo proceso de evolución: desde la aparición de sondas comerciales para *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Coccidioides* con reacciones cruzadas y falsos positivos, y el paso por la PCR clásica, hasta llegar a la PCR a tiempo real, capaz de combinar la clásica con una detección usando sondas fluorescentes en una única reacción y un solo pocillo. En cualquier caso, se necesita conocer las zonas más conservadas (primers) y las zonas variables para separar géneros y especies.

Este último método presenta numerosas ventajas: igual sensibilidad y especificidad que PCR normal, disminución del tiempo de realización y de las contaminaciones, cuantificación de resultados, estudio de la progresión clínica y estudio de terapia antifúngica (Hall 1999, Wengenack 2009). La más desarrollada es la de *Aspergillus*.

Otra ventaja de la utilización de la BM es la posibilidad de su realización en biopsias pulmonares, BAL, y otras muestras, así como poder combinarla con el estudio de componentes fúngicos y, por supuesto, con técnicas de radiodiagnóstico (Procop 2010).

5.-Otras técnicas diagnósticas actuales:

- Malditof, que es una espectrofotometría de masas, cuyo diagnóstico se puede establecer en seis minutos (Piédrola, 2012).

- HPLC (High Performance Liquid Chromatography), que ha sido utilizado para estudios de sensibilidad a antifúngicos (Cendejas 2012).

- Septifast, muy utilizada en Unidades de Cuidados Intensivos con una PCR a tiempo real capaz de detectar 25 microorganismos, incluidos *Candida* y *Aspergillus* (Maroto 2010).

6.- Técnicas de futuro, algunas de las cuales ya se pueden utilizar como técnicas de luminex o pirosecuenciación (Maroto 2012), y técnicas de microarrays, que presentan un 100% de concordancia con los test convencionales y son capaces de discriminar géneros y especies o de realizar fungigramas. En cualquiera de los casos su principal problema sigue consistiendo en la necesidad de validación y estandarización.

CONCLUSIONES

Según todo lo ya comentado, podemos establecer las siguientes conclusiones:

Las micosis invasivas son un problema creciente en los hospitales.

Surgen debido a la complejidad de las actuaciones diagnósticas y terapéuticas, así como por las características especiales de los enfermos.

Presentan una mortalidad muy elevada, a veces superior al 50%.

El gasto en antifúngicos es muy variable según los hospitales, pero puede llegar a superar los 4 millones de euros anuales.

Si no se pueden erradicar, al menos se deben tratar de evitar con medidas preventivas.

Tanto los clínicos como los microbiólogos deben pensar en su existencia para poder diagnosticarlas a tiempo, y evitar complicaciones, así como el elevado coste económico que representan.

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer aquí a tres personas que ha colaborado de forma científica y generosa en la realización de este manuscrito: Prof. Federico García García, Jefe del Servicio de Microbiología, Profa. Trinidad Escobar Lara Jefe de la Sección de Micología (ambos del Hospital Clínico de Granada), y Prof. Vicente Delgado Florencio, Académico de número (Dermatología) de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

BIBLIOGRAFÍA

- CENDEJAS E., RODRÍGUEZ J.L., CUENCA M., et al.: "Development and validation of a fast HPLC/photodiode array detection method for the measurement of voriconazole in human serum samples. A reference laboratory experience". *Enf Inf Microb Clin* 2013. 31(1): 23-28.
- CRESPO V., DELGADO V., MARTÍNEZ S.: "El Regnum Fungi". En *Micología Dermatológica*. Ed. Salvat. Barcelona.2006. 11-19.
- CUENCA-ESTELLA M. "Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora". *Enf. Inf Microb Clin* 2012.30(5): 257-264.
- ESCOBAR T. Datos no publicados. 2013.
- GAVALDÁ J, MEIJE Y., LEN O. el al.: "Infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido" *Enf Inf Microbiol Clin* 2012: 30(10): 645-653.
- GIANELLA M., MERINO P., MUÑOZ P., PEMÁN J.: "Infección fúngica en hospitales". *Infección* 2012: 16-21.
- GUINEA J.: "La importancia de un aire protegido sin hongos". *Infección*. 2012: 36-37.
- HALL G., PRAT K.: "Evaluation of a chemoluminiscent probe assay for identification of *Histoplasma capsulatum* isolates". *J Clin Microb* 1992. (11): 3003-3004.
- HAWKSWORTH DL.: "Kingdom fungi: Fungal phylogeny and systematic". En Ajello L. Hayr. Ed. Medical Mycology. Topley & Wilson Microbiology and Microbial Infection 1998. 9ª Ed. 43-55.

- MAROTO MC.: "Innovación en el diagnóstico in vitro". Sexta Conferencia del Ciclo "La aportación de la Tecnología Sanitaria". Real Academia Nacional de Medicina. Fundación Tecnología y Salud. 2010.
- MAROTO MC.: "Secuenciación y su utilización en el estudio de los virus fundadores del VIH". *Real Acad Nac Med* 2012, CXXIX: 357-369.
- PIÉDROLA G.: "El diagnóstico microbiológico en las infecciones graves" *An Real Acad Nat Med* 2010; CXXVII: 735-748.
- PROCOF G.: "Molecular diagnosis for invasive fungal infections". *J Mol Diagnos* 2010, 12 (1): 17-19.
- QUINDOS G., ÉRASO E., LÓPEZ-SORIA L. et al: "Enfermedad fúngica invasora. ¿Diagnóstico micológico o molecular?" *Enf Inf Microb Clin* 2012, 30 (9): 560-571.
- WENGENACK M.L., BINNICKER M.J.: "Fungal molecular diagnosis". *Clin Chest Med* 2009. 30(2): 391-408.

INTERVENCIÓN DEL PROF. SEOANE PRADO

Muchas gracias por su presentación, de gran valor didáctico incluso para quienes practicamos disciplinas distintas de la Microbiología. Desde la mía, la Química, y respecto a la interacción del organismo con el hongo, quisiera preguntarle qué se entiende en Micología por un bajo nivel tisular de oxidación-reducción

CONTESTACIÓN

El profesor Seoane, como siempre, realiza preguntas de gran interés. Por ello, le damos las gracias. De entre el elevado número de especies existentes dentro de los hongos, sólo algunas presentan capacidad para invadir los tejidos vivos de los hombres (y por lo tanto producir enfermedades) o de los mamíferos superiores. Una de las razones, se encuentra en que pocas especies fúngicas son capaces de desarrollarse a elevadas temperaturas y en los niveles de óxido-reducción tisular propios de los mamíferos y de las aves. Aquellos que poseen esta rara facultad, han de luchar con las condiciones hostiles del sistema inmunológico que, en la mayoría de los casos, consigue evitar o curar la infección.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Ha sido una Sesión interesante y muy didáctica. Nos ha contado Carmen Maroto el día a día de la vida de un hospital, nos ha hablado de micosis, micosis profundas, la candidiasis, los aspergillus, los mucor... y sobre todo estos hongos nuevos ligados al SIDA que es un problema al que nos enfrentamos de una forma diaria y en ese sentido hay que decir que el día a día de un hospital ha cambiado de una forma extraordinaria, en los libros por ejemplo de ORL clásica, el mucor prácticamente no estaba citado, hoy día yo tengo en este momento dos enfermos con mucor ingresados, donde los factores predictivos de agresividad son los que ha dicho ella, es decir insuficiencia renal, inmunodeficiencia en general. Las armas de las que disponemos no han avanzado al mismo ritmo, es decir, disponemos de las Nistatinas clásicas, de los azoles, de la anfotericina y poco más. Me ha interesado muchísimo, es una de estas conferencias en las que sería interesante que todos nuestros alumnos de todas nuestras facultades estuvieran aquí presentes.

El Prof. Piédrola ha hecho una exposición muy completa sobre la pandemia de ETS que incide con especial dureza sobre los adolescentes, y aunque la promiscuidad sexual es una vieja compañera de viaje de la humanidad, aunque ahora deberíamos hacer algo con rigor y con seriedad, porque lo cierto es que disponemos de los medios y la capacidad necesarios, disponemos de infectólogos, internistas, pediatras, psicólogos clínicos etc., para poder realizar un gran plan pedagógico que sea capaz de permear hasta las capas más vulnerables de nuestra sociedad. Seguramente una de las cosas más eficaces sería incidir sobre la cultura médica de los educadores, familias y de todos aquellos que tienen contacto regular con los adolescentes.

Muchas gracias Prof. Piédrola por habernos hecho reflexionar sobre un tema de salud pública de tanta importancia.

Se levanta la Sesión.

SESIÓN ACADÉMICA DE ENTREGA DE TÍTULO Y MEDALLA
DE ACADÉMICO CORRESPONDIENTE HONORARIO

DÍA 18 DE JUNIO DE 2013

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

Discurso del Ilmo. Sr. D. RAFAEL MATESANZ ACEDOS

**EL MILAGRO DE LOS TRASPLANTES:
EL MODELO ESPAÑOL**

Laudatio por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE MORENO GONZÁLEZ

Académico de Número

LAUDATIO
DEL ILMO. SR. D. RAFAEL MATESANZ ACEDOS

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE MORENO GONZÁLEZ
Académico de Número

Excma. Sra. Dña. Ana Mato, Ministra de Sanidad y Consumo; Ilma. Sra. Dña. Pilar Farjas, Secretaria General de Sanidad; Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, D. Joaquín Poch Broto, Excmos. Sres. Académicos; Miembros de la Junta Directiva de la RANM, Excmos. Srs. Académicos de Número y Académicos Correspondientes; Autoridades Académicas y del Gobierno; Sras. y Sres.

Deseo en primer lugar, agradecer el honor que esta Corporación me hace, al permitirme con esta Laudatio representar a los miembros de la Real Academia en este sencillo acto de recepción que hoy se hace al Dr. D. Rafael Matesanz Acedos.

La vida de Matesanz ha seguido de forma fiel y disciplinada la máxima de Séneca:

“Obra como si la máxima de tu voluntad y de tu conducta fuese ser declarada código universal para todos los hombres. Obra de modo que trates a la humanidad en ti mismo y en el prójimo como fin y nunca como medio. Obra siempre como si fueses el legislador y al propio tiempo el súbdito de un reino de voluntades libres y racionales”.

El Dr. Matesanz nació en Madrid en 1949, estudiando Medicina en la Universidad Complutense y especializándose en Nefrología en la Fundación Jiménez Díaz, Doctorándose en la Universidad Autónoma de Madrid. En 1977 comienza a trabajar en el Servicio de Nefrología del Hospital Ramón y Cajal desde sus inicios donde obtiene la Jefatura de Sección en 1979. Su trabajo Clínico se centra en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica mediante diálisis y trasplante. Debe señalarse que durante estos años desarrolló el mayor programa de hemodiálisis domiciliaria de toda España. En estos dos hospitales madrileños entra en contacto con el mundo de la donación de órganos, por entonces muy limitado al trasplante renal y desarrolla las ideas organizativas que posteriormente habría de aplicar en la ONT.

En 1989, el entonces ministro Excmo. Dr. D. Julián García Vargas, ante la situación por la que pasaba el trasplante en España, con unas cifras de donación en la parte media-baja de Europa y las protestas de

los pacientes en lista de espera, le encarga iniciar un proyecto que se mantenía abandonado desde su redacción en el BOE en 1980: “La ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES”. Las dificultades iniciales del proyecto en el que muy pocos creían las describió él mismo, años después, en su libro “EL MILAGRO DE LOS TRASPLANTES”, en el que resume, como en un tiempo record, un organismo entonces sin presupuesto y con un mínimo personal compuesto por dos secretarías y seis enfermeras fue capaz de dar la vuelta a todo el sistema de donación y trasplantes de manera que ya en 1992 España había pasado a ser líder mundial en donaciones.

Un puesto de honor que se ha mantenido hasta hoy, 21 años después, con una cifra de 33-35 donantes por millón, que duplican las europeas y son 8-10 puntos superiores a las de los Estados Unidos de América.

Su labor fundamental como responsable de la ONT desde sus inicios ha sido aglutinar voluntades de muchos miles de profesionales sanitarios de toda España hasta formar un sistema de donación y trasplantes que hoy día es admirado e imitado en todo el mundo y conocido como: “**El Modelo Español**”. Un nuevo sistema Organizativo que ha permitido salvar o mejorar la vida a muchos miles de enfermos en nuestro país y que el Dr. Matesanz como organizador ha ido exponiendo y desarrollando en los cinco continentes hasta constituir una de las señas de identidad más visibles de la sanidad española que incluso le ha hecho ser reconocido como embajador de la “Marca España”.

Esta actividad y reconocimiento internacional le ha llevado a ser Presidente de la Comisión de Trasplantes del Consejo de Europa durante 7 años y Vicepresidente otros dos. Presidente del Consejo Iberoamericano de donación y Trasplantes desde su fundación en el año 2005. Asesor de la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Y DEL INSTITUTE OF MEDICINE de Estados Unidos en materia de donación y trasplantes.

En el año 2010, como Presidente del grupo de Salud Pública del Consejo de la Unión Europea, fue el principal impulsor y redactor de la Directiva Europea de Trasplantes de Organos, que en gran medida traslada la filosofía del modelo español a los 27 países de la Unión. El Dr. Matesanz ha recibido distinciones de multitud de países, entre los que destaco Argentina, República Dominicana, Perú, Ecuador; República Checa e Italia y ha comparecido ante las comisiones de sanidad de los parlamentos del Reino Unido y de la República Francesa.

Fue durante dos años asesor del gobierno de la Toscana en Italia, estableciendo allí un sistema similar al español que mantiene unos índi-

ces de donación de más de 40 donantes por millón. Como muestra de la ilusión y extraordinaria actividad de Matesanz he de decir que durante su paso por Florencia, ciudad por la que siente verdadera pasión y en la que procura perderse siempre que puede con su mujer, Victoria, también fue director del Instituto Toscano de Tumores, señal de que los italianos supieron apreciar sus capacidades organizativas.

Lógicamente, como necesidad para su actividad, habla correctamente inglés, italiano y francés y aparte de sus actividades relacionadas con la ONT, ha sido Director General del INSALUD desde 1996 al año 2000, presidente de la Comisión Nacional de Nefrología durante 6 años y Secretario de la misma comisión otros 11 años más.

Entre otras muchas distinciones, fue Premio Jaime I de la Generalitat Valenciana en 1999, Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad en 2006 y Medalla de oro de la ORGANIZACIÓN MEDICA COLEGIAL en 2011... En el año 2010 recibió, como director de la ONT, el PREMIO PRINCIPE DE ASTURIAS de Cooperación Internacional.

Es autor de más de 400 trabajos en revistas españolas e internacionales y alrededor de 200 capítulos de libros y monografías, sobre nefrología, donación y trasplante de órganos, tejidos y células y gestión sanitaria. A lo largo de su carrera ha pronunciado más de 800 conferencias en todo el mundo y ha sido Director de numerosos cursos de formación de profesionales sanitarios de España, Latinoamérica y la Unión Europea en colaboración con varias Universidades. Desde hace 20 años dirige el MASTER ALIANZA, gracias al que se han formado en España más de 300 médicos de toda Latinoamérica que hoy están trasladando nuestro modelo a sus países.

Ha sido director de la revista NEFROLOGIA, órgano oficial de la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGIA, durante 21 años, así como de la REVISTA ESPAÑOLA DE TRASPLANTES y de la TRANSPLANT NEWSLETTER, órgano oficial de la Comisión de Trasplantes del Consejo de Europa.

Ha trabajado con doce ministros, lo que probablemente sea todo un record, con mayor o menor entendimiento y lo que es más difícil aún, sin perder su independencia. Está casado con Victoria, también médico del Hospital Ramón y Cajal y tiene dos hijos, David y Natalia, que no han querido seguir la carrera de medicina. El tiempo que le queda libre, que evidentemente no es mucho, le gusta pasarlo con su familia o viajar con Victoria a Italia, a París o a su casa en el golfo de Rosas, donde puede desconectarse, aunque no totalmente, de la atmósfera profesional que le rodea.

Esperemos que no acepte los requerimientos del Gobierno Alemán para mejorar la Organización de Trasplante en ese magnífico país. Y si lo acepta, que sea para bien de Europa, pues es profunda nuestra reciente historia, superando el concepto de País o Estado, por uno más justo, más ambicioso, como el de la Unión Europea. Donde haya algo que mejorar en la Organización de Trasplantes, allá estará, sin duda, Rafael Matesanz.

EL MILAGRO DE LOS TRASPLANTES: EL MODELO ESPAÑOL DE DONACIÓN Y TRASPLANTES

Por el Ilmo. Sr. D. RAFAEL MATESANZ ACEDOS
Académico Correspondiente Honorario

La escasez de órganos para trasplante constituye el factor limitante fundamental de estas terapéuticas. La demanda crece de manera exponencial a medida que mejoran los resultados de supervivencia y por tanto la posibilidad de que se beneficie un número cada vez mayor de enfermos. Diversos países han adoptado estrategias parciales que tan solo han conducido a elevaciones discretas o pasajeras de la donación, o incluso no han producido aumento alguno. A principio de los años noventa, España inició un enfoque integrado del problema de la escasez de órganos para trasplante diseñado específicamente a aumentar la donación de órganos de cadáver. La **Organización Nacional de Trasplantes (ONT)** se creó en 1989, e indujo entre otras medidas, la creación de una red nacional de coordinadores, entrenados específicamente, con un alto grado de motivación y con un perfil específico y distinto al de otros países europeos. Desde la creación de la ONT, España ha pasado de la parte media – baja de los índices de donación en Europa, con 14 donantes por millón de población a unos niveles mantenidos durante los últimos años de 33 – 35 donantes pmp, con mucha diferencia con los más elevados del mundo. Se trata del único ejemplo en todo el mundo de un país grande con un incremento continuo de los índices de donación, que ya alcanza alrededor de un 150% en 20 años, con aumentos paralelos de los trasplantes de todos los órganos sólidos.

Se conoce internacionalmente como “**Spanish Model**” al conjunto de medidas adoptadas en nuestro país para mejorar la donación de órganos. Estas medidas han sido ampliamente descritas en la literatura especializada y serán desarrolladas a lo largo de este libro. A continuación pasamos a hacer una descripción de las más importantes, así como de sus posibilidades de traslado a otros países o regiones y de los condicionantes de dicho traslado.

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL MODELO ESPAÑOL

Los resultados alcanzados no pueden entenderse si no se contempla lo acaecido en España como un enfoque integrado dirigido a mejorar la do-

nación de órganos de cadáver, que incluye la existencia de un marco básico adecuado desde el punto de vista legal, económico, ético, médico y político. En modo alguno se puede pensar que el **Spanish Model** consista simplemente en poner coordinadores en todos los hospitales, como en ocasiones se ha pretendido simplificar. Es necesario definir ante todo cuales son los puntos fundamentales que explican el éxito español, los requisitos para su traslado a otras regiones o países y como consecuencia, los factores estructurales que pueden influir en los resultados de manera positiva o negativa.

Los puntos básicos que (todos juntos) definen este modelo son:

- La red de **coordinadores de trasplante** a tres niveles: **nacional, autonómico y hospitalario**.
- Los dos primeros niveles nombrados y financiados por la administración sanitaria nacional y autonómica, constituyen una verdadera **interfaz entre los niveles políticos / administrativos y los profesionales**. Todas las decisiones técnicas se toman por consenso en una Comisión del **Consejo Interterritorial** formado por los responsables de la coordinación nacional y de cada una de las autonomías.
- El tercer nivel, el **coordinador hospitalario** debe ser un **médico** (aunque ayudado siempre por personal de enfermería en los grandes hospitales), que trabaja casi siempre en la coordinación a **tiempo parcial**, está situado **dentro del hospital**, y **depende de la dirección del mismo** (no del equipo de trasplante). Desde el punto de vista **funcional**, **está íntimamente ligado a la coordinación autonómica y nacional**.
- La mayoría de los coordinadores son **intensivistas**, lo que implica una participación activa de estos especialistas en la donación de órganos. La dedicación a tiempo parcial les permite continuar con su trabajo previo, lo que es especialmente importante en los pequeños hospitales.
- Un **programa de calidad** en el proceso de donación de órganos, en realidad una **auditoria continúa de muerte encefálica** en las unidades de vigilancia intensiva, llevada a cabo por los coordinadores de trasplante.
- La **oficina central de la ONT** actúa como **agencia de servicios** en apoyo de todo el sistema. Está encargado de la **distribución de órganos, la organización de los transportes, el manejo de las listas de espera, las estadísticas, la información general y especializada** y en general cualquier acción que pueda contribuir

a mejorar el proceso de donación. Es muy importante el apoyo que presta la oficina central y algunas autonómicas sobre todo a los pequeños hospitales, en los que no es posible llevar a cabo sin ayuda la totalidad del proceso.

- Un **gran esfuerzo en formación continuada**, tanto de los coordinadores como de gran parte del personal sanitario, con **cursos generales y específicos de cada uno de los pasos del proceso**: detección de donantes, aspectos legales, entrevista familiar, aspectos organizativos, gestión, comunicación...).
- **Reembolso hospitalario** por las administraciones autonómicas, que financian de manera específica y adecuada las actividades de obtención y trasplante de órganos. De otra manera sería impensable el mantenimiento de la actividad, sobre todo en los pequeños hospitales no trasplantadores.
- Mucha dedicación a los **medios de comunicación** con el fin de mejorar el nivel de conocimiento de la población española sobre la donación y el trasplante. Una **línea telefónica de 24 horas (la misma que la ONT, reuniones periódicas con periodistas, cursos de formación en comunicación para coordinadores**, así como una rápida actitud de manejo de la **publicidad adversa y las situaciones de crisis** cuando éstas se producen han constituido puntos importantes a lo largo de estos años en conseguir un clima positivo para la donación de órganos.
- Una **legislación adecuada, técnicamente similar a la de otros países occidentales**, con una definición de la muerte encefálica, de las condiciones de extracción de órganos, de la ausencia de motivación económica, etc.

Es evidente que la implementación de todas estas medidas es algo más que colocar coordinadores de trasplante y no son fáciles de llevar a cabo en su conjunto. Los resultados pueden verse muy influenciados porque se preste más o menos atención a algunos de estos factores o por las diferencias estructurales entre los distintos países.

IMPORTANCIA DEL COORDINADOR DE TRASPLANTES EN EL MODELO ESPAÑOL

El concepto de coordinador nació en los países anglosajones y del centro de Europa a principios de los ochenta, coincidiendo con la rein-

corporación al arsenal terapéutico de los trasplantes de hígado y corazón y la consiguiente necesidad de disponer de estos órganos en las condiciones adecuadas. El hecho de que de un mismo donante fallecido se pasaran a extraer varios órganos, y a veces por parte de equipos quirúrgicos ubicados muy lejos del hospital donde se producía la donación cambió por completo el panorama al pasar de la relativamente sencilla extracción renal a la multiorgánica con una logística realmente compleja. De ahí surgió la necesidad de profesionales que cubrieran todas las nuevas y múltiples demandas organizativas.

Un factor común a la mayoría de los países que primero adoptaron el concepto y desde luego en Estados Unidos fue el carácter no médico de los coordinadores y su papel meramente auxiliar en el proceso de donación-trasplante. Enfermeras, técnicos, asistentes administrativos, trabajadores sociales pasaron a desempeñar unas tareas que en casi todos los países se contemplaban como tediosas, rutinarias y desde luego totalmente marginales en el proceso de implantar el órgano en el cuerpo del receptor. Obvio es decir que los niveles retributivos de los médicos norteamericanos hacían absurdo plantear siquiera su intervención en unas tareas consideradas secundarias.

El concepto de coordinador se introduce en España a través de Cataluña a mediados de los ochenta coincidiendo con el entusiasmo innovador de los primeros años de transferencias sanitarias a dicha comunidad desde la administración estatal. La gran mayoría de esta primera hornada catalana y muchos de los que siguieron inmediatamente después en el País Vasco, Madrid y otras zonas del Estado eran médicos especializados en nefrología. En general se contrató para esta tarea a nefrólogos jóvenes con el período de formación recién acabado y que casi siempre simultaneaban este trabajo con otras tareas más específicas de su especialidad.

El escenario descrito, dio paso en 1989 con la creación efectiva de la **Organización Nacional de Trasplantes (ONT)** a la eclosión de una serie de profesionales fuertemente motivados y entusiastas, que en muy pocos años hicieron pasar a España de un puesto medio - bajo en el ranking europeo de donaciones de órganos (14 donantes por millón de habitantes -pmp- y año en 1989) al primer lugar del mundo con una diferencia sobre el resto de los países que no hace sino ampliarse año a año hasta alcanzar unas cifras de 33-35 donantes pmp a lo largo de la primera década del presente siglo. El mundialmente conocido como **“Spanish Model”**, punto de referencia internacional obligado a la hora de hablar de potenciar la donación de órganos desde un punto de vista científico,

asienta sobre el papel y la función desempeñadas por estos profesionales que describiremos a continuación. Fundamentalmente ellos, bajo la dirección funcional de la ONT han sido los responsables de que España constituya el único país que ha experimentado un incremento progresivo y continuado de las tasas de donación a lo largo de los últimos 21 años.

PERFIL DEL COORDINADOR DE TRASPLANTES EN ESPAÑA

La creación en Septiembre de 1989 de la **ONT** llevó aparejada en cuestión de pocos meses una nueva definición de prioridades hacia la potenciación de la obtención de órganos y tejidos y a su través a la consecución de un mejor funcionamiento general del sistema.

La ONT se constituyó como una verdadera agencia de servicios para todo el Sistema Nacional de Salud, y se articuló a través de un esquema organizativo funcional no jerarquizado, constituido por tres niveles de coordinación: nacional, autonómico y hospitalario. De estos tres eslabones, los dos primeros pasaron a tener unas misiones de carácter administrativo y organizativo en el ámbito suprahospitalario nacional o regional, mientras que los coordinadores hospitalarios pronto pasaron a ser los responsables de potenciar la donación de órganos en el interior de su hospital y desde luego, la pieza clave del sistema. En pura consecuencia, tanto el perfil como las funciones, dependencia, ubicación, formación y sistema retributivo se articularon en función de conseguir este objetivo principal. El resto de las funciones, con ser importantes, pronto pasaron a un segundo plano, eclipsadas por el valor intrínseco de lograr un mayor número de donaciones que a su vez hagan posibles la realización de más trasplantes.

Podemos resumir la filosofía del “**Modelo Español**” de obtención de órganos en los siguientes puntos:

- Los donantes de órganos son por definición personas que fallecen en situación de muerte encefálica (los donantes de tejidos son siempre actividades secundarias en relación con el tema principal que son los donantes de órganos en muerte encefálica, y los donantes en asistolia un pequeño porcentaje con un enfoque muy específico). Ello implica necesariamente su ubicación en las unidades de vigilancia intensiva (UVI).
- Este hecho implica la concentración de esfuerzos en dichas UVIs. Cualquier acción dirigida en otra dirección tiene dudosa

rentabilidad y desde luego una relación coste/beneficio menos favorable.

- En contra de lo que pueda pensarse desde un plano meramente instintivo o a la vista de los índices de donación, el número potencial de donantes de órganos es razonablemente similar en relación con la población atendida en todos los países occidentales desarrollados con un sistema sanitario moderno y por tanto con un número suficiente de camas de UVI. Por supuesto existen variaciones epidemiológicas en relación con un mayor o menor número de traumatismos o una mayor o menor incidencia de hipertensión, pero en conjunto no explican las diferencias en los índices de donación entre los distintos países o las regiones de un mismo país.

La causa número uno de pérdida de donantes en todo el mundo, y la que realmente marca las diferencias entre países y entre hospitales es la no detección de los donantes potenciales, es decir, de aquellos enfermos que fallecen o pueden fallecer en situación de muerte cerebral. Cualquier porcentaje posterior de pérdida por causas médicas, legales, negativas familiares o cualquier otra quedan sobradamente compensados por una detección adecuada. A la inversa, si no se piensa en los fallecidos en determinadas circunstancias como donantes potenciales, por muy bien que funcione el resto del proceso los resultados serán insatisfactorios.

- El agente fundamental capaz de actuar sobre este proceso será por tanto un médico ubicado primariamente en las UVIs, que sea capaz de indicar de igual a igual a los otros médicos responsables de estas unidades, que un paciente por el que ya no puede hacerse más por conservarle con vida, todavía puede contribuir a salvar la de otros pacientes a través de la donación de órganos.

Con todos los matices que se quieran, la base del modelo español es tan simple como ésta. Disponer en todos los hospitales de profesionales específicamente entrenados en la consecución de todos los pasos encaminados a potenciar la donación (lo que en terminología inglesa se denomina "in-house medical transplant coordinators"). La ONT actúa en este entramado como favorecedora de todos los pasos necesarios para que el proceso se lleve a cabo con éxito (formación, legislación, relaciones con los jueces, con la prensa, etc.).

Las recomendaciones de la ONT, seguidas de una forma progresiva por los distintos hospitales y administraciones sanitarias, confi-

guraron en poco tiempo una red de coordinación médica en todo el mundo. La propia dinámica de los hechos ha ido modificando alguna de las premisas iniciales, generando una figura nueva y con claros matices diferenciados con lo que ocurre en otros países. El perfil de los coordinadores de trasplante, de acuerdo con las recomendaciones de la ONT, y desde luego sin pretensiones de uniformidad en todo el Estado es el siguiente:

a) Equipos de coordinación. Composición y dedicación:

Es más correcto hablar de equipos de coordinación que de coordinadores puesto que está claro que en un hospital mediano o grande no resultaría posible la cobertura efectiva de los 365 días del año. Se recomienda que en los grandes hospitales con equipos de trasplante activos, la coordinación esté formada por **un médico a tiempo parcial junto con un número de enfermeras igual al del número de programas de trasplante** (riñón, hígado, corazón o pulmón), en este caso a tiempo total. En los hospitales pequeños o medianos sin programa de trasplante pero con unidad de vigilancia intensiva, la fórmula propuesta es la de un médico a tiempo parcial, ayudado o no de una enfermera dependiendo de la capacidad potencial de generación de donantes. Obvio es decir que los hospitales sin unidad de vigilancia intensiva no precisan de coordinador de trasplantes dada la virtual imposibilidad de que en ellos se produzca una donación efectiva.

Uno de los aspectos más característicos, aunque también más controvertidos del modelo español es la dedicación parcial de los coordinadores, en especial los facultativos. Ello contrasta con la tendencia centroeuropea y anglosajona de hacer de la coordinación una profesión más o menos definitiva para técnicos de grado medio o incluso sin una calificación especial. En España se ha considerado imprescindible que en todos los hospitales haya un facultativo que afronte las tareas de detección y consecución de donantes, fundamentalmente por el hecho de tener que tratar de igual a igual con los responsables de la atención médica al donante y la necesidad de establecer un sistema proactivo de detección de muertes cerebrales, algo muy difícil de establecer por parte de una enfermera aislada. Por otra parte, el hecho de que haya un coordinador médico, habitualmente en relación con las unidades que generan los donantes como luego se comentará en detalle simplifica enormemente el proceso

de formación en cuanto a diagnóstico de muerte cerebral, requisitos médicos o mantenimiento del donante.

Sin embargo, hay dos aspectos fundamentales que explican el por qué del médico a tiempo parcial. Por una parte el económico ya que la dedicación parcial supone afrontar un plus económico en forma de complemento, localización o pago por acto médico, pero no el hecho de afrontar el coste total de un médico, algo inviable sobre todo en hospitales pequeños donde el número de donantes y en consecuencia el de días de trabajo con una cierta intensidad puede ser de 3 ó 4 al año. Incluso en los grandes hospitales, los donantes generados pueden estar entre 20 y 30 al año, lo que tampoco justificaría una dedicación total salvo que las funciones de la coordinación derivasen hacia coordinadas que nada tienen que ver con las actualmente admitidas.

Con ser importantes estas razones, resulta todavía mas relevante a efectos de los resultados conseguidos, la posibilidad de sustitución no traumática del coordinador médico a tiempo parcial cuando por las características del trabajo que desarrollan se sienten cansados y deciden dedicarse de nuevo plenamente a su especialidad, o simplemente los resultados de su gestión han empeorado de manera significativa. El famoso "burn out" o síndrome del médico quemado, tan frecuente en la sanidad tiene en el coordinador de trasplantes una víctima propiciatoria como consecuencia de la dureza física y sobre todo psicológica de este trabajo, lo cual implica la necesidad de recambios frecuentes. Sobre todo en los primeros tiempos (hoy las cosas son un tanto distintas), la vida media del coordinador de trasplantes en España no solía superar los 4-5 años, y el hecho de haber mantenido inalterado su puesto hospitalario como intensivista, nefrólogo o cualquier otra especialidad hizo que el cambio se pudiera hacer sin demasiados problemas. Existen numerosos ejemplos perfectamente documentados de descensos en los índices de donación de determinados hospitales que se corrigen de forma casi inmediata al cambiar de coordinador, algo que no es posible hacer cuando como ocurre en otros países, la coordinación ha pasado a ser casi una profesión de por vida. No hay problema en cambio para que la enfermería se dedique a la coordinación a tiempo total, especialmente en los hospitales con programa de trasplante dado que como luego se discutirá, sus tareas cotidianas se han diversificado hacia el apoyo de los equipos trasplantadores, mas en consonancia con lo que ocurre en otros países.

b) Procedencia y número de equipos:

En su gran mayoría el grupo de médicos coordinadores se divide entre los nefrólogos, como colectivo históricamente más interesado e involucrado en la donación de órganos, y los intensivistas como grupo más cercano al lugar donde se generan las donaciones. El resto se divide entre otras especialidades muy diversas que van desde la anestesiología, cirugía o cualquier otra de tipo médico. En 1993, cuando la red de coordinación se podía considerar ya prácticamente desarrollada y España ocupaba ya el primer lugar del mundo en donaciones de órganos, el 33% de los coordinadores médicos eran nefrólogos y el 48% intensivistas quedando el 19% restante para otras especialidades. Por lo que se refiere a la enfermería las cifras eran parecidas aunque más volcadas hacia la nefrología (41%, 32% y 27% respectivamente). Esta tendencia creciente del papel de los intensivistas se ha mantenido en los últimos años.

A finales de los noventa se alcanzó un número y composición de equipos que se mantienen razonablemente estables desde entonces. En 1998 existía un total de 139 equipos, con 154 médicos y 79 enfermeras coordinadoras. A principios del 2013, 23 años después de la implantación del modelo, había ya 185 equipos con 254 médicos y 158 enfermeras. Por lo que se refiere a los médicos, tan solo un 5 % tenían una dedicación plena, de acuerdo con la filosofía expuesta hasta ahora. Nada menos que un 84 % eran intensivistas o anestesistas mientras que los nefrólogos representan ya solo el 5 %. La procedencia es mucho más variada por lo que se refiere a la enfermería, y por supuesto mucho más frecuente la dedicación plena a la coordinación.

En general se puede decir que el coordinador más adecuado será aquel que muestre un mayor interés por esta labor dado el marcado componente vocacional y hasta cierto grado de entusiasmo que requiere su trabajo diario. La diferencia entre la actitud pasiva de quien está "a demanda", y el empeño de quien se esfuerza al máximo por detectar cualquier donante potencial, explican casi siempre las discrepancias en los índices de donación entre hospitales o entre distintas zonas del país.

c) Dependencia:

También la dependencia es una característica peculiar del modelo español dado que en la mayoría de los países con un sistema "clásico" de

trasplantes, los coordinadores dependen del jefe del equipo de trasplantes, habitualmente el profesor de cirugía. En España la recomendación de la ONT fue muy clara desde el principio: el coordinador de trasplante debe considerarse un colaborador directo del director del hospital en materia de trasplantes, de un modo análogo a la coordinación de docencia, urgencias o calidad. Es fundamental por múltiples motivos, la no dependencia jerárquica de los equipos de trasplante, con los que por otra parte deberá establecer una amplia interdependencia de carácter funcional que en el plano suprahospitalario debe plasmarse en una íntima y continua conexión con la coordinación autonómica y con las directrices técnicas de la ONT.

d) Funciones:

Habría que empezar diciendo que el coordinador tiene una misión principal y fundamental: **la obtención de órganos**. Todo lo demás puede contribuir a dar contenido a las funciones del equipo de coordinación, sobre todo en los grandes hospitales, pero siempre debe ser considerado accesorio y en modo alguno puede justificar la ineficacia en la consecución de donantes, como venía ocurriendo en el pasado con alguna frecuencia.

Para lograr este objetivo, en plena concordancia con la filosofía general del "Modelo Español", es preciso un enfoque integrado del proceso de donación que en definitiva viene a significar no dejar nada a la improvisación. Todos los pasos que conducen a la donación de órganos deben estar perfectamente establecidos y protocolizados de manera que cualquier fallo sea susceptible de ser detectado y solventado. La obtención de órganos es siempre una cadena de acontecimientos con el riesgo es que se acabe rompiendo por el eslabón más débil.

El primer paso en la generación de órganos es la **detección de los donantes potenciales**. Es sin duda el punto más importante de todo el proceso ya que todos los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que la incidencia de muertes cerebrales no es muy distinta entre los países industrializados y que la escasez de órganos existente en casi todo el mundo es un problema de infradetección. Lo que realmente va a marcar la diferencia entre dos países o entre dos hospitales va a ser la detección sistemática de cualquier persona que fallece en situación de muerte cerebral, alrededor de un 12-14% de los enfermos muertos en Unidades de

Vigilancia Intensiva o bien un 2% de los que lo hacen en un gran hospital. El hallazgo de unos porcentajes significativamente inferiores debe hacer pensar siempre en un problema de detección.

La necesidad de que no se pierdan potenciales donantes por no haber pensado en ellos explica las preferencias por los intensivistas como coordinadores de trasplantes ya que ellos detectan de primera mano y sin necesidad de intermediarios los pacientes fallecidos en muerte cerebral. Explica también la conveniencia de que se trate de un médico y no de otro profesional sanitario ya que solo así se puede establecer una relación igualitaria con los responsables de la UVI a la hora de discutir cada caso, aunque en todo el proceso posterior se vea perfectamente secundado por el personal de enfermería. Pone de manifiesto igualmente la necesidad de que el coordinador esté dotado de unas habilidades diplomáticas y un don de gentes que le haga obviar los inevitables roces que se generan en el día a día de los hospitales, ya que en la mayoría suele haber mas de una unidad de intensivos entre las que no son infrecuentes las tiranteces que al final pueden traducirse en una pérdida de donantes. Aunque cualquier especialista puede tener estas dotes que le conviertan en un buen coordinador, lo cierto es que al no trabajar físicamente en la UVI acaba necesitando de un intermediario que hace más difícil el proceso.

Una vez detectado el potencial donante es fundamental la consecución de un **mantenimiento** adecuado evitando todo tipo de incidencias que puedan deteriorar los órganos o en el peor de los casos imposibilitar la donación porque se produzca la parada cardiaca antes de finalizar el proceso. Cuanto mas delicado es el órgano, mas posibilidades hay de deterioro ante una inestabilidad hemodinámica. Son el pulmón y el corazón los que antes se deterioran y hay que pensar que su pérdida va a hacer que dos enfermos fallezcan antes o después en lista de espera. El proceso no es especialmente complicado y puede ser llevado a cabo por un intensivista bien entrenado. Requiere no obstante una dedicación intensa durante las horas que dure el proceso tanto por parte del médico como de la enfermería y de una formación específica sobre las características de estos todavía enfermos, hasta que se realice el diagnóstico de muerte cerebral, que equivale desde un punto de vista científico, ético y legal a la muerte del individuo.

El siguiente paso es la **realización del diagnóstico de la muerte encefálica** que deberá ser efectuado siempre por tres médicos distintos a los del equipo de trasplante y en el que por supuesto el coordinador se debe limitar a solicitar la colaboración y facilitar la tarea de los mismos,

empleando los procedimientos diagnósticos mas adecuados en cada caso de acuerdo con la legislación vigente.

Una vez hecho el diagnóstico de muerte puede ser necesario conseguir la **autorización judicial** en caso de causa no médica y siempre y en todo caso lograr la **autorización familiar**, algo no específicamente explicitado en nuestra legislación pero que la costumbre, la actitud social y la de bastantes jueces ha convertido en práctica imprescindible en España y en la mayoría de los países de nuestro entorno. También éste es un punto crucial porque todavía un 15 - 17% de las familias no dan el consentimiento, con unas diferencias muy marcadas entre los equipos de coordinación bien entrenados y aquellos que no lo están pudiendo llegar en este caso a superar el 50% de negativas. La forma de plantear la donación es crucial en el desenlace de todo el proceso y puede marcar la diferencia entre que se consigan los órganos o bien se pierdan y con ellos unas cuantas vidas humanas que podrían haberse salvado.

Una vez obtenidas las autorizaciones y establecido el diagnóstico de muerte, es necesario **preparar toda la logística intrahospitalaria** para proceder a la extracción de órganos, al tiempo que se contacta con la oficina central de la ONT con el fin de proceder a la adscripción formal de los distintos órganos de acuerdo con los criterios previamente establecidos y acordados entre equipos y administraciones autonómicas. Poco o nada tiene que ver en cuanto a logística, tiempo empleado y consumo de recursos hospitalarios la antigua extracción renal, limitada hoy a tan solo un 15% de las extracciones en pacientes de edad avanzada o con patología asociada, con la extracción multiorgánica (hígado, corazón, pulmón, páncreas además de riñón) a la que no sin frecuencia se une la extracción de tejidos que puede demorar el proceso bastantes horas con todo lo que ello implica en cuanto a personal y horas de quirófano.

Desde la Organización Nacional de Trasplantes se asignan los distintos órganos a equipos trasplantadores situados a veces a muchos kilómetros de distancia del lugar donde se produce la donación. Ello implica la necesidad de prolongar el proceso hasta que todos los equipos coinciden en el hospital y efectúan la extracción y preservación de los órganos. Una extracción multiorgánica puede llegar a implicar a más de 100 personas entre profesionales sanitarios de distintos hospitales, aeropuertos, ambulancias, policía etc. y la figura del coordinador es fundamental para que todo el proceso se lleve a cabo de manera adecuada. El es quien **dirige el proceso**, debe llevar la voz cantante y adoptar las decisiones

necesarias para que todo funcione, al tiempo que facilita la tarea de todos los implicados.

La labor del coordinador en el momento de la extracción no finaliza cuando se han obtenido y preservado los órganos. Debe **atender a los familiares** en todos sus requerimientos y asegurarse de que se produzca una restitución lo mas perfecta posible del aspecto externo del donante de manera que a simple vista resulte imposible constatar que se ha producido la extracción.

Todo lo expuesto hasta ahora es con diferencia lo más importante que es exigible a los coordinadores de trasplante, pero su labor se ha diversificado notablemente en los últimos años. Por un lado debe **motivar a los profesionales** sanitarios y no sanitarios a través de charlas y cursos específicos como el EDHEP (programa hospitalario europeo de promoción de la donación) y por supuesto del trato y la explicación personal. La actitud ante la donación de todo el hospital resulta fundamental para conseguir que todo el proceso funcione adecuadamente. El trasplante es probablemente el mejor ejemplo de trabajo en equipo en el que cada día interviene un porcentaje mayor de profesionales del hospital. De ahí la importancia de ganarse la complicidad de cuantas mas personas mejor dado que un simple comentario irresponsable o mal intencionado a la familia puede dar al traste con todos estos esfuerzos.

El coordinador de trasplantes es el responsable de cumplimentar adecuadamente el protocolo del **Programa de Garantía de Calidad en el Proceso de Donación**. El objetivo de este programa es triple:

1.- Definir la capacidad teórica de donación de órganos según el tipo de hospital.

2.- Detectar los escapes durante el proceso de donación, con el análisis de las causas de pérdidas potenciales de donantes

3.- Describir los factores hospitalarios que tienen impacto sobre el proceso de donación

Del análisis de estos datos se pueden hacer comparaciones con otros hospitales similares al tiempo que deben derivarse las necesarias propuestas de mejora. Los resultados de este programa se comunican periódicamente a la ONT así como a la administración sanitaria correspondiente a través del coordinador de calidad que en este campo debe trabajar en íntimo contacto con el de trasplantes. La participación en este programa es requisito imprescindible para que un hospital determinado solicite a la ONT la **evaluación externa**, que se lleva a cabo por parte de expertos en coordinación procedentes de otros hospitales.

Cada vez es más importante la participación de los coordinadores más antiguos en la **formación** de los más nuevos. Los cursos de formación han sido la base sobre la que se ha asentado gran parte del éxito del modelo español. No solo los nuevos coordinadores se forman en estos cursos, sino un buen número de médicos y personal de enfermería que han llegado a constituir una verdadera cantera que asegura la viabilidad y el buen funcionamiento del sistema para el futuro.

En los grandes hospitales trasplantadores, el equipo de coordinación suele colaborar en el **mantenimiento y la actualización de las listas de espera** así como su comunicación a la ONT. El riesgo que tienen estas actividades como se expuso anteriormente es que acaben por llenar la jornada y sirvan de justificación para un hospital donde por la causa que fuere no se generan donantes.

Un aspecto en el que los coordinadores se involucran cada vez más es el de la **promoción de la idea de la donación** a la población general así como las relaciones con los medios de comunicación. Aunque esta tarea no puede ser exclusiva de los coordinadores, lo cierto es que la multiplicidad de los aspectos relacionados con el trasplante, difícilmente abaricable por un solo tipo de especialista de una forma detallada, junto con la conveniencia de centrar el mensaje que debe llegar al ciudadano acerca de los trasplantes en la idea de la donación ha hecho que desde hace tiempo, la ONT haya recomendado que sean los coordinadores quienes se encarguen preferentemente del tema.

Precisamente como consecuencia de esta gran variedad de aspectos relacionados con la donación y los muy distintos tipos de trasplantes: legales, técnicos, éticos, mediáticos, organizativos y desde luego económicos, es por lo que los coordinadores han evolucionado hacia la **centralización de todos estos aspectos**, de importancia creciente en los grandes hospitales y para los que de otra forma no es fácil que los gerentes hallen soluciones adecuadas. La necesidad de **gestionar** de una manera eficiente los importantes recursos que es preciso dedicar a estas terapéuticas, así como la importancia de que ello se haga de una manera coordinada con lo que realizado en otros centros y de acuerdo con las directrices de la ONT, ha creado la necesidad de que estos profesionales vayan asumiendo estas responsabilidades como se comentará más adelante.

Los coordinadores se han convertido en España a lo largo de los últimos años en el referente obligado de gestores, profesionales sanitarios, periodistas y población general a la hora de abordar los múltiples aspec-

tos que los trasplantes plantean en el día a día. Ya no es posible gestionar de una forma eficiente la obtención y trasplante de órganos y tejidos sin un enfoque específico llevado a cabo por personas especialmente preparadas para ello. Este es un concepto fundamental que además va a ser tanto mas cierto en el futuro dado que se considera que dentro de unas décadas, hasta un 50% de las intervenciones quirúrgicas que se lleven a cabo en un gran hospital van a estar relacionados con los trasplantes de órganos, tejidos o células. Los hospitales y las administraciones sanitarias en general deben proveerse de las personas y las herramientas de gestión necesarias para afrontar con las mayores garantías esta realidad actual y estos retos futuros.

COORDINACION SUPRAHOSPITALARIA: LA ONT

La filosofía de la coordinación intrahospitalaria de trasplantes expuesta a lo largo de estas líneas y base del Modelo Español de trasplantes, nace en 1989 con la creación de la Organización Nacional de Trasplantes. La ONT se concibió como un organismo técnico, sin atribuciones de gestión directa y sin competencias ejecutivas específicas, pero con una labor de armonización entre las administraciones central y autonómica y un liderazgo indiscutible en todas las materias relacionadas con el trasplante, que once años después de su creación continúa siendo el único ejemplo de entidad coordinadora funcionalmente eficaz en toda la sanidad española.

Curiosamente solo bastantes años después, con la publicación en Enero del 2000 del Real Decreto que regula la obtención y el trasplante de órganos ha tenido la ONT un reconocimiento legal en el Boletín Oficial del Estado, muchos años después de que lo tuviera de hecho en todo el mundo, así como una estructura administrativa adecuada a sus funciones. Este reconocimiento se ha completado durante el año 2009 con la publicación del Estatuto de la ONT que regula su estructura, composición, fines y competencias. Funcionalmente la ONT se concibió como un sistema reticular establecido sobre tres niveles básicos: nacional, autonómico y local. Estos tres niveles se repiten y se complementan articulándose a través de la **Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial** (Coordinación Nacional vs. Coordinaciones Autonómicas) y de las sucesivas comisiones regionales de trasplantes (Coordinación Autonómica vs. Coordinadores Hospitalarios).

La ONT, a través de su oficina central dirigida por el coordinador nacional ha sido de importancia capital a la hora de canalizar los esfuerzos de instancias sanitarias y no sanitarias en pro de la donación y el trasplante. En el tema que nos ocupa actúa como nexo de unión entre las administraciones sanitarias locales, nacionales y europeas, asesorándolas en materia de trasplantes, al tiempo que transmite a la red de coordinadores hospitalarios y recibe de ellos la información necesaria para llevar a cabo sus cometidos. La dependencia jerárquica del coordinador hospitalario de la dirección del centro, junto con una dependencia funcional de la coordinación autonómica y nacional resulta básica para entender el funcionamiento de este sistema.

En definitiva, el sistema descrito en este capítulo es una perfecta adaptación a la compleja realidad sanitaria española de una serie de ideas sencillas pero totalmente originales que vinieron a dar un vuelco a la situación previa en el panorama nacional e internacional de los trasplantes. España es el único ejemplo en el mundo de un país de tamaño medio-grande con un incremento de la donación de órganos mantenido a lo largo de casi 20 años. La escasez de órganos no se debe a una falta de donantes potenciales sino a la incapacidad en materializarlos en donantes reales. La suma de un sistema proactivo de detección de donantes, llevado a cabo por coordinadores bien entrenados, la introducción de un audit continuo de muerte encefálica en todos los hospitales y la combinación de una ambiente social positivo, un tratamiento adecuado de la relación con los medios de comunicación y un reembolso adecuado de los hospitales por la actividad de extracción y trasplante explican en su conjunto el éxito obtenido.

REFERENCIAS DE INTERÉS:

1. MATESANZ R. La Organización Nacional de Trasplantes: Un año después. *Nefrología* 1991; 11(Sup. 1): 13-22.
2. MATESANZ R: El coordinador de trasplantes. En *Coordinación y Trasplantes: El Modelo Español*. R. Matesanz y B. Miranda (edit.).Aula Médica, 1995:17-19.
3. MATESANZ R. Organ procurement in Spain. *Lancet* 1992: 733.
4. MATESANZ R., MIRANDA B, FELIPE C, NAYA T: Continuous improvement in organ donation. *Transplantation* 1996; 61(7):1119-21.
5. MIRANDA B., MATESANZ R. International issues in transplantation. Setting the scene and flagging the most urgent and controversial issues. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998: 129-143.
6. MATESANZ R., MIRANDA B.: A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: The Spanish Model. *J. of Nephrol* 2002; 15(1):22-28

7. Transplant Newsletter: International figures on organ donation and transplant activity in 2009. Council of Europe. Ed. R. Matesanz. Aula Médica Eds., Madrid, 2010.
8. MATESANZ R.: Factors influencing the adaptation of the Spanish Model of Organ Donation. Transplant International 2003 (July). In press.
9. MATESANZ R: Trasplantes de órganos, gestión y sistemas sanitarios. Nefrología 2001, 21 (Sup. 4): 3-12.
10. "Meeting the Organ Shortage: Current status and strategies for improvement" <http://www.social.coe.int/en/qoflife/publi/donation.htm>.
11. MATESANZ R., DOMÍNGUEZ-GIL B. Strategies to optimized deceased organ donation. Transplant Rev. 2007; 21: 177-188.
12. El Milagro de los Trasplantes. de la Donación de Órganos a las Células Madre. Ed.: Rafael Matesanz. La Esfera de los Libros, Madrid 2006.
13. "El Modelo Español de Donación Y Trasplantes". Ed.: Rafael Matesanz. Aula Médica, Madrid 2008.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Excma. Sra. Ministra de Sanidad, D^a Ana Mato
Excmos e Ilmos. Sres. Académicos
Señoras y señores.

Sean mis primeras palabras de agradecimiento y bienvenida muy especialmente a la Sra. Ministra que con su presencia da realce institucional a este acto de la Academia y por supuesto también mi más cordial bienvenida al Dr. Matesanz que se incorpora a las tareas de esta Casa.

La biografía de Matesanz como ha quedado expuesto en la laudatio de Enrique Moreno es el relato de la excelencia mantenida a lo largo de toda una vida.

Desde el punto de vista general la Sanidad española es la historia de un éxito colectivo y por supuesto la ONT que creó Matesanz es uno de los puntos más brillantes de la misma.

Pero no se trata tanto de un milagro como la consecuencia del talento, la constancia y la generosidad, que atesora Matesanz en gran medida.

Hoy es un gran día para la Academia porque estoy seguro que la presencia del nuevo Académico Honorario entre nosotros nos enriquece de forma considerable.

Dijo W. Churchill que el problema es que los hombres no quieren ser tanto útiles como importantes, añadiría yo que algunos de ellos como es el caso del nuevo Académico a fuerza de ser útiles han acabado siendo extraordinariamente importantes.

Muchas gracias.

XV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 1 DE OCTUBRE DE 2013

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

PREVENCIÓN EFECTIVA DE LA DIABETES TIPO 2
EFFECTIVE PREVENTION OF DIABETES TYPE 2

Por el Excmo. Sr. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES

Académico de Número

¿SE PUEDE RETRASAR EL ENVEJECIMIENTO DEL CEREBRO?

IS IT POSSIBLE TO DELAY AGING OF THE BRAIN?

Por el Illmo. Sr. D. FRANCISCO MORA TERUEL

Académico Correspondiente

PREVENCIÓN EFECTIVA DE LA DIABETES TIPO 2

EFFECTIVE PREVENTION OF DIABETES TYPE 2

Por el Excmo. Sr. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES*

Académico de Número

Resumen

La diabetes tipo 2 se manifiesta a partir de la 4ª década de la vida en personas predispuestas genéticamente y que generalmente desarrollan sobrepeso, por la aparición de resistencia periférica a la insulina. El páncreas reacciona inicialmente con una hipertrofia de células beta que conduce a hipersinsulinemia y normoglicemia para agotarse mas tarde al cabo de varios años y desarrollar hiperglicemia. Los fármacos hasta ahora utilizados permiten su tratamiento como enfermedad crónica pero no su curación. Los elementos responsables de la resistencia insulínica están relacionados con el estrés oxidativo y la inflamación, al igual que lo que ocurre en el propio páncreas. La melatonina es una hormona con un elevado poder antioxidante que al administrarse a animales de experimentación viejos (SAMP8) con presencia de resistencia insulínica e hiperinsulinemia con índice HOMA elevado y disminución del contenido pancreático de insulina es capaz de revertir ambas situaciones mediante la reducción de factores como TNF α , NF κ B, IL 1,2 y 6 que inducen apoptosis. Este efecto se relaciona con la potenciación de Sirt 1 y FOXO en el páncreas así como genes de diferenciación PCNA, Pdx y Sei1 y disminución de parámetros de apoptosis que a su vez restablecen su funcionalismo. Estos efectos han podido comprobarse igualmente en personas con diabetes tipo 2 donde el tratamiento con melatonina es capaz de revertir situaciones de agotamiento pancreático.

Abstract

Diabetes type 2 appears in the 4th decade of life in persons with a genetic predisposition and that generally show overweight, by the appearance of peripheral insulin resistance. Pancreas reacts initially with beta cell hypertro-

* Con la colaboración de Sara Cuesta Sancho, Cruz García, Sergio Paredes y Elena Vara Ameigeiras.

phy leading to hyperinsulinaemia but maintaining normoglycemia, and later on after some years with beta cells getting exhausted with the appearance of hyperglycemia. Drugs used until now allow the treatment of diabetes as a chronic disease but are not able to cure it. The elements responsible for insulin resistance in peripheral tissues are related with oxidative stress and inflammation in the same way as occurs in the endocrine pancreas. Melatonin is a hormone with a high antioxidant power that when given to old experimental animals (SAMP8 mice) that show already insulin resistance and hyperinsulinemia with increased HOMA index and reduced insulin production by the pancreas, is able to revert the situation by reducing several inflammation and oxidative stress associated factors such as TNF alpha, NFkB, IL1;2; and 6 that are able to induce apoptosis. This effect is potentiated by the increase in Sirt 1 and FOXO in the pancreas as well as by other genes of differentiation PCNA, Pdx and Sei1 and by the reduction of apoptosis markers restoring its normal function. These effects have been observed also in persons with diabetes type 2 in which treatment with melatonin is able to revert situations of pancreatic exhaustion.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Las estimaciones indican que para el año 2030 su prevalencia alcanzará proporciones epidémicas y afectará a 366 millones de personas en todo el mundo (Wild y cols, 2004; Valdés y cols, 2007). Bien sea por la mala alimentación, el sobrepeso o la vida sedentaria el hecho es que el 14% de los españoles padecen obesidad crónica y la mayoría de ellos desarrolla diabetes tipo 2. El porcentaje de casos de afectados en España en los últimos años ha pasado de un 8 a un 12 por ciento. (Valdés, et al 2007).

La diabetes representa entre el 15 y el 20% del gasto sanitario en nuestro país, esto es, entre 10.000 y 15.000 millones de euros al año, según datos del Sistema Nacional de Salud. (Wild et al 2004).

Desde hace tiempo quedo demostrado que las variables más directamente relacionadas con la presencia de DM2 son la edad, la historia familiar de diabetes y el sedentarismo y la obesidad (Franch y cols, 1992).

La diabetes tipo 2 aparece normalmente después de los 40 años en humanos. El defecto principal que tiene lugar en este tipo de diabetes es la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina por la presencia de factores predisponentes y factores desencadenantes entre los que destacan el sedentarismo y la obesidad. Esta resistencia aumentada conduce en un primer momento al incremento compensador de la secreción de insulina por los islotes de Langerhans, hasta que el

páncreas sufre un proceso de agotamiento, los niveles de insulina disminuyen y ya no puede seguir compensando la resistencia y aparece la diabetes clínica.

La elevación crónica de los valores de glucemia, incluso en ausencia de síntomas, conlleva lesiones en múltiples tejidos, de los que son especialmente sensibles los pequeños vasos de la retina, los riñones y los nervios periféricos, donde las complicaciones de la diabetes son más frecuentes y evidentes. Además, la diabetes conlleva un importante riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) tanto por sí sola como combinada con otros factores de riesgo como la hipertensión arterial y la dislipidemia. El resultado final es que las personas con DM2 tienen entre 2 y 4 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que la población general y entre un 50 y un 80% de las personas con diabetes muere por ECV (Diabetes Atlas, 2003).

PÁNCREAS ENDOCRINO

La función del páncreas endocrino se altera con la edad, observándose por un lado una reducción de la síntesis de insulina, y apareciendo por el otro un aumento del estrés oxidativo que junto con el aumento de la resistencia a la acción de la misma con lo que se favorece la aparición de diabetes en los ancianos. El páncreas endocrino está formado por los islotes de Langerhans. (Vara 2010) que a su vez están compuestos de

Células beta (β): producen y liberan insulina que regula el nivel de glucosa en la sangre, facilitando el uso de glucosa por las células y retirando el exceso de glucosa que se almacena en el hígado en forma de glucógeno y en el tejido graso en forma de triglicéridos (grasas) Estas células constituyen alrededor de un 60-70% de las células de los islotes.

Células alfa (α): sintetizan y liberan glucagón que aumenta el nivel de glucosa sanguínea estimulando la formación de ésta a partir del glucógeno almacenado en los hepatocitos. Representan entre el 10-20% del tamaño del islote. Se activan por hipoglucemia y se inhiben por la hiperglucemia.

Células delta (δ): producen somatostatina, se cree que regula la producción y liberación de la insulina por las células β , así como la producción y liberación de glucagón por las células α .

Células PP: producen polipéptido pancreático

Células épsilon (ϵ): hacen que el estómago produzca y libere ghrelina.

DIABETES TIPO 2 Y ENVEJECIMIENTO

Existen abundantes datos en la literatura que demuestran la asociación en humanos entre envejecimiento y la disminución de la tolerancia a la glucosa y/o diabetes tipo 2 (Rodes Texidor y Guardia Massó, 1997 Graidon y Tesier 2000). El defecto básico es como se ha comentado antes, la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina y en menor grado, una deficiencia relativa de secreción de esta hormona (Khan 1998). Como se ha dicho anteriormente, la diabetes tipo 2 normalmente se desarrolla en personas de más de 40 años, y va asociada a la obesidad fundamentalmente central. La resistencia a la insulina puede estar genéticamente determinada como es el caso de los sujetos con historia familiar de esta enfermedad o puede presentarse también como resultado de un exceso de hormonas de contrarregulación (pacientes con cushing, acromegalia o feocromocitoma).

Como el defecto fundamental que se da en esta enfermedad es la deficiente repuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, los niveles plasmáticos de glucosa pueden ser inicialmente normales gracias a la hiperinsulinemia compensadora que se establece pero luego, cuando el páncreas endocrino no es capaz de mantenerla, se va desarrollando hiperglucemia de manera gradual. En consecuencia suele ser asintomática durante un tiempo prolongado y las primeras manifestaciones suelen aparecer alrededor de los 40 años de edad.

RESISTENCIA A INSULINA (RI)

La RI crónica o mantenida es el rasgo común de numerosas enfermedades, como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), las dislipemias o la enfermedad cardiovascular (Iozzo et al 1999). La resistencia a la insulina se manifiesta, sobre todo en los tejidos periféricos como el músculo y el tejido adiposo, por una baja tasa de captación y oxidación de las moléculas de glucosa.

Se han postulado diversos mecanismos por lo que puede aparecer la resistencia a insulina:

Defectos prerreceptor: por la producción de una molécula de insulina anormal o por la presencia de anticuerpos contra ésta. Así como también síntesis aumentada de hormonas contrarreguladoras (glucagon, hormona de crecimiento, glucocorticoides y catecolaminas) (Poco

frecuente) o bien por la presencia de sustancias que de alguna forma interfieren a este nivel. Las más frecuentes son los ácidos grasos libres aumentados (obesidad) y los parámetros de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis asimismo aumentados como consecuencia de procesos vinculados al envejecimiento.

Defectos del receptor: resultado de mutaciones puntuales generando un receptor con baja afinidad por la insulina o incapaz de autofosforilarse. (Muy poco frecuente).

Defectos postreceptor: implican mutaciones tanto en las moléculas transportadoras de glucosa como en la síntesis deficiente de transportadores (defectos en la activación de los IRS) y alteraciones en la translocación de GLUT 4. (poco frecuentes).

La hiperinsulinemia compensadora es el mecanismo por el cual un sujeto resistente a la insulina logra mantener una tolerancia normal a los hidratos de carbono. Cuando este mecanismo no llega a ser suficiente, porque la secreción hormonal disminuye y no es capaz de compensar, sobreviene la intolerancia a los hidratos de carbono y aparece hiperglucemia. (Khan, 1998) Un aspecto importante que hay que considerar es el hecho de que no todos los sujetos con resistencia a la insulina llegan a desarrollar diabetes mellitus tipo 2, lo cual indica que el defecto de la célula β es esencial para que aparezca la enfermedad clínicamente.

La obesidad, especialmente la central contribuye al desarrollo de la diabetes tipo 2 juntamente con la predisposición genética (Lingohr et al 2002)

El incremento de ácidos grasos libres así como alteraciones hormonales o incremento de adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o el NF κ B o las interleucinas 1, 2 y 6, pueden jugar un papel central en la patogénesis de la resistencia a la insulina. El TNF- α es una citoquina proinflamatoria que ejerce importantes efectos tanto en el metabolismo de la glucosa como en la sensibilidad a la insulina. También el NF κ B y varias interleucinas proinflamatorias como IL1;2,6, etc.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora que determina para poder mantener los niveles de glucemia normales, se han vinculado al mayor riesgo de aterogénesis y enfermedad macrovascular en el Síndrome Metabólico (SM) Se sabe que la RI es el proceso fisiopatológico común al conjunto de factores de riesgo cardiovascular. (DECODE Study Group 2003).

MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN EL ENVEJECIMIENTO: ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y APOPTOSIS

El estrés oxidativo se define como una alteración del equilibrio entre las especies prooxidantes y las antioxidantes, a favor de las primeras (Sies, 1986).

Según la teoría de radicales libres el envejecimiento se debe a la acumulación excesiva de estos, encargados en principio de diversas reacciones de oxidación enzimática.

Se ha podido comprobar además que la producción de muchas moléculas pro-inflamatorias aumenta con la edad, como citoquinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β , INF- γ), prostaglandinas (TXA₂, PGE₂, PGH₂, PGG₂), enzimas (iNOS, COX-2) y factores de transcripción relacionados con estas moléculas (NF- κ B) (Chung y cols., 2001; 2002). Basándose en estos hallazgos, Chung ha propuesto una **hipótesis inflamatoria del envejecimiento** (Chung y cols., 2001), la cual postula que, con el envejecimiento se produce un desbalance entre factores anti- y pro-inflamatorios a favor de éstos últimos, dando lugar a un estado pro-inflamatorio persistente que produciría daño tisular.

Estas teorías, la del estrés oxidativo y la inflamatoria se complementan entre sí ya que los radicales libres están muy relacionados con los procesos inflamatorios, hasta el punto que estos forman parte de las moléculas efectoras de la respuesta inflamatoria, y a su vez, inducen su expresión.

El organismo dispone de mecanismos de protección frente a los radicales libres que pueden ser de varios tipos. Halliwell en 1995 definió antioxidante como "cualquier sustancia que, cuando está presente en bajas concentraciones comparado con el sustrato oxidable, disminuye significativamente o inhibe la oxidación de este sustrato" (Sies, 1993; Halliwell and Gutteridge, 1995; Halliwell, 1996).

Los antioxidantes se pueden clasificar en antioxidantes enzimáticos y antioxidantes no enzimáticos. En el organismo existen diversos como la superoxidodismutasa (SOD), la catalasa, la glutatión reductasa (GR) y peroxidasa (GPx), etc.

La SOD se encarga de convertir el radical libre superóxido (O₂) en peróxido de hidrógeno, que es un radical libre menos dañino.

La glutatión S transferasa (GST) pertenece a una familia muy importante de enzimas que intervienen en procesos de desintoxicación celular.

La GPx es un enzima implicado en la eliminación de peróxido de hidrógeno y en la conversión de hidroperóxidos de lípidos en sus respec-

tivos alcoholes y por último oxida el glutatión reducido (GSH) a oxidado (GSSG).

La GR es un enzima que cataliza la reducción del GSSG a GSH que será utilizado por la GPx para la reducción del peróxido de hidrogeno y de los lipoperóxidos, que son tóxicos.

El glutatión es el tiol no proteico más abundante en las células de mamíferos. Constituye el principal antioxidante endógeno de carácter no enzimático. En estado reducido (GSH) desempeña numerosas e importantes funciones metabólicas (Viña, 1990), entre ellas, se encarga de proteger a la célula frente al ataque oxidativo, ya sea por radicales libres, peróxidos u otros agentes nocivos como los generados por radiaciones.

Apoptosis El proceso de apoptosis también denominado muerte celular programada, constituye una forma fisiológica de “suicidio celular” programado. La apoptosis ocurre en condiciones fisiológicas normales, durante el desarrollo y la embriogénesis, para permitir la remodelación orgánica, la metamorfosis, en el recambio normal de los tejidos, como mecanismo de defensa, y, en una etapa más tardía de la vida, y de forma mucho mas extendida, en el envejecimiento.

MELATONINA

La melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina es una indolamina aislada por Lerner y cols en 1958 a partir de extractos de la glándula pineal. Es una molécula muy conservada en la evolución filogenética (Poeggeler y Hardeland., 1994; Macías y cols., 1999), que está presente en todos los animales y plantas con la misma estructura molecular. Se cree que apareció con la misión fundamental de neutralizar los radicales libres, poseyendo un potente efecto antioxidante.

La melatonina se sintetiza a partir del triptófano (aminoácido aromático esencial). Esta biosíntesis tiene lugar en la glándula pineal y en otros tejidos productores de melatonina como la retina (Grace y cols., 1991), médula ósea (Tan y cols., 1985), glándula lacrimal (Mhatre y cols., 1988), cuerpo ciliado del iris (Aimoto y cols., 1985), ovario (Itoh y cols., 1997), sistema inmunitario (Guerrero y Reiter., 2002), aparato digestivo (Bubenik., 1980; Vakkuri y cols., 1985a; Huether y cols., 1992; Tan y cols., 1999a) y el sistema portal hepático (Huether y cols., 1992).

La melatonina es una molécula bastante hidrofóbica y liposoluble que atraviesa fácilmente por difusión simple la bicapa de la membrana del pi-

nealocito. Esto da lugar a que el estímulo de la síntesis de melatonina en la glándula pineal eleve muy rápido sus niveles en plasma y en todos los compartimentos del organismo (Reiter, 1991b). La melatonina es transportada unida a la albúmina (70%) y libre en plasma (30%). La vida media en plasma oscila entre 20 y 40 minutos (Vakkuri y cols., 1985b). De cualquier forma los niveles plasmáticos de melatonina están condicionados por el ciclo luz/oscuridad siguiendo un ritmo circadiano con concentraciones altas durante la noche y basales bajas durante el día (Menéndez-Peláez y cols., 1987; Reiter, 1991a).

Los mecanismos de acción de la melatonina pueden dividirse en dos:

-Mediados por la unión a su receptor (de membrana MT1 y MT2 o nuclear).

-Independientes de receptor (interacción con proteínas intracelulares y actividad antioxidante).

Acciones antioxidantes de la melatonina

Hay muchos trabajos que demuestran la capacidad de la melatonina para reaccionar con los ROS. Su acción directa se debe a que la melatonina y alguno de sus metabolitos poseen la capacidad de depurar por sí mismos algunas especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (Acuña-Castroviejo y cols., 2001; Reiter y cols., 2003b).

Además la melatonina es capaz de estimular la actividad y expresión de otros sistemas antioxidantes endógenos dando lugar a una reducción global del estrés oxidativo (Antolín y cols., 2002; Mayo y cols., 2002).

Estimula el ciclo del glutatión, aumentando la actividad de la GPx y GR, regulando así el balance GSSG/GSH (Martín y cols., 2000a). Además aumenta la producción de glutatión a través de otras vías.

La melatonina estimula otras enzimas antioxidantes como la SOD (Antolín y cols., 1996) y la catalasa (Coto-Montes y Hardeland, 1999; Acuña-Castroviejo y cols., 2001; Reiter y cols., 2003a). También inhibe enzimas generadoras de radicales libres como la aminolevulinato sintasa (Antolín y cols., 1996) y la NOS (Pozo y cols., 1994; 1997). La melatonina además de todo esto es un agente neuromodulador e inhibe la translocación del factor de transcripción NFkB al interior del núcleo (Chuang y cols., 1996).

Melatonina y envejecimiento

Los recién nacidos y hasta los tres meses de vida producen cantidades muy elevadas de melatonina en relación con los adultos pero carecen de ritmo circadiano. Los niveles plasmáticos nocturnos y diurnos empiezan a diferenciarse al final del primer año de vida (Waldhauser y cols., 1993; Reiter., 1998). Este ritmo circadiano se mantiene hasta los 45-65 años, periodo en el cual decae progresivamente hasta igualarse los valores diurnos y nocturnos (Reiter., 1995b). El ciclo menstrual, la exposición solar, fármacos (β bloqueantes), el ejercicio y el estrés son algunos factores que afectan al ritmo circadiano de melatonina (Ariznavarreta y cols., 2002).

MODELO UTILIZADO

El ratón con envejecimiento acelerado (del inglés *senescence-accelerated mouse* [SAM]) es un ratón caracterizado por su rápida progresión al envejecimiento una vez ha alcanzado la edad reproductiva. (Butterfield Poon 2005).

Estos ratones se obtuvieron en la Universidad de Kyoto, por selección fenotípica de la cepa AKR/J que mostraban manifestaciones seniles de forma temprana (Takeda et al 1981). En 1975, cinco camadas de los ratones que se encontraban más exhaustos se eligieron como progenitores de la serie P (senescence prone serie) y tres camadas de ratones que presentaban un envejecimiento normal fueron los progenitores de la serie R (senescence resistant serie).

El modelo SAMP8 es utilizado normalmente en investigación biogerontológica debido a que su rápido envejecimiento cursa con deterioro cognitivo y un déficit en el aprendizaje y la memoria a medida que progresa su ciclo vital (Takeda 1999, Takeda, 2009). Pero además de esto, los ratones SAMP8 muestran un elevado estrés oxidativo, hallazgo coherente con los efectos de la acción de los radicales libres de oxígeno en diversas biomoléculas que producen alteraciones en las funciones celulares (Chung et al 2001). El modelo SAMR1 no muestra fenotípicamente signos de senescencia y por ese motivo es utilizado como cepa control de los SAMP8.

DETERIORO DE LA FUNCION ENDOCRINA PANCREATICA CON LA EDAD

Está demostrado que las personas que padecen esta enfermedad normalmente presentan un estado de hiperinsulinemia durante años antes de que las características clínicas de la diabetes aparezcan [Ahn et al 2007, Kaneko et al 2005], cuando se llega a agotar el páncreas. Está demostrado que las personas que padecen diabetes normalmente experimentan un estado de normoglicemia e hiperinsulinemia antes de que las características típicas de la diabetes aparezcan [Ahn et al 2007, Kaneko et al 2005].

En los animales viejos SAMP8 los niveles de glucemia no están todavía afectados al compararlos con los jóvenes, pero si se observan diferencias en el índice HOMA que está significativamente aumentado en los viejos. Esto significa que los animales utilizados en este estudio se encuentran ya en un estado de importante resistencia a la insulina que se compensa mediante el incremento de su secreción lo cual es capaz de mantener la glucemia, pero si este estado persistiera, una vez agotado el páncreas, los niveles de insulina en plasma descenderían y los niveles de glucosa empezarían a aumentar con lo que se considerarían animales con diabetes tipo 2 establecida.

Los niveles de insulina en plasma (mUi/L) sí que aumentan con la edad mientras que el contenido pancreático de esta hormona expresado en ng/mg tejido disminuye (Cuesta et al 2011a,b). Esto nos lleva a pensar que el páncreas de estos animales está ya deteriorado debido al envejecimiento y no es capaz de incrementar suficientemente la secreción de insulina necesaria para compensar la situación de resistencia periférica aumentada porque los tejidos periféricos han aumentado su resistencia a la acción de la insulina y esto fuerza al páncreas a secretar más hormona con lo que ésta aumenta efectivamente su concentración en el plasma, pero el contenido en páncreas disminuye porque ya está en el límite de su capacidad de sintetizar insulina y mantiene la hiperinsulinemia a base de forzar el páncreas al máximo. En el presente estudio se observa que, la expresión del mRNA de la insulina en el páncreas no cambia entre animales SAMP8 viejos y jóvenes, lo que significa que se mantiene todavía la síntesis al mismo nivel que los jóvenes.

En los ratones SAMR1 no envejecidos se observa también un pequeño aumento de la insulina plasmática pero al revés que en los primeros, también de la pancreática. Esto significa que el páncreas de estos anima-

les no se encuentra tan deteriorado debido al envejecimiento y por lo tanto es capaz de seguir manteniendo el contenido pancreático normal de insulina y mantener altos los niveles plasmáticos y así conseguir que los niveles de glucosa no se modifiquen. El índice HOMA también aumenta un poco con la edad pero mucho menos que en los SAMP8.

Además en los ratones SAMP8 aumenta con la edad la expresión de glucagón (hormona contrarreguladora). Varios autores han observado que la diabetes tipo 2 es una enfermedad caracterizada no solamente por problemas en la función y en la masa de células β , sino que también se observa un incremento de células α dando lugar a una hipergluca-gonemia debido a disfunciones en las células α [Unger y. Orci, (1975), Yoon, et al (2003), Wang, et al (2005)]. Los animales viejos tienen mayor expresión de genes para GLUT-2 que es un transportador de glucosa en el páncreas, pero también es un sensor de glucosa que aumenta la sensibilidad a ésta. En este estudio se ha demostrado que el mRNA de GLUT-2 está sobreexpresado en el páncreas de los animales SAMP8 viejos, lo que podría ser una de las razones por las que no se observa en estos animales un aumento en los niveles plasmáticos de glucosa, y no se hacen patentes las características clínicas de la diabetes.(Cuesta et al 2011).

La disminución en la producción de melatonina, el aumento en la secreción de insulina, el aumento en la resistencia a ésta en los tejidos periféricos y en los islotes pancreáticos son características típicas del envejecimiento [Takeda, (2009), Brüning, et (1997) Khan, (1998) Porte (1991). McClain, y Crook, (1996)].

Como hemos mencionado anteriormente, la diabetes tipo 2 es característica de las personas mayores, por lo que se analizaron los genes de longevidad relacionados con el metabolismo como son los factores FoxO y sirtuina. Los factores de transcripción FoxO (Forkhead box O) juegan un papel importante en la modulación de las funciones metabólicas (Moynihan, et al 2005). Cuando los nutrientes y los niveles de insulina disminuyen, los factores FoxO promueven la expresión de enzimas gluconeogénicas. Bajo condiciones patológicas, incluyendo estados de resistencia a insulina, la señalización de los factores FoxO se ve comprometida (Gross, et al 2009). Se ha demostrado que también participan en la gluconeogénesis, movilización lipídica y que tienen un papel muy importante en la homeostasis de la glucosa y por tanto en el metabolismo y la longevidad (Gremlich, et al 1997).

Se puede observar que en los animales viejos las expresiones de sirtuina 1 y de FoxO 1 y 2 disminuyen, por lo que con la edad se ven comprome-

tidos los procesos mencionados anteriormente como la gluconeogénesis, la movilización lipídica, la homeostasis de la glucosa y por tanto el metabolismo y la longevidad. FoxO1 podría tener un papel importante en la preservación de la masa de las células β funcionales. (Cuesta 2011 a,b).

Se podría pensar que con el envejecimiento la expresión de genes relacionados con la proliferación celular disminuyen y así se explicaría el hecho de que los animales viejos desarrollaran diabetes, ya que al existir más muerte celular y proliferar menor cantidad de estas células, la insulina secretada no sería suficiente para la demanda que genera el organismo, especialmente cuando hay resistencia a la misma. Por ello se midieron genes relacionados con proliferación celular como PCNA y Sei1. Observamos que no hay diferencia en la exposición de estos genes entre animales jóvenes y viejos por lo que, en principio descartamos la idea de que el problema de estos animales fuera la presencia de una menor producción de células β .

En la aparición y progresión de la diabetes se considera muy importante la regeneración celular que tiene lugar en los islotes pancreáticos. Otros autores han demostrado que hay una relación directa entre la disminución de proteínas asociadas con la regeneración celular, como son Pdx-1 y ciclina-D3, y la edad de los individuos. En nuestros resultados hemos observado que la expresión del factor de diferenciación pancreática (Pdx-1) es significativamente menor en los animales SAMP8 viejos. Podemos pensar que estos animales desarrollarán la enfermedad no por un menor número de células beta, sino por una menor regeneración y diferenciación en los distintos tipos celulares de los islotes pancreáticos. (Cuesta et al 2011,a,b).

Se puede observar que los niveles de SOD se encuentran disminuidas en el páncreas de los animales viejos SAMP8 viejos. No existen diferencias significativas éntrelos niveles de GST de animales SAMP8 jóvenes y viejos, por lo que el mecanismo de desintoxicación celular en este modelo no sufre ningún cambio. Sin embargo los animales viejos de la cepa SAMP8 tienen menores niveles de GPx que los jóvenes y también disminuye la expresión de GR, mientras que no se han encontrado diferencias con la edad en los SAMR1. La relacion GSSG/GSH no cambia con la edad en los ratones SAMP8. En los ratones SAMR1 si se observa una disminución de esta relación en los animales viejos al compararlos con los jóvenes. (Cuesta et al 2011 a,b).

La inflamación se define como una reacción de defensa ante cualquier tipo de estrés, ya sea éste fisiológico o no. La respuesta inflamatoria

se lleva a cabo con la finalidad de aislar y destruir al agente dañino o reparar un tejido u órgano dañado.

Se acepta generalmente que el envejecimiento se asocia a una inflamación crónica que conlleva una producción anormal de mediadores pro-inflamatorios incluyendo citoquinas, que a nivel pancreático están implicadas tanto en la disfunción de las células β productoras de insulina, como en la resistencia de los tejidos periféricos a la misma, característica de la diabetes tipo 2.

El envejecimiento fisiológico y muchas de las enfermedades asociadas a él son debidas a la existencia de un proceso inflamatorio de bajo grado que se caracteriza por un aumento de las citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas que a la larga van a ser responsables del proceso de deterioro paulatino de los tejidos. Como hemos mencionado anteriormente, en estudios previos de nuestro grupo se observa que el envejecimiento produce un aumento de las citoquinas inflamatorias en el hígado (Cuesta y cols., 2010) y el corazón (Forman y cols, 2010) en los ratones SAMP8. Los datos actuales en el páncreas se corresponden con los observados previamente mostrando un aumento en los marcadores inflamatorios como son TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 y MCP1 además de un descenso en la expresión de IL-10 en el páncreas de los ratones SAMP8 viejos. Sin embargo no se han encontrado diferencias entre jóvenes y viejos en los ratones SAMR1 de lo que se deduce que todavía no presentan ningún deterioro.

NF κ B es un término genérico que hace referencia a una importante familia de factores de transcripción compuesta por diversas subunidades de la familia **Rel** (Valen y cols, 2001b) que forman dímeros que están directamente relacionados con genes de tipo inflamatorio. NF κ B es un factor pleiotrópico responsable del control transcripcional de numerosos genes (Lenardo y Baltimore., 1989) como los relacionados con citoquinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-6, IL-1 β), ciclooxigenasa (COX-2) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), además es muy importante en la regulación de la respuesta celular en presencia de estrés (Helenius y cols., 2001; Valen et al., 2001a).

En este trabajo demostramos asimismo que los niveles de expresión de NF κ B también se encuentran aumentados en el páncreas envejecido (Cuesta et al 2011a,2011b).

Nuestros resultados corroboran lo observado por Helenius y cols (2001) ya que el envejecimiento aumenta la expresión proteica de todas las subunidades del complejo NF κ B (pero la subunidad p50 no aumenta

de manera estadísticamente significativa, sólo se observa una tendencia) en el páncreas de los ratones SAMP8. Este aumento en la expresión de las subunidades de NFkB puede estar íntimamente relacionada con el incremento que hemos observado en las citoquinas inflamatorias y con el aumento observado en el estrés oxidativo. (Kireev et al 2010).

Hay autores que opinan que Ikbalfa podría actuar como un mecanismo de control y que puede inducir la re-exportación de NFkB al citoplasma. En nuestros animales la expresión de Ikbbeta se encuentra disminuída con la edad por lo que no es capaz de captar el NFkB, que se encuentra unido al ADN activando genes relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis. Ikbbeta empezaría a funcionar cuando existiera algún problema con la subunidad alfa.

La apoptosis es un proceso normal en el desarrollo de los organismos multicelulares y sigue siendo importante durante la vida adulta, eliminando los tejidos y las células dañadas. En los organismos saludables existe un equilibrio entre apoptosis y proliferación (Heimberg y cols, 2001), en cambio, bajo diversas circunstancias como el envejecimiento predominan los procesos apoptóticos y pueden llegar a alterar las funciones fisiológicas. Se sabe que miembros de la familia Bcl-2 están implicados en la señalización de citoquinas y en la supervivencia celular (Rehman y cols, 2003; Le Roith y cols, 2001) por lo que en este trabajo se han estudiado fundamentalmente los sistemas de proteínas pro-apoptóticas y anti-apoptóticas de la familia Bcl-2. Como se ha mencionado anteriormente la familia Bcl-2 está compuesta por miembros pro-apoptóticos como BAD y Bax y miembros anti-apoptóticos como Bcl-2. En este trabajo se ha observado que los miembros pro-apoptóticos aumentan significativamente con la edad mientras que Bcl-2 disminuye, por lo tanto el equilibrio se encuentra desplazado hacia la muerte celular.

Las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAPs) bloquean la actividad de las caspasas. XIAP (del inglés *X-chromosome linked inhibitor of apoptosis protein*) es el miembro más potente de la familia de las IAPs. XIAP inhibe la activación de las caspasas y por lo tanto la iniciación de la apoptosis. (Deveraux et al 1997,1998) Precisamente en este trabajo se ha observado que la expresión de XIAP está disminuida en los animales SAMP8 viejos, pero no se han encontrado diferencias entre jóvenes y viejos en los ratones SAMR1. (Cuesta et al 2011a, 2011b).

TRATAMIENTO CON MELATONINA

La melatonina es una hormona que disminuye con la edad tanto en animales de experimentación como en humanos (Sack et al 1986). Al administrar melatonina a los ratones SAMP8 se observa una disminución de la insulina plasmática a la vez que un aumento de la insulina pancreática, ésta última de forma dosis-dependiente. Además se observa que la glucosa sufre también una disminución en los animales tratados con melatonina. Como es de esperar, el índice HOMA disminuye también en estos animales. Esto significa, que al disminuir el estrés oxidativo y la inflamación en el páncreas este es capaz de aumentar la síntesis de insulina mientras que la disminución de la resistencia periférica posibilita la disminución de sus niveles plasmáticos, lo cual contribuye también a la recuperación del contenido pancreático (Nishida et al 2002).

En los animales SAMR1 no se observan cambios en los niveles de glucosa con el tratamiento, pero sí que disminuyen de manera dosis dependiente tanto el contenido como los niveles plasmáticos de insulina por lo que el índice HOMA-IR también disminuye de manera dosis dependiente. (Cuesta et al 2011a,b).

Observamos pues que los tratamientos con melatonina eran capaces de aumentar la sensibilidad a insulina, con lo que disminuyen sus niveles plasmáticos, sin diferencias en cuanto a los niveles de glucosa. Se ha comprobado por otros investigadores que en ratas obesas y con resistencia a la insulina, la administración de melatonina es capaz de disminuir el peso corporal y los niveles de glucosa [Cuesta et al 2011a] e insulina [Cuesta et al 2011b] plasmáticos. Además la melatonina reduce los niveles de colesterol en distintas especies de mamíferos (Aoyama et al 1988, Hoyos et al 2000). y disminuye el estrés oxidativo en sujetos diabéticos (Baynes 1991) además reduce también la hiperglicemia, hiperinsulinemia e hiperleptinemia.

La masa de células beta pancreáticas está sometida a un riguroso control, tanto en lo que refiere al crecimiento como a la muerte celular. Un desequilibrio en la capacidad compensatoria de las células beta puede dar lugar al desarrollo de diabetes tipo 2.

Se ha observado que los tratamientos con melatonina son capaces de disminuir la expresión de glucagon disminuyendo así la hiper glucagone-mia a la que se ven sometidos los animales SAMP8 viejos.

Como hemos mencionado anteriormente GLUT-2 es, además de un transportador de glucosa, es capaz de aumentar la sensibilidad a ésta.

Con los tratamientos observamos que la expresión de GLUT-2 disminuye debido al hecho de que los niveles de insulina también lo hacen.

Son muchos los estudios que relacionan la administración de melatonina con una disminución en la secreción de insulina tanto *in vivo* (Cuesta *et al* 2011b) como *in vitro* Ratas Goto-Kakizaki (GK) diabéticas muestran niveles plasmáticos de melatonina reducidos a la vez que se observan ligeros aumentos en los niveles de insulina (Ling *et al* (1998).

Que la melatonina disminuye los niveles plasmáticos de insulina *in vivo* es algo que está muy comprobado. Los tratamientos con melatonina, son capaces de disminuir la expresión de insulina, glucagon y somatostatina en los animales SAMP8 viejos al disminuir la resistencia a la misma. Además la melatonina es capaz de reducir la expresión de insulina.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, los tratamientos con melatonina serían capaces de prevenir la “fatiga” a la que están sometidas las células beta pancreáticas por la existencia de estrés oxidativo, por lo que puede ser una buena terapia etiopatogénica de la diabetes tipo 2. Teniendo en cuenta que la producción de melatonina disminuye con la edad de los individuos (Reiter, 1998 and Reiter *et al.*, 1981), se podría especular que debido a la pérdida de esta capacidad antioxidante, el aumento de los radicales libres podrían causar más daños en las últimas etapas de la vida (Reiter, 1998 and Reiter *et al.*, 1981), (Reiter, 1997 y Reiter, 1998). En cuanto a las enzimas antioxidantes:

La SOD que encontrábamos disminuida en el páncreas de los animales viejos SAMP8 no se modifica con el tratamiento con melatonina a ninguna de las dos dosis. En los animales SAMR1 si que es capaz de aumentar la expresión de este enzima.

La GST no se encontraba modificada en los animales SAMP8 viejos y por lo tanto los tratamientos con melatonina no ejercieron ningún efecto.

La GPx se encontraba disminuida en los animales viejos SAMP8 pero la melatonina no fue capaz de modificar su expresión con ninguna de las dos dosis. Tampoco se encontraron diferencias ni con la edad ni con el tratamiento en los animales de la cepa de los SAMR1.

La GR disminuye con el envejecimiento en los ratones SAMP8, en los que con la dosis más baja de melatonina no se modifica la expresión de este enzima pero la dosis más alta, paradójicamente, disminuye su expresión por debajo del nivel de detección. Esto podría ser debido a que en los animales tratados con melatonina a dosis altas casi no tienen niveles de peróxido de hidrógeno y de lipoperóxidos y no es necesaria la presencia del enzima para detoxificarlos.

La relación GSH/GSSG no varía con la edad en los animales SAMP8. Al tratar a los animales con melatonina observamos que este porcentaje aumenta con el tratamiento a la dosis más baja. Esto podría ser debido a que la melatonina a la dosis más elevada y de forma directa hace que en el organismo se produzcan menos radicales libres y por lo tanto no sería necesario neutralizarlos (Cuesta et al 2011^{a,b}).

En nuestros resultados observamos que el tratamiento con melatonina disminuye la expresión de citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-1 β (ésta última de manera dosis dependiente) y aumenta la expresión de IL-10 también siguiendo un patrón dosis-repuesta. Por lo tanto es capaz de modular el estado inflamatorio asociado a la edad en los animales SAMP8.

El tratamiento es capaz también de aumentar la expresión de los factores FoxO y de Sirtuina 1. Observándose un efecto dosis-dependiente.

Se sabe que la melatonina inhibe el crecimiento celular y la metástasis invasiva en cultivo de células cancerosas, además hay muchos estudios en los que se demuestra que la melatonina in vivo disminuye el crecimiento de los tumores. Las propiedades antitumorales de la melatonina no se limitan a la inhibición del crecimiento celular aumentando también la apoptosis (Cos et al 1998).

Por otra parte, la melatonina también ha demostrado poseer propiedades oncostáticas, anti-apoptóticas e inmunomoduladoras actuando como inmunoestimulante en células no cancerígenas.

En nuestros resultados observamos que la dosis más baja de melatonina disminuye de manera significativa la expresión de PCNA pero no se observan diferencias en cuanto a la expresión de Sei1. La expresión de Pdx-1 no se ve modificada con esta dosis de melatonina. En cambio, la dosis más alta aumenta la expresión de PCNA, tampoco cambia la expresión de Sei1 y aumenta la expresión de Pdx-1.

CONCLUSIONES

Se observan dos estados importantes en el desarrollo de la resistencia a insulina dependiendo del modelo de estudio. Los ratones SAMR1 como son más resistentes al envejecimiento, su páncreas no está muy dañado y al empezar a sufrir resistencia a insulina comienza a secretar más insulina, compensando el problema. En los ratones SAMP8, como el páncreas se encuentra más deteriorado por el estrés oxidativo y la inflamación, no se puede secretar más insulina o este proceso no puede mantenerse

mucho tiempo lo que conduce primero a una disminución del contenido pancreático de insulina y si el problema persistiera nos encontraríamos en un aumento de los niveles de glucosa.

En estos animales SAMP8 viejos que se han estudiado, se detecta un estado pre-diabético ya que muestran alteraciones en la expresión relativa de genes relacionados con la secreción de insulina, la diferenciación de los islotes y el metabolismo de la glucosa. Este problema no está generado porque se produzcan un menor número de células β , sino porque hay una menor diferenciación de las mismas y no llegan a desarrollarse como células secretoras de insulina.

De acuerdo con los datos observados se puede suponer que la administración del tratamiento es capaz de compensar los niveles de insulina y mejorar el metabolismo de la glucosa, por lo tanto, se podría decir que los tratamientos podrían recuperar la función pancreática.

AGRADECIMIENTOS

Est trabajo ha sido posible con una ayuda del Instituto Carlos III, Red de Envejecimiento y Fragilidad RD 12/0043/0032. Se agradece el trabajo de Rocio Campón y Daniel Campón como técnicos de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

- Acuña Castroviejo D., Martín M., Macías M., Escames G., León J., Khaldy H. y Reiter R.J. (2001). **Melatonin, mitochondria and cellular bioenergetics.** *J. Pineal Res.* 30:65-74.
- Aimoto T., Rohde B.H., Chiou G.C y Lauber J.K. (1985). **N-acetyltransferase activity and melatonin level in the eyes of glaucomatous chickens.** *J. Ocul. Pharmacol.* 1:149-160.
- Ahn, Y.B. et al., **Changes in gene expression in beta cells after islet isolation and transplantation using laser-capture microdissection,** *Diabetologia* 50 (2007) 334-342. 426.
- Antolín I., Mayo J.C., Sáinz R.M., del Brio M.A., Herrerías F., Martín V. y Rodríguez C. (2002). **Protective effect of melatonina in a chronic experimental model of Parkinson's disease.** *Brain Res.* 943:163-173.
- Antolín I., Rodríguez C., Sáinz R.M., Mayo J.C., Rodríguez-Colunga M.J., Tolvía D. y Menéndez-Peláez A. (1996). **Neurohormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expresión for antioxidante enzymes.** *FASEB J.* 10:882-890.
- Aoyama H., Nori N. y Mori W. (1988). **Effects of melatonin on genetic hypercholesterolemia in rats.** *Atherosclerosis.* 69:269-272.

- Arce V. y Devesa J. (2000). **Hormona de crecimiento**. En Tresguerres J.A.F. (ed.). Tratado de Endocrinología básica y clínica. Síntesis, Madrid, pp. 337-378.
- Ariznavarreta C., Cardinali D.P., Villanua M.A., Granados B., Martín M., Chiesa J.J., Golombek D.A. y Tresguerres J.A. (2002). **Circadian rhythms in airline pilots submitted to long-haul transmeridian flights**. Aviat Space Environ Med. 73:445-455.
- Baynes J.W. (1991). **Role of oxidative stress in development of complications in diabetes**. Diabetes. 40(4):405-412.
- Bubenik G.A. (1980). **Localization of melatonin in the digestive tract of the rat. Effect on maturation, diurnal variation, melatonin treatment and pinealectomy**. Horm Res. 12:313-323.
- Brüning, J.C., J. Winnay, S. Bonner-Weir, S.I. Taylor, D. Accili, C.R. Kahn, 401 **Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles**, Cell 88 (4) (1997) 561-572.
- Butterfield D.A. y Poon H.F. (2005). **The senescence-accelerated prone mouse (SAMP8): a model of age-related cognitive decline with relevance to alterations of the gene expression and protein abnormalities in Alzheimer's disease**. Exp Gerontol. 40:774-783.
- Chuang J.I., Mohan N., Meltz M.L., Reiter R.J. (1996). **Effect of melatonin on NF-kappa-B DNA-binding activity in the rat spleen**. Cell Biol Int. Oct; 20(10):687-92.
- Chung H.Y., Kim H.J., Kim J.W. y Yu B.P. (2001). **The inflammation hypothesis of aging: molecular modulation by calorie restriction**. Ann N. Y. Acad Sci. 928:327-335.
- Cos S., Fernández R., Guezmes A. (1998). **Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells**. Cancer Res. 58:4383-4390.
- Coto-Montes A. y Hardeland R. (1999). **Antioxidative effects of melatonin in Drosophila melanogaster: antagonization of damage induced by the inhibition of catalase**. J. Pineal Res. 27:154-158.
- Cuesta S., Kireev R., García C., Forman K., Escames G., Vara E., Tresguerres J.A. (2011b). **Beneficial effect of melatonin treatment on inflammation, apoptosis and oxidative stress on pancreas of a senescence accelerated mice model**. Mech Ageing Dev. Nov; 132(11-12):573-82. Epub 2011 Oct. 17.
- Cuesta S., Kireev R., García C., Forman K., Vara E., Tresguerres J.A. (2011a). **Effect of growth hormone treatment on pancreatic inflammation, oxidative stress, and apoptosis related to aging in SAMP8 mice**. Rejuvenation Res. Oct; 14(5):501-12. Epub Sep. 29.
- Cuesta S., Kireev R., Forman K., García C., Escames G., Ariznavarreta C., Vara E., Tresguerres J.A. **Melatonin improves inflammation processes in liver of senescence-accelerated prone male mice (SAMP8)** Exp. Gerontol. 2010; Dec. 45(12):950-6.
- Diabetes Atlas (2003). **2.a ed. Bruxelles**: International Diabetes Federation.
- Deveraux Q.L., Roy N., Stennicke H.R., Van Arsdale T., Zhou Q., Srinivasula S.M., Alnemri E.S., Salvesen G.S., Reed J.C. (1998). **IAPs block apoptotic events induced by caspase-8 and cytochrome c by direct inhibition of distinct caspases**. EMBO J. 17:2215-2223.

- Deveraux Q.L., Takahashi R., Salvesen G.S., Reed J.C. (1997). **X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases.** *Nature*. 388:300–304.
- Forman, K., Vara, E., García, C., Ariznavarreta, C., Escames, G., Tresguerres, J.A.F., (2010). **Cardiological aging in SAM model: effect of chronic treatment with growth hormone.** *Biogerontology* 11 (3), 275–286.
- Franch Nadal J., Álvarez Torrices J.C., Álvarez Guisasola F., Diego Domínguez F., Hernández Mejía R., Cueto Espinar A. (1992). **Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León.** *Med. Clin. (Barc)*. 98:607-11.
- Gastaldelli, A. E. Ferrannini, Y. Miyazaki, M. Matsuda, R.A. DeFronzo, **Beta cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study,** *Diabetologia* 47 (2004) 31–39.
- Goto M., Katayama K.I., Shirakawa F. y Tanaka I. (1999). **Involvement of NF- κ B p50/p65 heterodimer in activation of the human pro-interleukin-1beta gene at two subregions of the upstream enhancer element.** *Cytokine*. 11:16–28.
- Grace M.S., Cahill G.M. y Besharse J.C. (1991). **Melatonin deacetylation: retinal vertebrate class distribution and *Xenopus laevis* tissue distribution.** *Brain Res*. 559:56-63.
- Graidon S.M. y Tesier D. (2000). **Diabetes in the elderly.** In: *Endocrinology of aging*. Humana Press Morley J.E. and Van den Berg L. eds. Totowa, New Jersey.
- Gremlich, S.C. Bonny, G. Waeber, B. Thorens, **Fatty acids decrease IDX-1 expression in rat pancreatic islets and reduce GLUT2, glucokinase, insulin, and somatostatin levels,** *J. Biol. Chem*. 272 (1997) 30261–30269.
- Gross, D.N. M. Wan, M.J. Birnbaum, **The role of FOXO in the regulation of metabolism,** *Curr. Diab. Rep*. 9 (3) (2009) 208–214.
- Guerrero J.M. y Reiter R.J. (2002). **Melatonin immune system relationships.** *Curr Top Med Chem*. 2:167-179.
- Halliwell B. (1996). **Antioxidants in human health and disease.** *Annu. Rev. Nutr*. 16:33-50.
- Halliwell B. y Gutteridge J.M.C. (1990). **Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview.** *Methods Enzymol*. 186:1-85.
- Heimberg H., Heremans Y., Jobin C., Leemans R., Cardozo A.K., Darville M, Eizirik D.L. (2001). **Inhibition of cytokine-induced NF- κ B activation by adenovirus-mediated expression of a NF- κ B super-repressor prevents β -cell apoptosis.** *Diabetes*. 50:2219–2224.
- Helenius M., Kyrlylenko S., Vehviläinen P. (2001). **Characterization of aging-associated up-regulation of constitutive nuclear factor-kappa B binding activity.** *Antioxid Redox Signal*. 3:147–156.
- Hoyos M., Guerrero J.M., Perez-Cano R., Olivan J., Fabiani F., Garcia-Pergañeda A., Osuna C. (2000). **Serum cholesterol and lipid peroxidation are decreased by melatonin in diet-induced hypercholesterolemic rats.** *J. Pineal Res*. 28:150–155.
- Hueter G., Poeggeler B., Reimer A. y George A. (1992). **Effect of tryptophan administration on circulating melatonin levels in chicks and rats: evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in the gastrointestinal tract.** *Life Sci*. 51:945-953.

- Hussein M.R., Ahmed O.G., Hassan A.F., Ahmed M.A. (2007). **Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model.** *Int. J. Exp. Pathol.* 2007. 88:19–29
- Iozzo P., Beck-Nielsen H., Laakso M., Smith U., Yki-Järvinen H., Ferrannini E. (1999). **Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans.** European group for the study of insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 84:863–868.
- Ito Y., Betsuyaku T., Moriyama C., Nasuhara Y., Nishimura M. (2008). **Aging affects lipopolysaccharide-induced upregulation of heme oxygenase-1 in the lungs and alveolar macrophages.** *Biogerontology.* 2009 Apr; 10(2):173–80. Epub Aug. 9.
- Kaneko, H. T. Matsuoka, Y. Nakatani, D. Kawamori, T. Miyatsuka, M. Matsuhisa, **Oxidative stress, ER stress, and the JNK pathway in type 2 diabetes,** *J. Mol. Med.* 83 (2005) 429–439.
- Khan, B. **Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance,** *Cell* 92 (1998) 593–596.
- Kireev R.A., Tresguerres A.C., Garcia C., Borrás C., Ariznavarreta C., Vara E., Vina J., Tresguerres J.A. (2010). **Hormonal regulation of pro-inflammatory and lipid peroxidation processes in liver of old ovariectomized female rats.** *Biogerontology.* Apr; 11(2):229–43.
- Le Roith D., Bondy C., Yakar S., Liu J.L., Butler A. (2001). **The somatomedin hypothesis.** *Endocr Rev.* 22:53–74
- Lenardo M.J., Baltimore D. (1989). **NF-kappa B: a pleiotropic mediator of inducible and tissue-specific gene control.** *Cell.* Jul 28;58(2):227–9. Review. No abstract available.
- Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y. Lee T.H. y Mori W. (1958). **Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes.** *J. Am Chem Soc.* 80:2587–2587.
- Ling Z.C., Efendic S., Wibom R., Abdel-Halim S.M., Ostenson C.G., Landau B.R., Khan A. (1998). **Glucose metabolism in Goto-Kakizaki rat islets.** *Endocrinology.* 139:2670–2675.
- Lingohr M.K., Buettner R., Rhodes C.J. (2002). **Pancreatic beta-cell growth and survival—a role in obesity-linked type 2 diabetes?** *Trends Mol. Med.* 8, 375.
- Macías M., Rodríguez-Cabezas M.N., Reiter R.J., Osuna A. y Acuña-Castroviejo D. (1999). **Presence and effects of melatonin in *Trypanosoma cruzi*.** *J. Pineal Res.* 27:86–94.
- Martin J.E., McKeel D.W., Jr. y Sattler C. (1982). **Melatonin directly inhibits rat gonadotroph cells.** *Endocrinology.* 110:1079–1084.
- Mayo J.C., Sáinz R.M., Antolín I., Herrera F., Martín V. y Rodríguez C. (2002). **Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expresión.** *Cell Mol Life Sci.* 59:1706–1713.
- McClain, D.A. E.D. Crook, **Hexosamines and insulin resistance,** *Diabetes* 45 (1996) 1003–1009. 407.
- Menéndez-Peláez A., Howes K.A., González-Brito A. y Reiter R.J. (1987). **N-acetyltransferase activity, hydroxindole-O-methyltransferase activity, and melatonin levels in the Hardelian glands of the female Syrian hamster:**

- changes Turing the Light:dark cycle and the effect of 6-parachlorophenylalanine administration.** *Biochem Biophys res Commijun.* 145:1231-1238.
- Mhatre M.C., van Jaarsveld A.S. y Reiter R.J. (1988). **Melatonin in the lacrimal gland: first demonstration and experimental manipulation.** *Biochem Biophys Res Commun.* 153:1186-1192.
- Miquel J., Economos A.C., Fleming J., Johnson J.E. Jr. (1980). **Mitochondrial role in cell aging.** *Exp Gerontol.* 15:575-591.
- Moynihan, K.A., A.A. Grimm, M.M. Plueger, E. Bernal-Mizrachi, E. Ford, C. Cras-Meneur, M.A. Permutt, S. Imai, **Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice,** *Cell Metab.* 2 463 (2005) 105–117. 464.
- Nishida S., Segawa T., Murai I., Nakagawa S. (2002). **Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity.** *J. Pineal Res.* 2002. 32:26–33.
- Poeggeler B. y Hardeland R. (1994). **Detection and quantification of melatonin in a dinoflagellate, Gonyaulax polyedra: solutions to the problem of methoxyindole destruction in non vertebrate material.** *J. Pineal Res.* 17:1-10.
- Porte, D. **B-cells in type II diabetes mellitus,** *Diabetes* 40 (1991) 166–180. 406.
- Pozo D., Reiter R.J., Calvo J.R. y Guerrero J.M. (1994). **Physiological concentrations of melatonin inhibit nitric oxide synthase in rat cerebellum.** *Life Sci.* 55:PL455-460.
- Pozo D., Reiter R.J., Calvo J.R. y Guerrero J.M. (1997). **Inhibition of cerebral nitric oxide synthase and cyclic GMP production by melatonina via complex formation with calmodulin.** *J. Cell Biochem.* 65:430-442.
- Rehman K.K., Bertera S., Bottino R., Balamurugan A.N., Mai J.C., Mi Z., Trucco M., Robbins P.D. (2003). **Protection of islets by in situ peptide-mediated transduction of the IκB kinase inhibitor nemo-binding domain peptide.** *J. Biol Chem.* 278:9862–9868.
- Reiter R.J. (1991a). **Pineal melatonin: cell biology of its síntesis ando f its physiological interations.** *Endocr Rev.* 12:151-180.
- Reiter R.J. (1991b). **Melatonin: That ubiquitously acting pineal hormone.** *NIPS.* 223-227.
- Reiter R.J. (1995b). **The role of the neurohormone melatonin as a buffer against macromolecular oxidative damage.** *Neurochem Int.* 27:453-460.
- Reiter R.J. (1997). **Antioxidant actions of melatonin.** *Adv Pharmacol.* 1997;38:103-17.
- Reiter R.J. (1998). **Melatonin, active oxygen species and neurological damage.** *Drug News Perspect. Jun.;* 11(5):291-6.
- Reiter R.J., Craft C.M., Johnson J.E. Jr., King T.S., Richardson B.A., Vaughan G.M., Vaughan M.K. (1981). **Age-associated reduction in nocturnal pineal melatonin levels in female rats.** *Endocrinology.* Oct; 109(4):1295-7.
- Reiter R.J., Tan D.X., Manchester L.C., López-Burillo S., Sáinz R.M. y Mayo J.C. (2003b). **Melatonin. Detoxification of oxygen and nitrógeno-based toxic reactants.** *Adv. Exp. Med. Biol.* 527:539-548.
- Rodes Texidor J. y Guardia Massó J. (1997). **Biología del envejecimiento.** Editorial Masson. Edición Barcelona (España). 3472-3475.

- Sacher George A (1978). **Longevity and Aging in Vertebrate Evolution.** American Institute of Biological Sciences. 28:497-501.
- Sack R.L., Lewy A.J., Erb D.L., Vollmer W.M., Singer C.M. (1986). **Human melatonin production decreases with age.** J. Pineal Res. 3(4):379-88.
- Sies H. (1986). **Biochemistry of oxidative stress.** Angewandte Chem. 25:1058-1071.
- Sies H. (1993). **Strategies of antioxidant defense.** Eur. J. Biochem. 215(2):213-9.
- Takeda T. (1999). **Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research.** Neurobiol Aging. 1999; 20:105-110.
- Takeda T. (2009). **Senescence-accelerated mouse (SAM) with special references to neurodegeneration models, SAMP8 and SAMP10 mice.** Neurochem Res. 34:639-659.
- Takeda T., Hosokawa M., Takeshita S. (1981). **A new murine model of accelerated senescence.** Mech Ageing Dev. 17:183-194.
- Tan D.X., Chen L.D., Poeggeler B., Manchester L.C. y Reiter R.J. (1993b). **Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger.** Endocrine J. 1:57-60.
- Tan D.X., Manchester L.C., Reiter R.J., Qi W.B., Zhang M., Weintraub S.T., Cabrera J., Sainz R.M., Mayo J.C. (1999b). **Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance.** Biochim Biophys Acta. 1472:206-214.
- The DECODE Study Group (2003). **Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non-cardiovascular diseases?** Diabetes Care. 26:688-96.
- Tresguerres J.A.F., Kireev R.A., Tresguerres A.C.F. Borrás C., Vara E., Ariznavarreta C. (2008). **Molecular mechanisms involved in the hormonal prevention of aging in rat.** J. Steroid Biochem Mol Biol. 108:318-326.
- Unger, R.H. L. Orci, **The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus,** Lancet 1 (1975) 14-16. 435.
- Vakkuri O., Rintamaki H. y Leppaluoto J. (1985b). **Plasma and tissue concentrations of melatonin after midnight light exposure and pinealectomy in the pigeon.** J. Endocrinol. 105:263-268.
- Valdés, S.; Rojo-Martínez G.; Soriguer, F. (2007). **Evolución de la Prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española.** Medicina Clínica (Barc). 129 (9):352-355.
- Valen G., Paulsson G. y Vaage J. (2001). **Induction of inflammatory mediators during reperfusion of the human heart.** Ann Thorac Surg. Jan.; 71(1):226-32.
- Valen G., Yan Z.Q. y Hansson G.K. (2001). **Nuclear factor kappa-B and the heart.** J Am Coll Cardiol. Aug;38(2):307-14. Review.
- Vara E., **El páncreas endocrino** en en Fisiología humana. Tresguerres J.A.F. et al., eds. Mc Graw Hill Mexico 2010 pp. 951-972.
- Viña J. (1990). **Glutathione: Metabolism and Physiological Functions.** CRC Pres, Boston. ISBN. 0-8493-3274-5.
- Waldhauser F., Ehrhart B. y Foster E. (1993). **Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunendocrine interactions.** Experientia. 49:671-681.

- Wang, H. M. Iezzi, S. Theander, P.A. Antinozzi, B.R. Gauthier, P.A. Halban, **Suppression of Pdx-1 perturbs proinsulin processing, insulin secretion and GLP-1 signalling in INS-1 cells**, *Diabetologia* 48 (2005) 720–731.
- Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. (2004). **Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030.** *Diabetes Care.* 27:1047-53.
- Yoon K.H., S.H. Ko, J.H. Cho, J.M. Lee, Y.B. Ahn, K.H. Song, S.J. Yoo, M.I. Kang, B.Y. Cha, K.W. Lee, H.Y. Son, S.K. Kang, H.S. Kim, I.K. Lee, S. Bonner-Weir, **Selective beta cell loss and alpha-cell expansion in patients with Type 2 diabetes mellitus in Korea**, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 2300–2308. 439.

INTERVENCIONES

Prof. Blázquez Fernández

Dado que la Diabetes tipo 2 está considerada como una epidemia en el siglo XXI resulta importante que haya elegido este tema para la sesión científica que nos ocupa. Efectivamente esta entidad nosológica tiene una prevalencia creciente, especialmente en los países de nuestro entorno y por ello los procedimientos encaminados a su prevención tienen gran interés. En esta dirección los resultados obtenidos por su grupo con el uso de melatonina son alentadores y están en línea con lo observado por nosotros tras la administración en ratas de esta hormona, en las que observamos modificaciones de las concentraciones circulantes y en el número de receptores hepáticos de insulina y glucagón. Considero que la continuación de esta línea de investigación podría ser estimulante para los que trabajamos en este campo.

Actualmente podríamos tener en cuenta en relación con las acciones de la melatonina, los nuevos conocimientos sobre la presencia y funciones de la insulina en cerebro, así como el incremento observado de la enfermedad de Alzheimer en los diabético tipo 2. ¿De acuerdo con esto se conoce algún papel de la melatonina en estos procesos? De no existir alguna información sobre ello, podría ser de interés realizar estudios sobre este tema.

Finalmente quiero expresarle mi más profunda felicitación por los importantes hallazgos obtenidos.

Dra. Moya Rueda

También me ha parecido muy interesante su exposición y quisiera saber cuál es la dosis que se debe tomar, porque aunque la melatonina como principio activo es muy económica, los comprimidos que se comercializan (en España) y que son de 2 mg (medicamento), tienen un precio cercano a los 25 euros las 30 unidades (los complementos alimenticios tienen menos de 2 mg/comp y son más económicos). Es decir, si se pretende dar un tratamiento con una dosis alta, como la que ya hemos comentado en otra ocasión, el tratamiento es muy costoso y hacerlo como fórmula magistral es un problema, porque no se puede fabricar de más de 2 mg/cápsula sin pasar el límite legal.

Prof. Serrano Ríos

En primer lugar agradezco muy sinceramente al Prof. Fernández Tresguerres la presentación de datos experimentales originales que, demuestran inequívocamente que la Melatonina corrige tan eficazmente la hiperglucemia crónica (equivalente, en cierto modo a DM2) en ciertos modelos de ratones. Es de especial interés observar este impacto corrector de la Melatonina en aspectos fisiológicos claves en la "DM2" y en la Obesidad como la inflamación (reducción de biomarcadores típicos) y/o estrés oxidativo entre otros. Sin duda estos datos tan originales merecen una pronta publicación en la literatura internacional de alto impacto científico. Veo muy difícil la extrapolación de estos efectos de la Melatonina, a la clínica humana, al paciente con DM2. En primer lugar, porque la DM2 en el individuo humano no es una enfermedad estricta según el concepto convencional (Etiología, Patología, etc) sino una colección heterogénea de Síndromes hiperglucémicos en los que se imbrican de modo diverso (secuencia temporal, severidad fisiopatológica...) dos defectos claves: Resistencia a la Insulina e insuficiente secreción insulínica por las células beta pancreáticas. De aquí, que en la práctica clínica se encuentren varios fenotipos de DM2 (Obesos; con normopeso; de edad infanto-juvenil o madura; predominio de insulino resistencia o precoz insulinemia; mayor o menor grado de estado proinflamatorio...). Esta variedad fenotípica exige una minuciosa caracterización de los individuos candidatos para un estudio como sería el de probar el efecto de la Melatonina sobre el curso de la DM2 y sus específicos defectos fisiopa-

tológicos ya señalados. Quizá entre otros detalles, serian incluso cuestionables las dosis a emplear y el momento de la administración de ese nuevo "fármaco" (Melatonina) ya que la secreción de insulina y también la sensibilidad a la insulina (hay datos escasos pero firmes en la literatura científica) ofrecen un cierto ritmo circadiano (día-noche). Otros factores, sin duda, a tener en cuenta incluirían la duración de la DM2, tales como casos de nuevo diagnostico y sin complicaciones. Estas y otras consideraciones podrían hacerse, pues los datos en modelos murinos, aquí presentados, merecerían ser discutidos en su posible extrapolación a Ensayos Clínicos bien diseñados y controlados.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. Blázquez Fernández

Muchas gracias al Prof. Blázquez. Efectivamente la Melatonina es capaz de modificar no solo la resistencia insulinica sino los receptores tanto de insulina como de glucagón. Pero además tienen un efecto muy beneficioso en la enfermedad de Alzheimer, ya que a reducir el estrés oxidativo neuronal, atenúan la muerte neuronal y por tanto desaceleran su progresión. Esto es especialmente evidente en las primeras fases de la enfermedad. No sé, si en este proceso interviene también la insulina.

A la Dra. Moya Rueda

Muchas gracias a la Dra. Moya. Nosotros utilizamos la fórmula magistral, con recetas oficiales, y conseguimos la Melatonina a dosis mayores (10, 20, o 40 mg) sin problemas. Al tratarse de una sustancia autorizada desde 2007 tanto por la EMA europea como por la Agencia Española del Medicamento, el médico puede cambiar la dosis sobre la base de un paciente determinado. ¡200 capsulas de 20 mg cuestan 25 euros!

Al Prof. Serrano Ríos

Muchas gracias también al Prof. Serrano Ríos.

Por supuesto que el Dr. Serrano Ríos tiene toda la razón. El grave problema es que para llevar a cabo ensayos clínicos se requieren cantidades elevadas de dinero, que generalmente son aportadas por los laboratorios farmacéuticos y en el caso de la Melatonina, no hay interés por parte de ninguno al tratarse de una sustancia barata y no patentable. Mi experiencia en su uso clínico se limita a aquellos pacientes con resistencia insulínica evidente, con o sin hiperglucemia, y los resultados son muy buenos.

¿SE PUEDE RETRASAR EL ENVEJECIMIENTO DEL CEREBRO?

IS IT POSSIBLE TO DELAY AGING OF THE BRAIN?

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO MORA TERUEL

Académico de Correspondiente

Resumen

El envejecimiento es un proceso fisiológico que puede cursar sin enfermedades. Con la edad, y en grado variable, muchas personas sufren un declinar cognitivo y una pérdida de memoria significativas. La neurociencia comienza a conocer los mecanismos neuronales no solo de la fisiología del envejecimiento del cerebro, sino también de aquellos otros procesos que hacen más vulnerables a las personas a padecer ciertas disfunciones cognitivas. En este artículo, reflejo de la comunicación oral en esta Real Academia Nacional de Medicina, se propone que los estilos de vida son poderosos instrumentos que promueven un envejecimiento sano y con “éxito”, retrasando con ello la aparición del deterioro cognitivo asociado a la edad.

Abstract

Aging is a physiological process that can develop without the appearance of concurrent diseases. With age, some people suffer memory loss and an accelerated cognitive decline. Neuroscience is started to decipher the mechanisms underlying not only the physiology of aging of the brain but also the mechanisms that make people more vulnerable to cognitive dysfunction and neurodegenerative diseases. In this article, expression of the communication made to this Royal National Academy of Medicine, we propose that lifestyles are powerful instruments that promote a healthy aging and delay the appearance of age-related cognitive deficits in elderly people.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento del cerebro es un proceso biológico complejo asociado a un declinar en funciones sensoriales, motoras y cognitivas. Sin embargo, el envejecimiento no es ninguna enfermedad, sino un proceso fisiológico normal que puede cursar sin enfermedades (Mora et al. 2007). A pesar de ello, con una edad avanzada, muchas personas sufren de alguna enfermedad neurodegenerativa, en particular demencias.

La esperanza de vida esta continuamente aumentando, lo que en parte ha llevado a la neurociencia a investigar no solo los mecanismos que son el substrato de esta longevidad humana aumentada, sino también los factores complejos que hacen a los seres humanos mas vulnerables a ese declinar cognitivo con la edad y a la aparición de las enfermedades neurodegenerativas (Kirkwood 2008). Las investigaciones neurobiológicas actuales ya indican la existencia de una plasticidad cerebral que es estrechamente dependiente del medio en el que vive el individuo, tanto personal, como emocional y social así como de otros factores climáticos, físicos o químicos. Estos mecanismos plásticos del cerebro son de enorme relevancia para entender el proceso de envejecimiento y también las enfermedades neurodegenerativas (Mora et al. 2007; Mattson y Magnus 2006; Nithianantharajah y Hannan 2006)

El envejecimiento no parece estar genéticamente programado sino que es el resultado de procesos moleculares que dan lugar al acumulo de componentes celulares dañados, lo que incluye proteínas, DNA y membranas celulares (Yeoman et al. 2012). Este proceso deletéreo es debido fundamentalmente a un aumento del estrés oxidativo (radicales libres) y a la inestabilidad del DNA mitocondrial, lo que da lugar a una menor producción de ATP (adenosintrifosfato) con la consecuente menor disponibilidad de energía disponible para la reparación del daño celular y el mantenimiento fisiológico del organismo (Strahan y Mattson 2012).

En el envejecimiento los estilos de vida son de crucial importancia, no tanto por cuanto puedan incidir sobre la longevidad de los individuos, sino por su poderosa influencia en su estado de salud. De hecho un aspecto importante para la Medicina y la sociedad misma es conocer cuanto se puede vivir siendo independiente y con una participación verdaderamente emocional y activa por la vida (Abbot 2004). De hecho la investigación científica actual ya provee datos indicando que el cerebro envejecido posee una plasticidad neuronal considerable que es muy de-

pendiente de la interacción del individuo con el medio que le rodea, lo que incluye claramente estos estilos de vida que acabamos de mencionar (Mora et al. 2007; Strahan y Mattson 2012). De hecho nosotros hemos acuñado el término **ambioma** (de ambiens-ambientis=medio ambiente) para describir ese “conjunto de factores físicos, psicológicos y culturales que cambian la bioquímica, anatomía y fisiología del cerebro durante el desarrollo de la vida de un individuo o pueden determinar la expresión clínica de una enfermedad” (Mora y Sanguinetti 2004) Por ejemplo, la restricción calórica y el ejercicio físico aeróbico se ha demostrado que promueven no solo un envejecimiento saludable del cerebro sino que retrasan la progresión de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo las enfermedades de Parkinson y Alzheimer (Rolland et al. 2008; Dibble 2009; Del Arco et al. 2011).

PLASTICIDAD EN EL CEREBRO ENVEJECIDO

Plasticidad refiere a la capacidad del cerebro de cambiar su morfología y su función como resultado de la interacción del individuo con su medio ambiente (Mora et al. 2007). Estos cambios no son homogéneos en todo el cerebro, sino que están relacionados con los sustratos neuronal-sináptico-molecular de cada área cerebral. Esta hipótesis se fundamenta en los datos que muestran cambios en la morfología de las neuronas y en la densidad o volumen del tejido cerebral y también en la densidad sináptica y dendrítica y la interacción dinámica y funcional de diferentes neurotransmisores (Burke y Barnes 2006; Mostany et al. 2013)

Durante el envejecimiento cerebral parece que, con la excepción de algunos grupos neuronales, principalmente de los grupos monoaminérgicos del tronco del cerebro (Calne y Peppard 1987) y algunas áreas de la corteza prefrontal dorsolateral (Smith et al. 2004), no hay una pérdida significativa de neuronas (Morrison y Hoff 1997). Esto ha sido demostrado fundamentalmente en hipocampo y corteza cerebral y tanto en roedores como primates y humanos (Mora et al. 2007). Tampoco los árboles dendríticos de las neuronas de estas áreas cerebrales parecen cambiar durante el envejecimiento en los animales (Burke y Barnes 2006). Sin embargo, otras regiones como la corteza prefrontal y también el propio hipocampo si sufren un descenso de su volumen con el envejecimiento que parece ser producido por una reducción en el número de sinapsis (Morrison y Baxter 2012)

En contraste a los pocos cambios morfológicos que ocurren en las neuronas de la corteza cerebral y el hipocampo durante el proceso de envejecimiento, si parece haber claros cambios funcionales en las neuronas de estas dos áreas del cerebro. Así se han encontrados déficits en la inducción de la LTP (long-term potentiation) al igual que en la inducción de la LTD (long-term depresión) en ratas viejas. De hecho se ha sugerido que estos déficits bien pudieran ser la base neuronal de las alteraciones tanto motoras como cognitivas encontradas en los animales viejos (Mattson y Magnus 2006). También se han encontrado cambios en la homeostasis del ion calcio en las neuronas (Yeoman et al. 2012; Toescu 2004) lo que se ha relacionado con el aumento de la oxidación de proteínas intracelulares y la pérdida de la homeostasis celular y por ende con los declives en los procesos de aprendizaje y memoria relacionados con la edad (Kapogiannis y Mattson 2011).

Los factores neurotróficos del cerebro parecen jugar un papel relevante en los procesos de envejecimiento del cerebro. De hecho se ha demostrado un descenso del BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) en el hipocampo del animal envejecido lo que pudiera contribuir, al menos en roedores, en los déficits cognitivos encontrados en estos animales (Adlard et al. 2005). También un déficit en la expresión de genes que codifican para otros factores de crecimiento y que promueven la supervivencia de las neuronas, crecimiento de las ramas dendríticas y la plasticidad sináptica, han sido asociados con un aumento de la vulnerabilidad de las neuronas tanto durante el proceso normal de envejecimiento como en las enfermedades neurodegenerativas (Mattson y Magnus 2006).

En animales de experimentación, el envejecimiento produce también una alteración en la interacción de neurotransmisores tales como dopamina-GABA y y dopamina-Glutamato en el núcleo accumbens (Mora et al. 2007). En particular se ha visto que (Mora et al. 2008) la interacción entre glutamato y dopamina desciende con la edad en el estriado ventral pero no en el estriado dorsal de las ratas viejas. Todos estos estudios refuerzan la idea, ya expresada, sobre los efectos del envejecimiento en el cerebro en el sentido de que son cambios dependientes de las áreas y redes neurales específicas del cerebro.

ENRIQUECIMIENTO AMBIENTAL Y ENVEJECIMIENTO DEL CEREBRO

Un diseño experimental que provee evidencia acerca de la plasticidad del cerebro, y en particular del cerebro envejecido, es el así llamado “enriquecimiento ambiental”. Este diseño refiere a las condiciones experimentales en las que viven los animales, en el sentido de potenciar sus capacidades cognitivas sensoriales y motoras y quizá lo más relevante, potenciar los procesos de aprendizaje y la memoria.

Muchos estudios experimentales han demostrado que animales que viven en estas condiciones ambientales exhiben una mejora en sus procesos de aprendizaje y memoria y una reducción en las respuestas de varios neurotransmisores ante una situación de estrés, así como un aumento de la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo. También aumentan el peso y el tamaño del cerebro así como los árboles dendríticos de las neuronas y la formación de nuevas sinapsis en áreas diferentes del cerebro (Segovia et al. 2008). Finalmente, los cerebros de los animales que viven en un ambiente enriquecido también muestran una expresión aumentada de genes que expresan el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrópico derivado de la glia (GDNF) y el BDNF en diferentes áreas del cerebro (Kirkwood 2000). BDNF en particular parece ser un factor importante que media en los procesos neuronales sustratos del aprendizaje y en la neurogénesis producida en el hipocampo de animales viviendo en estas condiciones de enriquecimiento ambiental (Rossi et al. 2006). Todos estos cambios plásticos del cerebro han sido demostrados de igual modo en animales envejecidos, lo que refuerza la idea de que estos responden de una manera positiva a los diferentes estímulos y desafíos a los que se le somete y bien pudiera explicar además por que desafíos tanto cognitivos como físicos (ejercicio físico aeróbico) hace a los individuos mas resistentes a desarrollar una enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia (Rolland et al. 2008).

ESTILOS DE VIDA Y ENVEJECIMIENTO DEL CEREBRO: INGESTA DE ALIMENTOS, EJERCICIO FÍSICO AERÓBICO Y ESTRÉS CRÓNICO

Es cada vez más evidente que el envejecimiento sano del cerebro es posible si la gente mantiene ciertos estilos de vida igualmente sanos a lo largo de su vida. Factores que contribuyen a estos estilos de vida in-

cluyen: los alimentos y en ellos la cantidad de calorías que se ingieren diariamente; la composición y la cualidad de la dieta; el ejercicio físico y mental, no fumar, tener una vida social intensa; uso efectivo de las nuevas tecnologías que permiten una interacción y comunicación social más activa y desde luego una participación emocional y de control del estrés en la vida cotidiana (Mora 2011). Algunos de ellos se revisan a continuación.

La restricción calórica (una reducción de la ingesta de alimentos que oscila entre el 20-30-40% sin alcanzar la malnutrición) se ha mostrado capaz de enlentecer el proceso de envejecimiento del cerebro, probablemente debido en parte a un descenso significativo en la producción de agentes oxidantes por la mitocondria y un descenso correspondiente en sus efectos deletéreos sobre las macromoléculas celulares lo que incluye a las proteínas, lípidos y DNA (Barja 2004). La restricción calórica tiene además efectos protectores frente a enfermedades o ciertas disfunciones, por ejemplo mejora las funciones metabólicas, lo que incluye la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa; y reduce la incidencia de tumores así como de enfermedades cardiovasculares (Stranahan y Mattson 2012). Los mecanismos que subyacen a estos efectos protectores de la restricción calórica, particularmente en la mejora de los procesos de aprendizaje y memoria de los animales viejos, incluyen cambios en la plasticidad sináptica (una reducción en la pérdida de espinas) y un aumento de la neurogénesis en el hipocampo (Lee et al. 2002).

Los efectos de la restricción calórica en el cerebro, particularmente en el cerebro envejecido, son regionalmente específicos (Mora et al. 2007). Por ejemplo, el descenso en el volumen de la sustancia gris en el núcleo caudado con la edad en los animales (primates) control, no ocurre en los que están con restricción calórica. En contraste, otras áreas del cerebro, lo que incluye las cortezas temporales y frontales, se caracterizan por una reducción en el volumen de la sustancia gris que no se modifica por la reducción de la ingesta de alimentos (Colman et al. 2009). Otros estudios han mostrado también que la restricción calórica aumenta los niveles de BDNF en varias áreas del cerebro, particularmente el hipocampo (Del Arco et al. 2011).

La práctica de ejercicio físico aeróbico frecuente es una forma de mantener la salud y la plasticidad cerebral a lo largo de toda la vida y particularmente durante el proceso de envejecimiento (Mora 2011; Hillman 2008). Recientes experimentos en animales han venido demostrando, de modo reiterado, los efectos del ejercicio físico como conducta capaz de

estimular la neurogénesis en el hipocampo y potenciar la sinaptogénesis y la agiogénesis (Cotman et al. 2007). Factores neurotróficos tales como el BDNF, NGF y el factor de crecimiento fibroblástico son mediadores importantes de estos efectos cerebrales mediados por el ejercicio físico. En particular y más importante, el BDNF emerge como uno de los mediadores más relevantes para la plasticidad sináptica y la conectividad neuronal y por tanto se considera un factor clave en la mediación de los efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre el cerebro, como los procesos de aprendizaje y memoria (Cotman y Berthold 2002).

Estudios recientes han puesto de relevancia la convergencia de los efectos del ejercicio físico, la reducción en la ingesta calórica y el enriquecimiento ambiental en potenciar la plasticidad neural por un mecanismo que comparten la activación del BDNF. Más específicamente, flavonoides y ejercicio pueden ambos potenciar la plasticidad sináptica y el aprendizaje aumentando el BDNF (Van Praag 2009). En suma, se puede decir que el ejercicio físico aeróbico y la restricción calórica a través de mecanismos moleculares muy similares bien pudieran hacer a las neuronas más resistentes al estrés oxidativo y hacerlas por tanto menos susceptibles al daño mitocondrial y como consecuencia ambos factores ser protectores tanto contra el proceso de envejecimiento normal como contra las enfermedades neurodegenerativas.

El estrés, más particularmente el estrés crónico, genera una respuesta orgánica permanente con implicaciones para el cerebro y más particularmente para el cerebro envejecido (Mora 2011). Desde una perspectiva fisiológica, y entre las diferentes hormonas y neuromoduladores que se liberan desde el cerebro mismo y otros órganos y glándulas del resto del cuerpo bajo una situación de estrés, quizá los glucocorticoides sean los más relevantes (Mora et al. 2012). De hecho, los glucocorticoides, que son liberados por la corteza suprarrenal a la sangre durante el estrés, entran al cerebro tras cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzan muchas y diferentes áreas del cerebro, lo que incluye la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo (McEwen 1968). Los glucocorticoides tienen efectos tanto con neuronas como astrocitos en esas áreas específicas en donde producen cambios tanto a nivel funcional (neurotransmisores) como anatómico (Garrido et al. 2012).

De especial relevancia para el envejecimiento del cerebro son los efectos mediados por los glucocorticoides en el hipocampo (Mora et al. 2012; Hibberd et al. 2000) en donde parecen tener un efecto neurotóxico alterando el balance neuronal energético y los sustratos neuronales del

aprendizaje y la memoria (Hibberd et al. 2000). Es más, la reducción en el número de neuronas y espinas sinápticas en esta área del cerebro, así como también en la corteza prefrontal, producida por los glucocorticoides ha sido correlacionada con un declive en las funciones cognitivas (Sapolski 1986; Anderson 2014). Es interesante mencionar que el enriquecimiento ambiental reduce los aumentos de glucocorticoides producidos por el estrés agudo en la corteza prefrontal en animales de experimentación (Mora et al. 2007).

Los mecanismos por los que los glucocorticoides tienen sus efectos deletéreos sobre las neuronas fueron inicialmente atribuidos a los elevados niveles plasmáticos producidos por situaciones agudas, repetidas y reiteradas de estrés. Hoy, sin embargo, se propone que estos efectos están más bien producidos por un aumento constante de los niveles de estos esteroides como resultado de un estilo de vida que conlleva estrés crónico. Esto último se potencia durante el proceso de envejecimiento (Mora et al. 2012).

CONCLUSIONES

El envejecimiento es un proceso genético, molecular y celular complejo influenciado por un elevado número de factores que varía entre individuos. Los estilos de vida, lo que incluye la cantidad de alimento ingerido, la incorporación como rutina diaria del ejercicio físico aeróbico y el cambio a una vida en la que haya un control del estrés, son componentes esenciales para retrasar el envejecimiento del cerebro. Como se ha destacado en este artículo, el proceso de envejecimiento del cerebro no solo es intrínseco a los mecanismos neuronales de ese mismo cerebro, sino que viene influenciado de modo importante por hormonas y neuromoduladores que son liberados por órganos periféricos y glándulas endocrinas. Especialmente relevante en este contexto son los glucocorticoides. Durante el envejecimiento y bajo un estilo de vida estresante, los glucocorticoides pueden ser deletéreos y cambiar la función de circuitos neuronales específicos en el cerebro. Estos efectos pueden ser modulados y atenuados en animales que viven en un ambiente enriquecido, lo que muestra la importancia de los estilos de vida en mantenerla salud durante el envejecimiento del cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbot A. Aging: Growing old gracefully. *Nature* 2004, 428:116-118.
- Adlard P.A., Perreau V.M., Cotman C.W. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiol Aging*. 2005; 26:511-520.
- Anderson, R.M., Birnie, A.K., Koblesky, N.K., Roming-Martin, S.A.; Radley, J.J.; Adrenocortical status predicts the degree of age-related deficits in prefrontal plasticity and working memory. *J. Neuroscience* 34, 83-87 (2014).
- Barja G. Free radicals and aging. *Trends Neurosci*. 2004; 27:595-600.
- Burke S.N., Barnes C.A. Neural Plasticity in the ageing brain. *Nat Neurosci*. 2006; 7:30-40.
- Calne D.B., Peppard R.F. Aging of the nigrostriatal pathway in humans *Can J Neurol Sci*. 1987; 14: 424-427.
- Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C., Kastman I.K., Kostmatka K.J., Beasley TM Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009; 325:201-204.
- Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascade and inflammation *Trends Neurosci*. 2007; 30:464-472.
- Del Arco A., Segovia G., De Blas M., Garrido P., Acuña-Castroviejo D., Pamploña R., Mora F. Prefrontal cortex, caloric restriction and stress during aging: studies on dopamine acetylcholine release, BDNF and working memory. *Behav. Brain Res*. 2011, 216:136-145.
- Dibble L.E., Addison O., Papa E. The effects of exercise on balance in persons with Parkinson's disease: a systematic review across the disability spectrum. *J. Neurol Phys Ther*. 2009; 33:14-26.
- Garrido P., De Blas M., Del Arco A., Segovia G., Mora F. Aging increases basal but not stress-induced levels of corticosterone in the brain of the awake rat *Neurobiol Aging* 2012; 33:375-382.
- Hibberd C., Yau J.L.W., Seckl J.R. Glucocorticoids and the aging hippocampus *J. Anat*. 2000; 197:553-562.
- Hillman C.H., Erickson K.I., Kramer A.F. Be smart, exercise effects on brain and cognition. *Nature Rev Neurosci*. 2008; 9:58-65.
- Kapogiannis D., Mattson M.P. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2011; 10:187-198.
- Kirkwood T.B.L. A systematic look at an old problem. *Nature* 2008, 451:644-647.
- Lee J., Duan W., Mattson M.P. Evidence that brain derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem* 2002; 82:1367-1375.
- Mattson M.P., Magnus T. Aging and neuronal vulnerability *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7:278-294.
- McEwen B.S., Weiss J.M., Schwartz L.S. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain *Nature* 1968; 220:911-912.
- Mora F., Sanguinetti A.M. *Diccionario de Neurociencia*. Madrid: Alianza Editorial; 2004.

- Mora F., Segovia G., del Arco A., de Blas M., Garrido P. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res.* 2012, 1476, 71-85.
- Mora F., Segovia G., Del Arco A. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain *Brain Res. Rev.* 2007; 55:78-88.
- Mora F., Segovia G., Del Arco A. Glutamate-dopamine-GABA interactions in the aging basal ganglia. *Brain Res Rev.* 2008; 58:340-353.
- Mora F. ¿Se puede retrasar el envejecimiento del cerebro? Madrid:Alianza Editorial; 2011.
- Morrison J.H., Baxter M.G. The aging cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13: 240-250.
- Morrison J.H., Hoff P.R. Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997; 278:412-419.
- Mostany, R., Anstey, J.E., Crump, K.L.; Maco, B.; Knott, G., Portera-Cailliau, C. Altered synaptic dynamics during normal brain aging. *J. Neuroscience* 33, 4094-4104 (2013).
- Nithianantharajah J., Hannan A.J. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7:697-709.
- Rolland Y., van Kan G.A., Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: From prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9:390-405.
- Rossi C., Angelucci A., Costantin L., Braschi C., Mazzantini M., Babbini F. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *Eur J Neurosci.* 2006; 24:1850-1856.
- Segovia G., del Arco A., Garrido P., de Blas M., Mora F. Effects of an enriched environment on the release of dopamine in the prefrontal cortex produced by stress and on working memory during aging in the awake rat. *Behav Brain Res.* 2008; 187:304-311.
- Smith D.E., Rapp P.R., McKay H.M., Roberts J.A., Tuszynski M.H. Memory impairment in aged primates is associated with focal death of cortical neurons and atrophy of subcortical neurons. *J:Neurosci.* 2004; 24:4373-4381.
- Stranahan A.M., Mattson M.P. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing. *Nature Rev Neurosci.* 2012, 13:209-216.
- Toescu E.C., Verkhratsky A., Landfield P.W. Ca⁺⁺ regulation and gene expression in normal brain aging. *Trends Neurosci.* 2004; 27:614-620.
- Van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. *Trends Neurosci.* 2009; 32:283-290.
- Yeoman M., Scutt G., Faraqgher K. Insights into CNS ageing from animal models of senescence. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13:435-445.

INTERVENCIONES

Prof. Blázquez Fernández

Le felicito por su magnífica conferencia relacionada con un tema en el que todos estamos interesados. Es evidente que progresivamente vivi-

mos más años, pero entiendo que aún es más importante que lo hagamos con una buena calidad de vida, ya que en los últimos años observamos un espectacular incremento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con la edad. Ante ello cree que en el futuro se podrán conseguir avances o proceder encaminados a frenar estos deterioros, especialmente los cognitivos.

También me han parecido muy interesantes los hallazgos obtenidos en su laboratorio en animales de experimentación tras modificaciones del medio ambiente, con alteraciones morfológicas y bioquímicas en el árbol dendrítico, incluso con la aparición de nuevas neuronas. Esto me hace recordar las experiencias del Prof. Facundo Valverde realizadas en el Instituto Santiago Ramón y Cajal, quién demostró cambios importantes en las espinas de las neuronas de la corteza occipital en ratas tras estímulos luminosos.. Todo ello conduce a preguntas sobre la plasticidad de nuestro cerebro ante cambios externos y la capacidad de generar conductas diferentes a las habituales ante nuevos estímulos, especialmente cuando estos se hacen permanentes. De esta forma se crearían alteraciones comportamentales también permanentes. Me gustaría conocer su opinión sobre estos temas.

De nuevo mi enhorabuena por su brillante conferencia.

Prof. Seoane Prado

En contraste con su excelente conferencia, rigurosa y factual, mi pregunta es especulativa, casi un futurible respecto a venideras generaciones de humanos. Dado que lo que aprendemos y memorizamos conforma en buena nuestro cerebro, ¿Qué efecto cabe esperar del permanente uso de la red y los dispositivos portátiles, “tablets” y “smartphones”, como repositorio de datos que evitan la necesidad de memorización por su continua e inmediata accesibilidad?

PALABRAS FINALES DEL SR. VICEPRESIDENTE PROF. ESCUDERO

Me cumple efectivamente felicitar muy efusivamente a los dos conferenciantes de hoy que creo que han estado totalmente espléndidos. Bien es verdad que son temas distintos pero tienen mucho en común, ya lo han dicho los anteriores en el uso de la palabra del reto que tenemos los

médicos, la neurociencia, de que la calidad de vida de los mayores, no quiero discutir con mi amigo Diego Gracia, ya saben que a mi me gusta más lo de mayor que lo de anciano y mucho más lo de provecito, que es como lo ha calificado el Prof. Mora.

La verdad es que el reto que tiene la medicina de futuro inmediato es mejorar la calidad de vida de las personas que tienen una expectativa de la misma mucho mayor. Yo leyendo y escuchando lo que iban a decir me he acordado de Carlos I de España y V de Alemania que a los 55 años abdicó y se murió a los 58 y hay un cuadro de Rosales en Yuste que es muy significativo y se le ve verdaderamente un anciano, un provecito, y hoy día pues no lo sé, nosotros tenemos en la Academia tres nonagenarios que tienen una cabeza y unos remos sensacionales, ahí está el Prof. Segovia que es el único de los tres que está aquí hoy, y que efectivamente no sé por qué tienen esa calidad de vida. El hombre mayor del mundo, el más anciano ha muerto el otro día de 112 años y achacaba la muerte, no sé si porque tomaba melatonina, porque decía que tomaba un plátano. Yo sé que la melatonina se segrega en la pineal pero en algunas algas o en algunas frutas pero efectivamente él justificaba su longevidad exclusivamente porque tomaba un plátano y analgésicos.

Bueno efectivamente yo he tenido hoy dos satisfacciones personales, una el que me han reafirmado que la vejez es fisiológica y otra que el Prof. Serrano Ríos ha dicho que la Diabetes tipo 2 no es una enfermedad y yo la tenía como enfermedad crónica pero ante su autoridad me rindo totalmente con una gran alegría sobre todo por mi parte porque efectivamente yo soy un diabético tipo 2 y que tengo todos los riesgos que tienen los diabéticos tipo 2 que no lo tienen los que no son diabéticos, con esto no quiero discutir por supuesto al Prof. Serrano Ríos porque no me llegan mis conocimientos como para hacerlo.

Efectivamente la melatonina es un antiestresoxidante, es buena, no sé si es un buen somnífero y el Prof. Tresguerres sabe porque lo digo, pero en fin, que quieren que les diga, hemos disfrutado todos, toda la Academia está muy agradecida y yo en su nombre transmitiré sus deseos al Sr. Presidente, le queremos ver mucho más por aquí y yo sé que al que cierra la Sesión se le aplaude, pero yo pido que el aplauso se haga a los dos conferenciantes que han sido estupendos y yo lo inicio.

Se levanta la Sesión.

XVI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE OCTUBRE DE 2013

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

CIRUJANOS PREMIOS NOBEL (II PARTE)

NOBEL PRIZE SURGEONS (PART II)

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

Académico de Número

**EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR EN LOS HOSPITALES
INFANTILES ESPAÑOLES.**

PAPEL DE LA UNIDAD DE DOLOR INFANTIL

***EPIDEMIOLOGY OF PAEDIATRIC PAIN IN SPANISH
HOSPITALS. ROLE OF PAEDIATRIC PAIN SERVICES***

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO REINOSO BARBERO

Académico Correspondiente

CIRUJANOS PREMIOS NOBEL (II PARTE)

NOBEL PRIZE SURGEONS (PART II)

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

Académico de 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 la primera parte de esta presentación hemos analizado los premios de Theodor Kocher, Allvar Gullstrand, Alexis Carrel, Robert Bárány y Frederick Banting. En esta segunda parte exponemos 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 the first part of this paper we have analyzed the awards granted to Theodor Kocher, Allvar Gullstrand, Alexis Carrel, Robert Bárány and Frederick Banting. In this second part we present the awards conceded to Alexander Fleming, Walter Hess, Egas Moniz, Werner Forssmann, Charles Huggins, Joseph Murray and Shinya Yamanaka.

INTRODUCCIÓN

En la primera parte de esta presentación nos ocupamos de los premios, por orden cronológico, concedidos a Theodor Kocher, Allvar Guls-

trand, Alexis Carrel, Robert Bárány y Frederick Banting. Manteniendo el mismo orden cronológico, serán expuestos el resto de Premios Nobeles que fueron cirujanos o que tuvieron formación quirúrgica en alguna etapa de su vida. Los premiados expuestos en la primera parte obtuvieron su galardón entre los años 1909 (Theodor Kocher) y 1923 (Frederick Banting), es decir, en 14 años (23 años desde la instauración del premio en 1901, con la salvedad de que de 1914 a 1918 no hubo laureados en Medicina, por tanto en 18 años de concesión de premios) fueron premiados cinco cirujanos. Sin embargo, en los siete premiados que comentamos en esta segunda, que van de 1945 a 2012, la frecuencia de galardones recibidos por cirujanos ha disminuido notablemente de frecuencia.

ALEXANDER FLEMING (1881-1955)

Recibió el Premio Nobel en 1945 “por el descubrimiento de la penicilina y sus efectos curativos en varias enfermedades infecciosas”¹, conjuntamente con Ernst Boris Chain (1906-1979)² y Howard Walter Florey (1898-1968)³. Alexander Fleming (fig. 1), tercero de los cuatro hijos de un granjero (que tenía otros cuatro hijos de un primer matrimonio), nació el 6 de agosto de 1881 en Lochfield (Escocia). Huérfano de padre a los 7 años, después de su escolarización inicial, a los 13 años se trasladó a Londres, donde vivía con sus hermanos y asistió a las clases en la *Royal Polytechnique Institution*. Aconsejado por su hermano Thomas que ya era médico, después de haber estado trabajando como administrativo durante cuatro años en una agencia marítima y heredar algo de dinero de su tío John Fleming, empezó Medicina cuando ya tenía 20 años, en *St. Mary's Hospital Medical School* de la Universidad de Londres, acabando la licenciatura en 1906. Inicialmente quiso ser cirujano, incluso fue admitido en el *Royal College of Surgeons* de Inglaterra^{4,5}, pero al no haber vacantes en ese momento, empezó a trabajar en *St. Mary's* en el Departamento de Inoculaciones, con Almroth Wright (1861-1947), experto en vacunas e inmunología⁶, iniciador de la vacuna antitífica en humanos, y allí empezó Fleming a investigar el uso del Salvarsán (arsfenamina) de Paul Erlich en el tratamiento de la sífilis. En 1908 se doctoró con el trabajo “*Acute bacterial infections*”⁷, expresión primigenia de la línea de investigación que cultivó toda su vida y ejerció como docente hasta 1914. Durante la I Guerra Mundial desempeñó el cargo de capitán de los Cuerpos Médicos del Ejército y trabajó en hospitales de campaña en Francia,

donde quedó impresionado por las heridas de guerra y su gran mortalidad; trabajó en su tratamiento ensayando diversos antisépticos y aconsejó a los cirujanos la extirpación de todos los tejidos necróticos tan pronto como fuese posible. En 1918 volvió a St. Mary's, donde prosiguió la búsqueda de agentes antibacterianos que, sin destruir las defensas inmunológicas, fueran eficaces en las heridas infectadas. Fue catedrático de la Facultad en 1928 y Profesor Emérito de Bacteriología de la Universidad de Londres en 1948.

Estuvo interesado desde sus comienzos médicos en la acción bactericida natural de la sangre y en el efecto de los antisépticos, e hizo numerosos estudios sobre estos temas

tanto durante su etapa militar como civil. Descubrió en los tejidos, en los gránulos de los polimorfonucleares neutrófilos, en las secreciones corporales (saliva, lágrimas, moco) y en la clara de huevo, una sustancia bacteriolítica a la que llamó *Lisozima* (muramidasa), la cual se comporta como opsonina natural y como enzima hidrolítica que actúa sobre los peptidoglicanos de la pared de las bacterias (sobre todo grampositivas). Y lo descubrió de forma casual: un día que llegó resfriado al laboratorio, por curiosidad sembró su propio moco nasal en una placa con agar con una siembra lineal de diversos microorganismos; una semana después, en noviembre de 1921, volvió a mirar la placa de Petri y observó que las bacterias habían crecido en el cultivo por todas partes menos en las proximidades del moco que las había inhibido o destruido⁸. Confirmó su descubrimiento al comprobar como un cultivo turbio de estafilococos en tubo se aclaraba al añadir el moco⁹. En ensayos posteriores utilizando un cultivo de *Micrococcus lysodeikticus* (hoy conocido como *M. luteus*), una



Fig. 1. Alexander Fleming (1881-1955).
Premio 1945.

bacteria saprofítica, grampositiva y aerobia, que forma colonias de color amarillo brillante, comprobó que el efecto inhibitor sobre el crecimiento de este germen era mayor para la lisozima (lágrimas, moco) que para diversos antisépticos (cloruro de mercurio, acriflavina, solución yodurada, fenol). Los mismos experimentos los realizó con muy diferentes cultivos de otras bacterias saprofitas, patógenas sólo para animales y patógenas para la especie humana para constatar así el efecto bacteriolítico de la lisozima frente a distintos microorganismos.

El 3 de septiembre 1928, cuando volvió a su laboratorio tras las vacaciones estivales, se encontró que uno de sus cultivos de estafilococos (microorganismo sobre el que estaba trabajando), que había dejado apilados sobre el mostrador de una de las esquinas de su laboratorio, estaba contaminado accidentalmente por un hongo; las colonias de estafilococos que circundaban el área de crecimiento del hongo habían sido destruidas, si bien las colonias más alejadas se habían desarrollado con normalidad. Tras obtener un cultivo puro del hongo, éste fue identificado como un hongo del género *Penicillium*, concretamente el *Penicillium notatum* (un miembro del grupo del *Penicillium chrysigenum*), productor de una sustancia que llamó penicilina, la cual inhibía el crecimiento de los estafilococos del cultivo, y que cambió el curso de la historia de las infecciones¹⁰. Comprobó después que tal sustancia era eficaz frente a otros muchos microorganismos grampositivos, pero no frente a otras bacterias gramnegativas, lo que permitió salvar muchas vidas.

Chain y Florey, copartícipes del Premio Nobel, siguieron investigando sobre la penicilina para purificarla y estabilizarla, pero hasta 1938 no se logra desarrollar como agente terapéutico y solo a partir de 1941 se consigue aumentar su producción para utilizarla en pacientes con infecciones por estafilococos y estreptococos. Para conseguir su producción a nivel industrial y emplearla a gran escala en la clínica, dadas las dificultades por las que pasaba Inglaterra como consecuencia de la segunda Guerra Mundial, Howard Florey, llevando muestras liofilizadas del hongo de Fleming, se trasladó en 1942 a unos laboratorios de Peoria, en Illinois, que estaban trabajando en métodos de fermentación para facilitar el crecimiento de hongos. Así fue posible que, en 1943, la Universidad de Yale y la Clínica Mayo, reuniesen una casuística de más de 200 pacientes tratados con el nuevo medicamento, y que en 1950 se produjeran 150 toneladas del fármaco.

Fleming en su juventud, en 1900, se alistó como voluntario en el Regimiento Escocés de Londres y fue miembro del Club del Rifle. Como

masón llegó a ser Maestro en las Logias n° 2682 y n° 3286 de Londres, y ocupó diversos cargos en la Gran Logia de Inglaterra a partir de 1942.

Su trabajo, que representa el comienzo de la “era de los antibióticos” fue reconocido con numerosos premios, nombramientos y distinciones. Estuvo casado durante muchos años con la irlandesa Sarah Marion McElroy, con la que tuvo un hijo, Robert Fleming, que ejerce la medicina general; unos años después de quedarse viudo, volvió a casarse con la griega Amalia Koutsuri-Voureka, que había trabajado con el en el *St. Mary's*. Fleming murió en Londres, de un infarto de miocardio, el 11 de marzo de 1955 y está enterrado en la Catedral de San Pablo.

WALTER RUDOLF HESS (1881-1973)

Compartido con Egas Moniz, recibió el Premio Nobel en 1949 “por su descubrimiento de la organización funcional del tronco cerebral como coordinador de las actividades de los órganos internos”¹¹. Walter Hess (fig. 2), hijo de un profesor de física en la escuela local, segundo de tres hermanos, nació en Frauenfeld (Suiza), un cantón germano-parlante, el 17 de Marzo de 1881. A pesar de vivir en un ambiente campestre, en contacto con la naturaleza, tuvo una tuberculosis pulmonar en su juventud. Comenzó sus estudios de Medicina en la Universidad de Lausana y continuó en las universidades de Berna, Berlín y Kiel, graduándose en 1905 en la Universidad de Zurich¹². Inmediatamente después, aunque siempre quiso ser fisiólogo, fue interno de cirugía con Conrad Brunner (1859-1927), en el Hospital General de Münsterlingen (Suiza) y después de oftalmo-

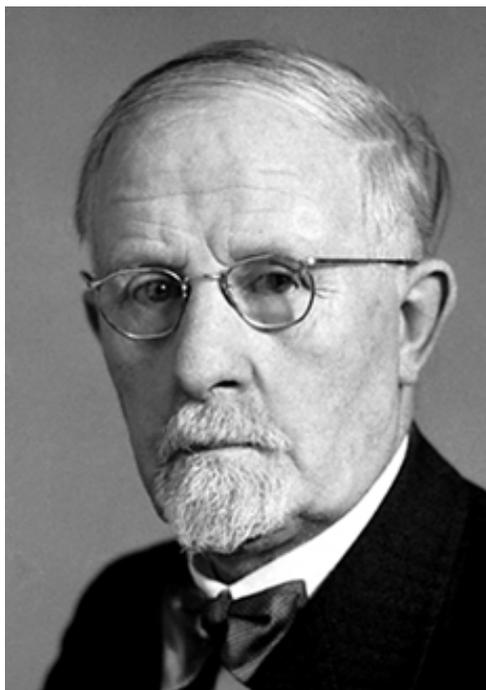


Fig. 2. Walter Hess (1881-1973). Premio 1949.

logía en la Clínica de Oftalmología de la Universidad de Zurich con Otto Haab (1850-1931), terminando su especialización en 1908 y ejerciendo como oftalmólogo. En esta época, interesado por las parálisis oculomotoras inventó un dispositivo, el coordinómetro, para estudiar la coordinación ocular en los casos de estrabismo. Sin embargo, en 1912, decidió abandonar su próspera y productiva práctica privada e ingresar como asistente en el Instituto de Fisiología de la Universidad de Zurich, a las órdenes de Justus Gaule (1849-1930) y un año después defendió su tesis sobre hemodinámica, siendo nombrado Profesor Asistente del mencionado instituto. Después de un corto periodo como cirujano en el ejército alemán durante la I Guerra Mundial, se incorporó en Bonn al laboratorio del Prof. Max Verworn (1863-1921), en el que permaneció hasta 1917. Regresó a Zurich como Director y profesor del Instituto de Fisiología, brillando con luz propia como uno de los más importantes fisiólogos europeos, junto con destacados fisiólogos ingleses del momento, como John Newport Langley (1852-1925), Charles Scott Sherrington (1857-1952), Ernest Henry Starling (1866-1927), Henry Hallet Dale (1875-1968) y otros, americanos, como Walter Bradford Cannon (1871-1945) y rusos, como Iván Petróvich Pavlov (1849-1936) con los que mantuvo relaciones profesionales. Fue director del instituto hasta 1951, continuó como Profesor Emérito después y en 1967, apartado definitivamente de la vida académica, se retiró a Ascona (Suiza) y murió en Locarno el 12 de agosto de 1973 de insuficiencia cardíaca.

Tras sus trabajos iniciales dedicados especialmente al terreno de la hemodinámica y del mecanismo de la respiración, Hess, en 1924, interesado por el estudio del sistema nervioso autónomo, varió sustancialmente su línea de investigación para indagar sobre la regulación de las actividades involuntarias, que permiten al individuo funcionar como un organismo integrado. Con la sugerente idea de correlacionar funciones psíquicas y vegetativas con diferentes partes del diencefalo – especialmente del hipotálamo-, se dedicó a mapear las distintas áreas del diencefalo que controlan la actividad de los órganos internos. El mapeo lo realizó en gatos mediante una técnica original que consistía en la implantación, mediante anestesia general, de electrodos muy finos (0,25 mm de diámetro), aislados hasta su punta, sujetos a un marco fijado al cráneo¹³. Recuperado el animal de la anestesia, aplicaba una descarga eléctrica débil (0,5-1 V), de frecuencia baja (2-12 Hz, generalmente 8 Hz) y de larga duración (12,5-25 ms) registrando la respuesta obtenida según el área estimulada. Después de observaciones repetidas de este tipo, se aplicaba

una corriente más intensa para coagular la zona que rodeaba la punta del electrodo y se registraba de nuevo la respuesta. Tras el sacrificio del animal, en la autopsia se realizaban cortes seriados del cerebro para identificar la localización exacta de la lesión, anotando la correlación entre los hallazgos clínicos y los anatomopatológicos.

Hess comprobó de forma concluyente que la estimulación del hipotálamo altera el comportamiento del animal al que produce excitación o apatía, dependiendo de la zona estimulada. La estimulación del hipotálamo anterior ocasiona disminución de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria, hambre, sed, micción y defecación. La estimulación del hipotálamo posterior produce excitación y un comportamiento defensivo¹⁴.

También estudió la representación cortical de la vista y de la región faríngea, otros aspectos organizativos del cerebro, redes neurales, relaciones del sistema extrapiramidal a nivel diencefálico y mesencefálico, los fundamentos fisiológicos de los fenómenos psicósomáticos, algunos aspectos del comportamiento, y avanzó el mecanismo de acción de los llamados fármacos psicotrópicos.

Muy hábil manualmente, buen observador de la naturaleza, curioso por explicar cualquier fenómeno y acostumbrado al manejo de aparatos por su padre, son características que influyeron notablemente en su desarrollo profesional. Era muy culto, aficionado a la visita de museos, los observatorios astronómicos y el teatro y un prolífico publicista científico. Casado con Louise Sandmier tuvo un hijo y una hija.

A lo largo de su vida recibió muchísimos premios, honores y distinciones como reconocimiento a sus aportaciones al campo de la Fisiología, especialmente de la neurofisiología, así como de la neurociencia, de la que fue un pionero.

EGAS MONIZ (1874-1955)

Es uno de los Premio Nobel más discutido y criticado. Lo compartió en 1949 con Walter Hess “por su descubrimiento del valor terapéutico de la leucotomía en ciertas psicosis”¹⁵. El nombre verdadero del laureado es Antonio Caetano de Abreu Freire (fig. 3), al que después agregó Egas Moniz, que es como se le conoce, porque la familia descendía en línea directa del personaje así llamado (1080-1146), ayo del rey Alfonso I de Portugal (1109-1185) y héroe de la resistencia contra los ára-

bes. Perteneciente por tanto a una familia aristocrática, de la que fue primogénito, nació en Avança (Portugal) el 29 de noviembre de 1874, perdió muy joven a sus padres y fue educado por su tío, el sacerdote católico Abbé Caetano de Pina Rezende Abreu, que le orientó hacia la carrera canónica. Sin embargo, estudió Medicina en la Universidad de Coimbra en la que ingresó en 1891 y se doctoró en 1899 con el trabajo "Sobre la vida sexual (fisiología y patología)", que publicó con gran éxito, alcanzando 19 ediciones. En 1902 se trasladó a Burdeos y París para estudiar Psiquiatría y Neurología con los grandes maestros del momento, como Babinski, Dejerine, Pierre Marie y Sicard¹⁶.



Fig. 3. Egas Moniz (1874-1955). Premio 1949.

En 1903 volvió a Coimbra como Profesor Adjunto de Anatomía y Patología, y poco después como Catedrático, pero abandonó la medicina para dedicarse a la carrera política: parlamentario (1903-1917), Ministro de Asuntos Exteriores, Embajador en España, Presidente de la Delegación Portuguesa de la Conferencia de Paz en París en 1918 y 1919 y fundador del Partido Republicano Centrista, si bien en 1911 obtiene la Cátedra de Neurología de Lisboa, publicando en 1917 su "Neurología de guerra".

En 1920 dejó la vida política y retomó la actividad médica y universitaria. Sus dos principales aportaciones fueron la angiografía cerebral ("encefalografía arterial") y la leucotomía prefrontal. La primera, fue realizada con éxito el 28 de junio de 1927¹⁷ con la colaboración de su ayudante Pedro Almeida Lima (1903-1985), previa experimentación animal en perros y conejos y en cabezas de cadáveres del Instituto de Anatomía trasladadas al Departamento de Radiología del Hospital de Santa Marta de Lisboa, usando diversos contrastes a diferentes concentraciones. Esta angiografía fue presentada en Sociedad de Neurología de París el 7 de ju-

lio de 1927. Las primeras angiografías las hicieron inyectando bromuro de estroncio al 70% mediante punción percutánea de la carótida, pero la punción era más segura a cielo abierto¹⁸, y para ello busco la colaboración del cirujano Antonio Martins. El nuevo método dio origen a varias publicaciones^{19,20,21} y se cambió el medio de contraste por yoduro sódico al 25%. A pesar de la importancia que tuvo esta técnica como procedimiento de diagnóstico en muy diversas patologías cerebrales, todavía hoy, que disponemos de otros procedimientos de imagen, se sigue utilizando para el diagnóstico de aneurismas cerebrales, malformaciones arteriovenosas y fístulas carotidocavernosas. Sin embargo, a pesar de que fue propuesto varias veces para el Premio Nobel por el procedimiento, no fue ésta la aportación responsable de la concesión de tal premio. En 1929, Reynaldo Dos Santos (1880-1970), entonces Profesor Adjunto de Cirugía, siguiendo las experiencias de Egas Moniz introdujo la aortografía como prueba de diagnóstico en la patología vascular.

En efecto, el premio le fue otorgado por la técnica de la leucotomía prefrontal para tratar algunas psicosis²² en una época en la que no estaba desarrollada la psicofarmacología. El fundamento de la operación reside en el antecedente de Friedrich Goltz en 1890, que demostró que la ablación de los lóbulos temporales en los perros les dejaba mansos y calmados, y de Gottlieb Burkhardt que en 1892 realizó la extirpación de diferentes partes del córtex en seis pacientes esquizofrénicos, que sufrían gran agitación e intensas alucinaciones, consiguiendo la calma en alguno de ellos. En 1935, en la Universidad de Yale, en experiencias con chimpancés, Carlyle Jacobsen, con la ablaciones discretas de áreas de asociación del córtex frontal y temporal, y John Fulton, con la extirpación completa de los lóbulos frontales, comunican que los animales agresivos se vuelven tranquilos sin aparente merma de otras funciones mentales. Estos resultados fueron comunicados al Segundo Congreso Internacional de Neurología que tuvo lugar en Londres en el verano de 1935 y a él acudieron Egas Moniz y Walter Freeman. En este congreso, teniendo en cuenta la exposición de Fulton, Egas Moniz propuso la interrupción de las fibras nerviosas que conectan la corteza frontal y prefrontal con el tálamo para tratar algunos trastornos psíquicos.

El 12 de noviembre de 1935, Almeida Lima, su fiel ayudante, realizó en Lisboa la primera inyección de alcohol buscando la destrucción de la sustancia blanca subcortical prefrontal; pero muy pronto, el 27 de diciembre de 1935, el mismo cirujano, realiza la sección quirúrgica de las fibras nerviosas de la región frontal, que la conectan con el tálamo y resto

del cerebro. Para llevar a cabo esta técnica diseñaron un instrumento al que llamaron leucotomo, que es una cánula metálica de punta roma, de 12 cm de longitud y un diámetro interno de 2 mm, provista de una ranura longitudinal vertical, cerca del extremo distal, de 1 cm de largo. Dentro de esta cánula, en su luz, hay un fino hilo metálico, de 12 cm de longitud, soldado por su punta distal al extremo de la cánula donde está la ranura lateral, en tanto que la otra punta va fija a un extremo móvil que, a modo de émbolo, se encaja y desliza por la luz de la porción proximal de la cánula. Cuando se presiona el émbolo en sentido distal, el hilo metálico (más largo que la cánula) se comba y forma un asa cortante que sale por la ranura distal de la cánula; cuando cesa la presión sobre el émbolo el hilo se retrae dentro de la cánula.

Tal instrumento se introduce, en dirección anterolateral, a 4,5 cm de profundidad, a través de una doble trepanación coronal²³ a 3 cm de la línea medio-sagital y a 1-1,5 cm por delante de la línea que pasa por la base del trago de cada lado. Cuando está en posición se realiza un movimiento pendular y se produce así la sección de las fibras nerviosas. Después se retira el leucotomo 1 cm y, cuando está a 3,5 cm de profundidad, se repite el movimiento pendular y luego se realiza un tercer corte a 2,5 cm de la superficie cerebral, y sacando el leucotomo se da por terminada la operación.

La hipótesis de tal operación se basa en el conocimiento de la influencia que ejerce la corteza frontal en el control y la modulación de las emociones y de la conducta, por lo que de ella podrían beneficiarse algunas enfermedades psiquiátricas, como los trastornos obsesivo-compulsivos, la depresión, la ansiedad generalizada, y otras.

Como ya entonces Egas Moniz padecía gota con importante limitación en las manos, las operaciones las hacía con la colaboración de su ayudante el Dr. Almeida Lima, que sería después el primer Profesor de Neurocirugía de Portugal. El procedimiento, al que el autor acoge como una nueva disciplina, que bautizó como psicocirugía, fue valorado tras operar a los primeros veinte pacientes, como curativo en el 35% de los casos, mejorando a otro 35% de los enfermos y sin proporcionar ningún cambio en el 30% restante. Por estas razones el procedimiento se difundió por otros países europeos, Japón y, sobre todo, Estados Unidos, donde Walter Freeman (1895-1972) y James Watts (1904-1994), que denominaron lobotomía a la técnica, son sus grandes valedores, hasta el extremo de que modifican la técnica con un abordaje transtemporal (Freeman-Watts) y después Freeman la ejecuta, de forma ambulatoria,

por vía transorbitaria o “lobotomía con picahielo” (*ice-pick lobotomy*), utilizando un instrumento puntiagudo que introducía a golpe de martillo por el techo de la órbita con anestesia local²⁴.

Egas Moniz, por problemas de salud, no pudo acudir a la ceremonia de entrega del Premio Nobel, por lo que en su nombre leyó su discurso de recepción el célebre neurocirujano sueco Herbert Olivecrona (1891-1980), gran admirador de Egas Moniz. Fue un hombre muy culto, aficionado a la música, el teatro y la literatura, buen orador y escritor, creador de dos técnicas manuales que no pudo ejecutar por sí mismo por sus limitaciones físicas. Recibió numerosos honores y condecoraciones en su vida. Estuvo casado con Elvira de Macedo Dias. Después de su retiro, escribió sus memorias, que con el título de “Confidencias de un investigador científico” publicó en 1949.

En 1951 le fue ofrecida la Presidencia de la República de Portugal pero no la aceptó. Un paciente psiquiátrico no sometido a leucotomía, en 1938, le produjo una lesión medular con paraplejia por un disparo, situación que limitó mucho su actividad profesional. Murió en Lisboa el 13 de diciembre de 1955.

WERNER THEODOR OTTO FORSSMANN (1904-1979)

Recibió el Premio Nobel en 1956, junto con André Frédéric Cournand (1895-1988) y Dickinson W. Richards (1895-1973), de la Universidad de Columbia, Nueva York, “por su descubrimiento del cateterismo cardíaco y de cambios patológicos en el sistema circulatorio”²⁵. Primogénito de un abogado, nació en Berlín el 29 de Agosto de 1904, quedó huérfano de padre, muerto en la primera Guerra Mundial, a los 12 años. Comenzó sus estudios de Medicina, en 1922, en la Facultad *Friedrich Wilhelm* de la Universidad de su ciudad natal, doctorándose en 1929 con un trabajo sobre el tratamiento de la anemia perniciosa con extractos hepáticos. Su formación clínica la hizo con Georg Klemperer (1865-1946) en la Clínica Médica Universitaria, y estudió anatomía con Rudolph Fick (1866-1939) especializándose en Cirugía en el hospital (*August Viktoria Home*) de Eberswalde (Brandenburgo), a 45 Km de Berlín, el cual era un hospital afiliado al programa de Ferdinand Sauerbruch (1875-1951) del Hospital de la Charité de Berlín.

Forssmann (fig. 4), siendo Residente en Eberswalde, había pensado en el cateterismo cardíaco para la inyección intracardíaca de fármacos,

cuando la punción cardiaca directa pudiera resultar peligrosa. El procedimiento ya lo había ensayado con éxito en el cadáver, por lo que en el hospital de Eberswelde pidió permiso a su tutor y jefe inmediato, el Dr. Richard Schneider, amigo de la familia Forssmann, para ensayarlo en un paciente o en sí mismo, pero le fue denegado. No obstante, decidió llevarlo a cabo en sí mismo con la ayuda de un colega, que se había prestado voluntariamente a ello en el verano de 1929. Su compañero introdujo a Forssmann un catéter ureteral bien engrasado a través de una cánula colocada por punción en una vena antecubital; cuando el catéter había penetrado con facilidad 35 cm, al notar cierta resistencia a su progresión, el voluntario consideró que continuar con la prueba podía resultar peligroso y decidieron no proseguir. Una semana más tarde, Forssmann,



Fig. 4. Werner Forssmann (1904-1979).
Premio 1956.

con la ayuda de una instrumentista de quirófano, Gerda Ditzen, lo intenta de nuevo por sí mismo; con anestesia local se autodiseca la vena basílica en la cara anterior del codo izquierdo, la liga y proximalmente practica una venotomía y a través de la misma inserta un catéter ureteral, de 65 cm de longitud, que le hace progresar en sentido proximal; sucesivamente, alcanza las venas humeral, axilar, subclavia, tronco venoso braquiocefálico, cava superior y aurícula derecha, notando una ligera sensación de calor por las zonas de progresión del catéter. A continuación se desplaza a pie a la sala de rayos X, a una distancia no despreciable del quirófano y subiendo escaleras para acceder a ella; con un espejo frente a la pantalla de radioscopia, comprueba la buena colocación del catéter y la enfermera hace una radiografía para constatar su trayecto desde el codo hasta el corazón. Había logrado realizar en sí mismo el pri-

mer cateterismo del mundo. Conseguida la azaña fue seriamente amonestado por su tutor, pero no pudo negarse a que realizase una operación similar en un paciente (se discute si fue en un caso de peritonitis por una apendicitis perforada o de un aborto séptico)^{26,27}, lo que realizó con éxito en cuanto a la técnica, si bien la administración intracardíaca de medicamentos resulto ineficaz para conservar su vida. Estas experiencias fueron publicadas por su autor en 1929 en la revista *Klinische Wochenschrift (Die Sondierung Des Rechten Herzens. Klin Wschr 1929; 8: 2085-7)*²⁸. Enterado Sauerbruch de la autoexperiencia le prohíbe proseguir con sus ensayos por considerarlos peligrosos para su salud, e igualmente algunos colegas europeos desaconsejan su práctica²⁹. Su descubrimiento no tuvo repercusión hasta muchos años después.

Trabajó después de este período en el hospital de Eberswalde, en el Hospital de la Charité de Berlín, a las órdenes de Sauerbruch, solamente durante unos meses por la intolerancia de su jefe al desarrollo de las ideas del pupilo³⁰, por lo que volvió a Eberswalde con Schneider, su anterior tutor, para proseguir su entrenamiento quirúrgico y sus investigaciones. En 1930 y 1931, Forssmann da a conocer la opacificación de las cavidades cardíacas derechas en animales de experimentación (conejos y perros), primero muertos y después vivos, inyectando un medio de contraste radioopaco (yoduro sódico primero y uroselectán después) a través del catéter intracardíaco, con lo que obtuvo imágenes bien contrastadas. A continuación ensayó el procedimiento en sí mismo en dos ocasiones y aunque no tuvo éxito en las imágenes (probablemente por una técnica radiográfica inadecuada), describió la sensación de calor en la cabeza y de un débil mareo al inyectar el contraste²⁸.

Sus trabajos sobre cateterismo fueron considerados de gran interés por dos científicos de la Universidad de Columbia, André F. Cournand (1885-1988)³¹, francés de nacimiento, y Dickinson W. Richards (1895-1973)³², copremiados con Forssmann, quienes después de la II Guerra Mundial utilizaron el cateterismo para la investigación y diagnóstico de enfermedades cardíacas³³. Años más tarde el desarrollo del procedimiento ha tenido gran repercusión, no solo diagnóstica sino también terapéutica, en numerosas enfermedades cardíacas, como para estudios electrofisiológicos intracardíacos, hemodinámicos, angiográficos, biopsia miocárdica, valvuloplastia, fulguración de circuitos de arritmia o instalación de marcapasos, desfibriladores y resincronizadores.

Después de estos logros, invitado por el Dr. Sauerbruch, realiza una nueva y breve estancia en el Hospital de la Caharité en 1931, pero des-

ilusionado por las constantes críticas a sus investigaciones y la falta de sintonía con su jefe, se trasladó al Hospital de la Ciudad de Mainz, en el que permaneció poco tiempo también. En 1933, pasó a ser ayudante del urólogo Karl Heusch en el Hospital Rudolf Virchow, de Berlín, donde hizo esta especialidad y consiguió, junto con su jefe, disminuir la mortalidad de la prostatectomía de un 25% a un 2%, y recomendando, en contra de técnica habitual de la época, la ligadura individual, y no conjunta, de los elementos del pedículo renal en la nefrectomía. En 1936, fue contratado como cirujano y ayudante de Albert Fromme (1881-1966) en la Clínica Quirúrgica del Hospital Municipal de Dresden-Friedrichstadt, donde adquirió una amplia experiencia en cirugía general y tuvo algún contacto con la neurocirugía. Dos años después fue nombrado Jefe de Cirugía en el Hospital Robert Koch de Berlín, donde estuvo poco tiempo por el comienzo de la II Guerra Mundial. En ésta adquirió una gran experiencia en cirugía de guerra como cirujano mayor del ejército alemán en Polonia, Noruega y Rusia, para acabar en el Hospital Militar de Berlín como neurocirujano, especialidad que había practicado en Dresden. Fue hecho prisionero por el ejército americano en la etapa final de la contienda cuando huía hacia el oeste de Alemania y liberado en agosto de 1945 después de haber pasado por varios campos de prisioneros. Desde entonces ejerció como urólogo, en práctica privada, en Bad Kreuznach (Renania-Palatinado). A partir de 1956 fue profesor honorario de Cirugía y Urología en la Universidad Johannes Gutenberg de Mainz y desde 1958 ocupó la plaza de Jefe de la División Quirúrgica del Hospital Evangélico de Düsseldorf, hasta que en 1970 se retiró a la Selva Negra y allí murió el 1 de junio de 1979, en Schopfheim, de un infarto de miocardio.

A lo largo de su vida sufrió muchas decepciones y frustraciones y en muchas ocasiones tuvo que soportar la soledad y la incompreensión. Su pasado político como miembro del partido Nazi, del que públicamente siempre mostró su arrepentimiento, le apartó de los círculos científicos, dio al traste con sus aspiraciones académicas y, en muchas ocasiones, sufrió el rechazo de la comunidad científica. Estuvo casado desde 1933 con Elsbet Engel, cirujana y ayudante suya a quien conoció durante su estancia en el Hospital de Mainz, con la que tuvo seis hijos, cinco varones y una hija. Uno de sus hijos, Bernd, físico, contribuyó al desarrollo del primer litotriptor clínico y otro de ellos, Wolf, anatómico, fue el primero en aislar el péptido natriurético auricular.

CHARLES BRENTON HUGGINS (1901-1997)

Fue Premio Nobel en 1966 “por sus descubrimientos sobre el tratamiento hormonal del cáncer de próstata”³⁴. Compartió el premio con el biólogo norteamericano Peyton Roux (1879-1972), el científico de más edad cuando le fue concedido (87 años) “por su descubrimiento de virus inductores de tumores”³⁵.

Huggins (fig. 5), hijo primogénito de un farmacéutico, nació en Halifax (Canadá) el 22 de septiembre de 1901, huérfano de padre desde los 12 años y de madre desde los 18, comenzó sus estudios en la Universidades de Acadia, en Wolfville (Nueva Escocia, Canadá), en 1917, e hizo Medicina en la Universidad de Harvard, simultaneando las clases con el trabajo para poder costearse los estudios. Se

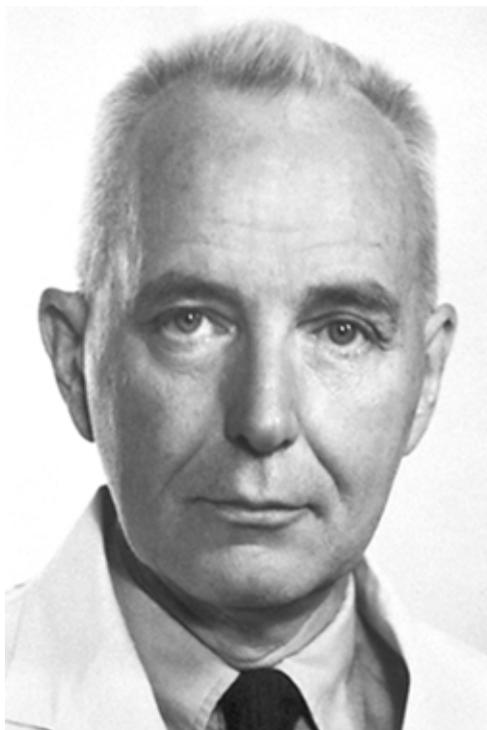


Fig. 5. Charles Huggins (1901-1997).
Premio 1966.

graduó y obtuvo el título de médico en 1924. Hizo un internado en cirugía durante dos años (1924-1926) en la Universidad de Ann Arbor, en el Hospital de la Universidad de Michigan, con Fredecrick Amasa Coller (1887-1964), y acabó con el grado de instructor de Cirugía. En 1927 se trasladó a Chicago, al Servicio de Cirugía de Dallas Benton Phemister (1882-1951) en el recién creado Hospital Billings, dependiente de la Universidad de Chicago, en el que los profesores tienen dedicación completa a la docencia y la investigación, sin actividad privada. Por indicación de su jefe, Huggins enfoca su actividad profesional hacia la Urología y, sucesivamente, ocupó cargos de instructor, profesor ayudante y profesor asociado y Jefe de Servicio de Urología en 1933, después de haber realizado estancias en Berlín, en el laboratorio del fisiólogo Otto Warburg

(1883-1970), Premio Nobel en 1931, y en Londres, en el Instituto Lister con el bioquímico Robert Robinson (1886-1975), muy interesado en el estudio de las hormonas sexuales, que sería Premio Nobel de Química en 1947. Acabó como catedrático de Cirugía desde 1936 a 1969. Desde 1951 a 1969 fue Director del Laboratorio Ben May, el nombre del empresario de la madera patrocinador del establecimiento, adscrito a la Universidad de Chicago, que estaba dedicado a la investigación del cáncer³⁶.

Su primera línea de investigación estuvo dedicada al estudio experimental de la calcificación de los injertos de fascia, utilizados en la reparación de defectos en la vejiga del perro. Sin embargo, pronto dirigió su atención al estudio de la próstata, con el objetivo, como urólogo e investigador, de combinar la clínica con el laboratorio en beneficio de sus pacientes³⁷. Es así como sus principales trabajos de investigación los realizó sobre la fisiología prostática y la patología de esta glándula. Casualmente descubrió que los perros viejos podían desarrollar hiperplasia benigna de la próstata, lo que hace que este animal sea un buen modelo experimental para la investigación de esta patología³⁸. Se dedicó a aislar próstatas de perro y puso a punto un procedimiento para analizar y medir sus secreciones. La observación de que la concentración sérica de fosfatasa ácida es un fiel reflejo de la actividad glandular, tuvo una gran importancia y pronto pudo comprobar que los estrógenos y la testosterona pueden disminuirla o aumentarla, respectivamente.

Es así como tras comprobar la eficacia del tratamiento antiandrogénico (estrógenos u orquiectomía bilateral) en la hiperplasia benigna de la próstata de los perros, Huggins pensó que el cáncer de próstata, sobre todo el metastásico, podría beneficiarse de la orquiectomía bilateral, procedimiento que realizó por vez primera en 1941. Demostró que el cáncer prostático podía ser controlado y regresar con la administración parenteral de hormonas sexuales femeninas (dietilelbestrol) y con la orquiectomía bilateral, solas o en combinación, disminuyendo de forma ostensible los niveles de la fosfatasa ácida sérica²⁷, ya que ésta se encuentra elevada en el cáncer de próstata, sobre todo cuando existen metástasis, lo que permitió que esta enzima fuese utilizada como marcador biológico de tal tumor. La respuesta al tratamiento era favorable en el 80% de los enfermos así tratados, con aumento de peso, disminución del dolor óseo de las metástasis, disminución del tamaño de la lesión, mejoría del estado general y aumento de la supervivencia. Por el contrario, la administración de testosterona eleva la concentración sérica de los niveles basales de fosfatasa ácida. También postuló la adrenalectomía bilateral como

tratamiento del cáncer prostático³⁹, para eliminar así la fracción de andrógenos de origen suprarrenal, operación que se complementa con la administración sustitutiva de cortisona.

A partir de 1950 se dedicó a investigar sobre el cáncer de mama femenino en el Laboratorio Ben May, encontrando que los estrógenos estimulan su crecimiento, en tanto que los andrógenos lo retardan, por lo que indicó la ooforectomía en sus pacientes y en algunos casos la adrenalectomía como método de supresión de hormonas sexuales. También puso a punto un modelo experimental de cáncer de mama en la rata, conocido como “tumor de Huggins”, con la administración oral de 7-12 dimetilbenzo-antraceno. En 1970 retomó sus primeras investigaciones sobre la metaplasia ósea y sus posibles aplicaciones en cirugía ortopédica y en cirugía maxilofacial reconstructiva.

Obtuvo muy numerosos premios, honores, reconocimientos y distinciones a lo largo de su vida. En 1972 fue nombrado Canciller de la Universidad de Acadia. Murió en Chicago el 12 de Enero de 1997 a los 96 años de edad. Era una persona muy intuitiva, con grandes dotes de observación, muy metódico y ordenado en sus experimentos, entregado de lleno a sus pacientes y a sus alumnos. Casado con Margaret Wellman, enfermera de quirófano en Michigan, con la que tuvo un hijo, médico, y una hija, escritora. Fue un gran lector, muy aficionado a la literatura clásica, y un buen aficionado a la música, también clásica

JOSEPH E. MURRAY (1919-2012)

Es el único cirujano norteamericano nativo que ha recibido un Premio Nobel⁴⁰. Lo obtuvo en 1990 “por sus descubrimientos sobre trasplantes de órganos y células en el tratamiento de enfermedades humanas”⁴¹, compartido con Edward Donnall Thomas (1920-2012), pionero en trasplantes de médula ósea, que murió el 20 de Octubre de 2012⁴²,

Joseph Edward Murray (fig. 6), nieto de emigrantes irlandeses e ingleses por parte de padre, y de emigrantes italianos por parte de madre; su padre era abogado y su madre maestra de escuela. Nació en Milford (Massachusetts), el 1 de abril de 1919 y desde su niñez quiso ser cirujano, estudiando en la Facultad de Medicina de Harvard, donde se graduó en 1943. Después ingresó en el ejército y se especializó en cirugía en el *Valley Forge General Hospital* de Phoenixville (Pensilvania), ciudad cercana a Filadelfia, inaugurado en febrero de 1943, dedicado a atender y rehabili-

tar a los heridos de la II Guerra Mundial, que se transformó en un hospital militar de grandes dimensiones hasta ser el mayor hospital militar de Estados Unidos, con más de 100 edificios y capacidad para atender a 3000 pacientes, hasta que fue cerrado en 1974. Estuvo especializado en tratamientos pioneros de lesiones oculares de guerra y en quemaduras, introduciendo importantes innovaciones en cirugía ocular, cirugía plástica y rehabilitación física y psíquica.

Cumpliendo su objetivo, el hospital estuvo ocupado durante la II Guerra Mundial por numerosísimos heridos, y en el permaneció Murray hasta dos años después de finalizar la contienda. Aquí nació su interés por los trasplantes de órganos y tejidos. En este tiempo atendió a muchos pacientes quemados, con lesiones tan extensas que no se disponía de suficientes zonas donantes de autoinjertos para cubrir las, por lo que, como medida para salvar la vida a estos enfermos, se vieron obligados a realizar injertos con piel procedente de otras personas (homoinjertos) como cubierta temporal de la superficie corporal. El Coronel James Barrett Brown (1899-1971), jefe del Servicio de Cirugía Plástica y uno de los fundadores de esta especialidad, había observado en 1937 el diferente comportamiento de los homoinjertos según la relación genética entre el receptor y el donante y experimentalmente comprobó que los injertos cruzados de piel entre gemelos idénticos (monocigóticos o univitelinos), sobrevivían de forma permanente y se comportaban como autoinjertos. También observó que la aceptación de los homoinjertos era mejor en los heridos más graves.

Estas experiencias fueron repetidas a partir de 1943 por Peter Brian Medawar (1915-1987)⁴³, zoólogo, sentando las bases inmunológicas del

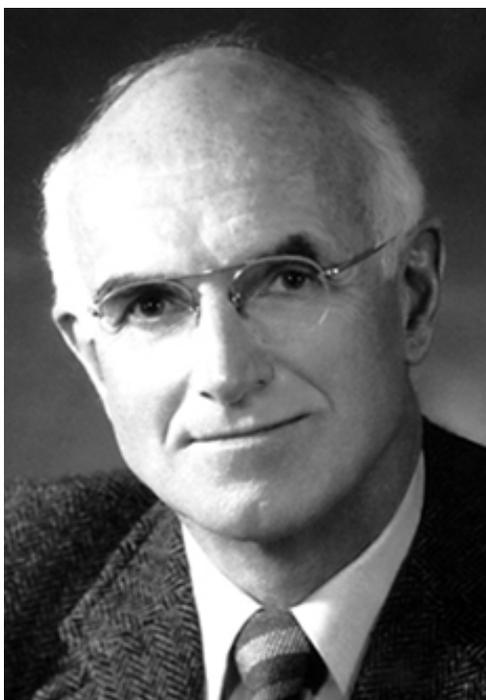


Fig. 6. Joseph Murray (1919-2013).
Premio 1990.

rechazo de los injertos. Continuó sus experimentos en este terreno con Billingham y Brent⁴⁴ y “por el descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida”, en 1960, le fue concedido el Premio Nobel.

Desde entonces Murray supo compaginar la clínica y la investigación en su ejercicio profesional. Después de la Guerra se trasladó al Peter Bent Brigham Hospital de Boston, donde puso en marcha un programa de cirugía experimental de trasplante renal en perros e introdujo el frotis citovaginal de Papanicoláu en el examen ginecológico. De esta forma, con la experiencia adquirida en el laboratorio, ayudado por John Hartwell Harrison (1909-1984), urólogo encargado de la extracción en el donante, realizó el primer trasplante renal funcionante en humanos el 23 de diciembre de 1954 por lo que puede ser considerado como el “padre” de los trasplantes de órganos. Se trataba de dos gemelos idénticos de 23 años: de Ronald Herrick, donante sano, a su hermano Richard, receptor con insuficiencia renal terminal por glomerulonefritis, que se mantuvo vivo durante 8 años^{45,46}. El equipo de este primer trasplante estuvo coordinado por John Putnan Merrill (1917-1984), considerado el fundador de la nefrología moderna y director del equipo que diseñó un riñón artificial. En los dos años siguientes fueron trasplantadas siete parejas de gemelos idénticos⁴⁷ y en 1960 las hermanas Nightingale, de 12 años, dos gemelas canadienses, que batían actualmente el record de supervivencia al seguir funcionando a los 53 años de la operación, después de haber tenido tres hijos una de ellas y dos la otra.

Tras un profundo estudio experimental sobre la biología de los trasplantes, del mecanismo del rechazo de homoinjertos, del uso de inmunosupresores (tiotepa, 6-mercaptopurina a partir de 1959 y azatioprina después) y de radioterapia corporal total para impedirlo o tratarlo (seguida o no de infusión de células de médula ósea), realizado en el Laboratorio de Investigación Quirúrgica de la Facultad de Medicina de Harvard, se acometió el homotrasplante renal en humanos entre gemelos no idénticos (dicigóticos, bivitelinos o fraternos) y entre pacientes no relacionados. Sin embargo, la radioterapia era tan debilitante que dos de los tres primeros pacientes trasplantados murieron rápidamente, si bien el tercero que recibió el trasplante de un gemelo no idéntico en 1959, que fue radiado y además se le hizo un trasplante de médula, sobrevivió más de 29 años.

Con el desarrollo de fármacos inmunosupresores se dio un nuevo paso en el arduo camino de los trasplantes⁴⁸. Así se practicó el primer trasplante renal con éxito procedente de donante cadáver, con el mismo grupo san-

guíneo que el receptor, en abril de 1962^{49,50}, después de que los tres primeros pacientes trasplantados muriesen, poco tiempo después de la operación, por la toxicidad de la azatioprina utilizada como inmunosupresor, ya que no existían normas precisas para su correcta dosificación.

Murray fue Director del Laboratorio de Investigación Quirúrgica desde 1952 hasta 1975 y visitantes ilustres de su laboratorio fueron, entre otros muchos, Roy Yorke Calne, autor del primer trasplante de hígado en Europa, así como Gertrude Elion (1918-1999) y George Hitchings (1905-1998), ambos Premio Nobel de Medicina en 1988, Peter Medawar, también Premio Nobel en 1960, van Rood, Amos, Billingham y otros.

En 1971 renunció a su puesto de Jefe de Cirugía de Trasplantes y se dedicó de lleno a su verdadera especialidad. Fue Jefe de Servicio en el Peter Bent Brigham Hospital desde 1964 a 1986 y ocupó el mismo cargo en Children's Hospital desde 1972 a 1985 y en ambos centros se entregó al ejercicio de la cirugía plástica y reconstructiva preferentemente de cabeza y cuello, tratando a niños y adultos con grandes deformidades faciales. Desde 1970 fue Profesor de la Facultad de Medicina de Harvard y Profesor Emérito desde 1986.

Escribió un precioso libro autobiográfico (*Surgery of the soul. Reflections on a curious career*), en el que se entrelazan aspectos de su vida profesional y personal con los de la vida de algunos de sus enfermos y contiene numerosos pensamientos de buena práctica médica⁵¹. Murió en Boston el 26 noviembre de 2012 en el *Brigham and Women's Hospital* de Boston, el hospital en el que hizo el primer trasplante renal, de una hemorragia cerebral.

Estuvo casado con Virginia Link, pianista, con la que tuvo tres hijos y tres hijas. Aficionado a la música y a la lectura, deportista practicante de tenis, ciclismo y natación, donó la dotación económica de su Premio Nobel a la Facultad de Medicina de Harvard y a los hospitales de Boston en los que había trabajado. Ferviente católico, fue miembro de la Academia Pontificia de las Ciencias, que asesora al Vaticano sobre asuntos científicos, y obtuvo numerosísimos premios y distinciones a lo largo de su vida.

SHINYA YAMANAKA (1962-)

Premio Nobel en 2012 “por el descubrimiento de la reprogramación de células adultas a células pluripotentes”⁵², compartido con John Ber-

trand Gurdon (zoólogo y biólogo del desarrollo)⁵³, quien en 1958 clonó una rana africana de uñas (*Xenopus laevis*) al transferir el núcleo de una célula intestinal a un ovocito al que se le había extraído el núcleo, convirtiéndose así en un referente en biología del desarrollo y en transferencia nuclear. Es el segundo japonés ganador de este Premio desde que en 1987 lo obtuviera Susumo Tonegawa (Nagoya, Japón, 6 de septiembre de 1939) por sus trabajos sobre los fundamentos genéticos de la formación de anticuerpos⁵⁴.

Shinya Yamanaka (fig. 7) nació en Higashiōsaka, prefectura de Osaka, el 4 de septiembre de 1962. Sus padres trabajaban en una fábrica de repuestos de máquinas de coser.

Estudió Medicina, siguiendo las indicaciones de su padre, en la Universidad de Kōbe, prefectura de Hyōgo y terminó su carrera en 1987. Al haber sufrido varias fracturas y lesiones musculoesqueléticas por la práctica de judo en el colegio, decidió especializarse en traumatología y cirugía ortopédica. Hizo la residencia en el Hospital Nacional de Osaka de 1987 a 1989, decidiendo abandonar la clínica por ser lento y no muy hábil operando, para dedicarse a la investigación. Se doctoró por esta universidad en 1992 con una tesis farmacológica⁵⁵, en la que valoró el papel de un fosfolípido, el factor activador de las plaquetas, como depresor de la presión arterial en perros y su mecanismo de acción⁵⁶. Después se trasladó a San Francisco para hacer estudios postdoctorales sobre tecnología transgénica, como procedimiento para probar la función de los genes en las células de los mamíferos. Permaneció de 1993 a 1996 en los Institutos J. David Gladstone, afiliados a la Universidad de California, y aquí, de forma fortuita, descubrió un factor de transcripción (*Nanog*)

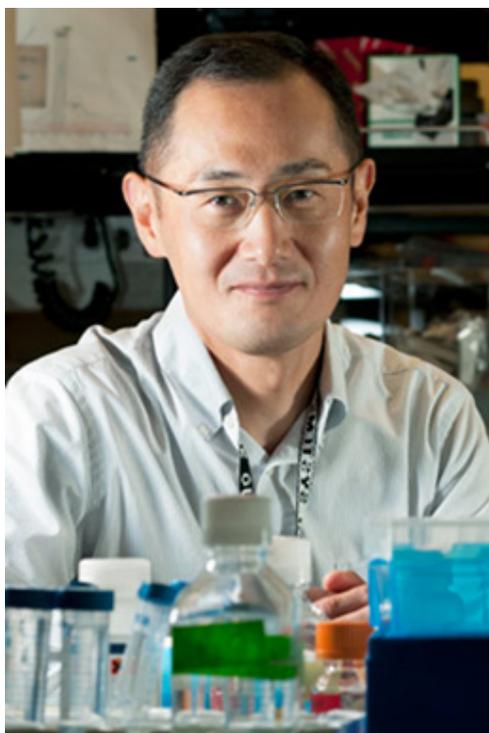


Fig. 7. Shinya Yamanaka (1962-). Premio 2012.

implicado en mantener las propiedades embrionarias de las células. En 1996 regresó a Japón, donde desempeñó el cargo de profesor ayudante en la Universidad de Osaka (1996-1999) y de profesor asociado en Instituto de Ciencia y Tecnología de Nara (1999-2003). En 2004 obtuvo la cátedra de la Universidad de Kioto, donde en 2006 consiguió crear las células madre pluripotentes inducidas (iPS, de *induced Pluripotent Stem cells*). Desde 2007 es investigador Senior del Instituto Gladstone (L.K. Whittier Foundation. Investigator in stem cell biology) y Profesor de Anatomía de la Universidad de California en San Francisco. Desde 2008 es director de CiRA (*Center for iPS Cell Research and Application*) en el *Institute for Integrated Cell-Material Science* de la Universidad de Kioto y Catedrático del *Institute for Frontier Medical Sciences* de la Universidad de Kioto desde 2004, puesto que ha dejado para ejercer la dirección del CiRA.

Hasta hace poco tiempo se creía que el desarrollo de un organismo se producía en un solo sentido: las células, desde la concepción hasta la muerte, sufrían una progresiva transformación, llamada diferenciación, para constituir los distintos tejidos y órganos del individuo. Se pensaba que el proceso de diferenciación celular en un determinado sentido (hepatocito, neurona, linfocito, etc.) era irreversible y no tenía marcha atrás, es decir no era posible la dediferenciación. Sin embargo, Gurdon primero, y Yamanaka después, por procedimientos distintos, han desmentido este aserto y han demostrado que las células maduras se pueden reprogramar y convertirse en células pluripotentes haciendo posible un salto atrás.

En el terreno de la reprogramación, Gurdon reprogramó organismos completos, en tanto que Yamanaka ha reprogramado células individuales. Este es considerado como el “padre” de las células iPS, poseedoras de características de células embrionarias y con capacidad para convertirse en cualquier tipo de célula del organismo. Son células que se obtienen de células somáticas adultas, ya especializadas, que una vez reprogramadas, recuperan la capacidad de diferenciarse en cualquier otra célula. Empezó trabajando con fibroblastos de la piel de ratón adulto en 2006⁵⁷, y en 2007⁵⁸, a partir de fibroblastos cutáneos humanos adultos consiguió obtener células iPS mediante transfección, inicialmente de 24 genes que codifican otros tantos factores de transcripción, que después redujo a cuatro: Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc, que codifican los factores de transcripción del mismo nombre y sin utilizar vectores virales para disminuir el riesgo de tumorigénesis⁵⁹. La consecución de células iPS ha supuesto una auténtica revolución pues permite reprogramar células somáticas

y devolverlas al estado embrionario, lo que constituye una magnífica herramienta de trabajo y abre nuevas perspectivas tanto para la investigación básica como para la investigación clínica, como puede ser la búsqueda de nuevos fármacos o el empleo de terapias celulares específicas en determinadas enfermedades. Así, pueden usarse células adultas reprogramadas del propio individuo para tratar algunos procesos (anomalías del desarrollo, lesiones medulares, diabetes, patologías degenerativas, como ELA o degeneración macular, enfermedad de Parkinson, envejecimiento, etc.), con lo que se elude el rechazo inmunológico y se obvian los problemas éticos derivados de la obtención de células procedentes de embriones. Por otra parte, las células iPS permitirán estudiar el mecanismo de producción de determinadas enfermedades utilizando tejidos del propio paciente, sin necesidad de utilizar métodos invasivos para obtenerlos y, al mismo tiempo, sirven como banco de pruebas para ensayos de dosificación de fármacos, estudios de toxicidad y desarrollo de nuevos medicamentos. En un futuro, las células iPS pueden ser la materia prima para construir órganos y tejidos susceptibles de ser trasplantados en el receptor, lo que sería una fantástica solución para paliar la escasez de donantes.

Un grupo de investigadores españoles, muy recientemente, con la técnica de Yumanaka, ha conseguido la reprogramación en vivo, en ratones, de células adultas a células embrionarias con rasgos de células totipotentes⁶⁰.

Como ejemplos de la utilización de células iPS en medicina regenerativa pueden citarse algunos estudios recientes, como el comenzado en agosto de este año por la Dra Masayo Takahasi, en el Hospital de Kōbe, para tratar en humanos la degeneración macular, principal causa de ceguera en el mundo; y otros muchos trabajos experimentales, como el de la Universidad de Yokohama, donde se ha desarrollado un hígado funcional en ratones, o el de la Universidad de Pittsburgh, en la que se ha fabricado también en ratones un corazón bioartificial repoblando el armazón descelularizado del órgano con células iPS, aunque la frecuencia de sus latidos es baja. También en España, el Prof. Fernández-Avilés, en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, está trabajando en esta línea, repoblando con células iPS, procedentes de un posible receptor de trasplante, corazones descelularizados de ratón, primero, y de cadáveres no aptos para el trasplante, después, para “fabricar” un corazón bioartificial que puede implantarse sin problemas de rechazo en el donante de las células. El futuro parece muy esperanzador.

Shinya Yumanaka ha recibido numerosísimos premios, honores y distinciones por la importante contribución de sus investigaciones al progreso de la biología y de la medicina. Está casado con una dermatóloga, Ckica Yumanaka, a la que conoció en su época de estudiante, con la que tiene dos hijas que estudian Medicina.

Como resumen podemos concluir que aunque no todos los premiados con tan importante galardón fueron excelentes estudiantes, si fueron extraordinarios científicos. Todos ellos mostraron una enorme curiosidad y grandes dotes de observación⁶¹, como punto de partida, (término “a quo” de la investigación) ante aspectos desconocidos, inexplicados o no resueltos de la medicina. Ante estos hechos, los investigadores comentados adoptaron una actitud “agresiva”, de conquista personal, tratando de explicar cómo y por qué se produce un determinado acontecimiento o de resolver un problema clínico o quirúrgico, que es el punto de llegada u objetivo de la investigación (término “ad quem”). Para llegar del “a quo” al “ad quem” elaboraron un método, un camino, una “hoja de ruta”, buen exponente de su imaginación y espíritu innovador, que seguido con esfuerzo, tesón, orden y sacrificios dieron como fruto la consecución de unos resultados que han posibilitado el progreso de la Medicina y les han hecho acreedores de tan preciado galardón como es el Premio Nobel.

BIBLIOGRAFÍA

1. “Sir Alexander Fleming - Biography”. Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming.html
2. “Ernst B. Chain - Biography”. Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/chain.html
3. “Sir Howard Florey - Biography”. Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/florey.html
4. Jarrett F. *Discoverer of penicillin was a surgeon*. Surgery 1999; 109: 805.
5. Bermejo Bermejo MI. Fleming, Alexander (1881-1955) <http://www.mcnbiografias.com/app-bio/do/show?key=fleming-alexander>
6. Museo Laboratorio de Alexander Flemming http://es.wikipedia.org/wiki/Museo_Laboratorio_de_Alexander_Flemming
7. Alexander Fleming. Gale Encyclopedia of Biography. <http://www.answers.com/topic/alexander-fleming>
8. Alexander Fleming (1881-1955): A noble life in science <http://www.bl.uk/onlinegallery/features/beautifulminds/fleming.html>
9. Prieto Prieto J, Gómez-Lus ML. *De la lisozima a la penicilina: un camino tan complejo como interesante*. Rev Esp Quimioterap 2006; 19: 291-294.
10. Brown K. *Penicillin Man: Alexander Fleming and the Antibiotic Revolution*. Sutton, Stroud, 2004.

11. "Walter Hess - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobel-prize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1949/hess.html
12. Martínez-Mier G, Toledo-Pereyra L. Walter Rudolf Hess. *Cirujano, fisiólogo y premio Nobel*. Cir Ciruj 2000; 68: 132-137.
13. <http://www.answers.com/topic/walter-rudolf-hess>
14. Walter Rudolf Hess. http://en.wikipedia.org/wiki/Walter_Rudolf_Hess
15. "Egas Moniz - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobel-prize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1949/moniz.html
16. Rojas DR, Outes M. Egas Moniz. *En el cincuentenario del Premio Nobel a la leucotomía prefrontal*. Alcmeon, Rev Arg Clin Neuropsiq 1999; 8: 135-140.
17. Buzzi AE. Egas Moniz. Rev Arg Radiol (RAR) 2010; 74: 33-42.
18. Taveras JM, Wood EH. *Diagnostic neuroradiology*. Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1964, p 1469.
19. Egas Moniz. *Diagnostic des tumeurs cérébrales et épreuve de l'encephalographie artérielle*. Paris, Masson & Cie, éditeurs, 1931.
20. Egas Moniz. *L'angiographie cérébral. Ses applications et résultats en anatomie, physiologie et clinique*. Paris, Masson & Cie, éditeurs, 1934.
21. Egas Moniz. *Clinica della angiografia cerebral*. Torino, I.T.E.R., 1938.
22. Egas Moniz. *Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses*. Paris, Masson & Cie, éditeurs, 1936.
23. Hodelin Tablada R. Egas Moniz en el 52 aniversario de su muerte y el 80 de la angiografía cerebral. <http://files.sld.cu/neuroc/files/2010/12/egaz-moniz.pdf>
24. Hernández D, Zaloff Dakoff JM, Rosler R. *Historia de la psicocirugía. Lobotomía: del Premio Nobel al oprobio*. (versión pdf) <http://www.noticias.uai.edu.ar/profiles/blogs/cultura-e-investigacion-en-1>
25. "Werner Forssmann - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1956/forssmann.html
26. Fontenot C, O'Leary JP. Dr. Werner Forssmann's self-experimentation. Am Surg 1996; 62: 514-5.
27. Morris JB, Schirmer WJ. *The "right-stuff": five Nobel Prize-winning surgeons*. Surgery 1990; 108: 71-80.
28. Meyer JA. *Werner Forssmann and catheterization of the heart, 1929*. Ann Thorac Surg 1990;49:497-499.
29. Vázquez de Quevedo F. *Premios Nobel de Cirugía. Su obra y su tiempo. Primera aproximación*. Santander, Cantabria Académica, 2000.
30. Martínez Mier G, Toledo-Pereyra LH. *Werner Theodor Otto Forssmann: Cirujano, Cateterista y Premio Nobel*. Cir Gen 2000; 22: 257-263.
31. "André F. Cournand - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1956/cournand.html
32. "Dickinson W. Richards - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1956/richards.html
33. Werner Forssmann. <http://www.nndb.com/people/706/000129319/>
34. "Charles B. Huggins - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1966/huggins.html
35. "Peyton Rous - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobel-prize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1966/rous.html
36. Martínez Mier G, Toledo-Pereyra L. *Charles Brenton Huggins: Cirujano, científico y Premio Nobel*. Cir Genl 2001; 23: 194-203.

37. Talalay P. *The scientific contributions of Charles Brenton Huggins*. JAMA. 1965; 192: 1137-1140.
38. Forster RE. *Charles Brenton Huggins*. Proc Am Phylos Soc 1999; 43: 327-331.
39. Jain KM, Swan KG, Casey KF. *Nobel Prize winners in Surgery*. Am Surg 1982; 48: 495-500.
40. Briceño-Iragorry L, Valero Briceño G. *Diez Galardonados con el Nobel. Todos ellos cirujanos*. En: Heimerdinger C, Briceño-Iragorry L, eds. Colección Razzeti. Vol. VIII. Caracas. Editorial Atepoca, 2009, pp. 495-510.
41. "Joseph E. Murray - Autobiography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/murray.html
42. "E. Donnal Thomas - Autobiography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/thomas.html
43. "Peter Medawar - Biography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1960/medawar.htm
44. Billingham, R.E., Brent, L. and Medawar, P.B.: *Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells*. Nature. 172: 603, 1953
45. "Joseph E. Murray - Nobel Lecture: The First Successful Organ Transplants in Man". Nobelprize.org. 3 Mar 2013. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/murray-lecture_en.html
46. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. *Renal homotransplantation in identical twins*. Surg Forum 1955; 6:432.
47. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. *Kidney transplantation between seven pairs of identical twins*. Ann Surg 1958; 148:343.
48. Calne RY, Alexandre GPJ, Murray JE. *A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs*. Ann NY Acad Sci 1962; 99:743.
49. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, et al. *Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy*. N Engl J Med 1963; 268:1315.
50. Merrill JP, Murray JE, Takacs F. *Successful transplantation of kidney from a human cadaver*. JAMA 1963; 185:347.
51. Murray JE. *Surgery of the soul. Reflections on a curious career*. Sagamore Beach, Science Hiistory Publications USA. 2001
52. "Shinya Yamanaka - Biographical". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/yamanaka.html
53. "Sir John B. Gurdon - Biographical". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/gurdon.html
54. "Susumu Tonegawa - Autobiography". Nobelprize.org. 3 Mar 2013 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1987/tonegawa.html
55. Nair P. *Profile of Shinya Yamanaka*. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 9223-9225.
56. Yamanaka S, Miura K, Yukimura T, Okumura M, Yamamoto K. *Putative mechanism of hypotensive action of platelet-activating factor in dogs*. Cir Res 1992; 70: 893-901.
57. Takahashi K, Yamanaka S. *Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors*. Cell 2006; 126: 663-676.

58. Takahashi, K.; Tanabe, K.; Ohnuki, M.; Narita, M.; Ichisaka, T.; Tomoda, K.; Yamanaka, S. *Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors*. *Cell*; 2007; 131: 861–872.
59. Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S. *Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors*. *Science* 2008; 322:949-53.
60. Abad M, Mosteiro L, Pantoja C et al. *Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features*. *Nature* Sep 11. doi: 10.1038/nature 12586 [Epub ahead of print].
61. Toledo-Pereyra LH, Martínez Mier G. *Maestros Nobel en la Cirugía*. México, JGH editores, 2001.

**EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR EN LOS HOSPITALES
INFANTILES ESPAÑOLES.
PAPEL DE LA UNIDAD DE DOLOR INFANTIL**

***EPIDEMIOLOGY OF PAEDIATRIC PAIN IN SPANISH
HOSPITALS.
ROLE OF PAEDIATRIC PAIN SERVICES***

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO REINOSO BARBERO

Académico de Correspondiente

Resumen

Recientemente se han publicado los resultados de la primera encuesta nacional de prevalencia del dolor en los niños ingresados en veinte hospitales de la geografía española. El objetivo ambicioso de alcanzar un “hospital sin dolor” está lejos de ser conseguido a pesar de la existencia de cada vez más numerosas armas terapéuticas para tratar el dolor infantil. En el presente artículo se detallan las recomendaciones, basadas en la experiencia del Hospital Universitario La Paz de Madrid, para organizar de un modo efectivo la aplicación de todos estos instrumentos y el papel específico de las Unidades de Dolor Infantil debidamente acreditadas.

Abstract

The results of the first Spanish national survey of pain prevalence in hospitalised children have recently been published based on data from twenty hospitals around the country. The ambitious objective of a *pain free* hospital is still far from being achieved despite ever-more therapeutic tools against paediatric pain. The present article gives detailed recommendations, based on the experience of Madrid's La Paz University Hospital, on the most effective way to implement all these tools as well as the specific role of fully accredited Paediatric Pain Units in achieving this goal.

INTRODUCCIÓN

El personal sanitario que se ve involucrado en el cuidado de los pacientes más pequeños, los niños, cuando estos están ingresados en un Hospital puede llegar a pensar que el ingreso hospitalario es sinónimo a la posibilidad de padecer dolor. Frente a esta visión, se impone cada vez más una postura que quiere hacer de los hospitales un reducto dónde, precisamente por hallarse todos los medios disponibles, no exista el dolor: se consiga lo que ha venido en llamarse “un hospital sin dolor”.

Sin embargo, hasta recientemente no se había realizado a nivel nacional ningún tipo de encuesta o estudio que hubiese determinado cómo era la cuantía y extensión del dolor de los niños que ingresan en un hospital español¹.

Por este motivo se presentan los resultados de una primera encuesta nacional pediátrica sobre dolor durante el ingreso hospitalario que se ha realizado bajo el amparo de la Fundación Antena 3 y la Fundación Grunenthal, y se discuten cuáles seguían las medidas más eficaces para conseguir el ambicioso objetivo de “un hospital sin dolor” y el papel de las unidades de dolor infantil en la consecución de dicho objetivo.

MÉTODOS

Como parte de un estudio de tipo transversal se desarrolló una encuesta por parte de un grupo de colaboradores que incluyó pediatras, psicólogos, anestesiólogos, estadísticos y médicos generales. Esta encuesta incluía las preguntas más relevantes acerca del dolor durante el ingreso: intensidad, localización, tratamiento analgésico empleado, causa del mismo. Igualmente se incluían preguntas acerca de las características epidemiológicas de los pacientes y otros aspectos emocionales relacionados con el ingreso.

La herramienta de valoración del dolor pediátrica empleada fue la escala facial revisada en la que 0 corresponde a nada de dolor y 10 al máximo dolor posible, con el apoyo de caras más o menos sonrientes (Figura 1)

La encuesta estaba específicamente dirigida a una población pediátrica de una edad comprendida entre los 7 y los 12 años que estuviesen ingresados por cualquier motivo en cualquier centro público del estado español, solicitando a los mismos la inclusión de unos veinte pacientes por centro.

La encuesta estaba diseñada para ser llevada a cabo a través de una entrevista estructurada de una hora de duración, por personal no sanitario entrenado por los respectivos coordinadores hospitalarios (mayormente voluntarios de los hospitales ajenos a la atención sanitaria de los niños), para que los pacientes pudiesen contestar con la máxima confianza y libertad a las preguntas.

El margen de error estadístico fue determinado en un 5% para una probabilidad de 50/50 y con una seguridad del 95,5%.

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo entre el 12 de marzo y el 19 de abril de 2012, incluyendo 391 encuestas válidas procedentes de veinte centros públicos de once comunidades autónomas españolas.

La edad y el sexo de los pacientes entrevistados resultaron absolutamente homogéneos a pesar de la distinta procedencia de los pacientes. En la figura 2 se detallan las características por edad del motivo del ingreso.

Preguntados, acerca de la frecuencia con la que habían padecido dolor durante su ingreso sus hijos, uno de cada cuatro cuidadores admitían que sus hijos habían tenido dolor a diario (Figura 3).

La intensidad del dolor que presentaron los pacientes dependió de si se les interrogaba acerca del dolor habitual o basal (cuya media fue 2,2 en la escala de 0 a 10) o se les interrogaba acerca del dolor incidental o puntual (cuya media fue de 6,5 en la escala de 0 a 10). Esto significaba que los pacientes presentaron dolor moderado o intenso en un 30% de los casos para su situación basal pero en un 85% de los casos de modo puntual (Figura 4).

La localización del dolor fue mayoritariamente en tronco (53%) seguido de la cabeza (27%) y las extremidades superiores (16%) y extremidades inferiores (14%).

Preguntados acerca de los causantes del dolor los pacientes contestaron mayoritariamente que se debían a diversos procedimientos médicos (Figura 5).

Las reacciones frente al dolor oscilaron desde conductas externas que hacían ostensible la percepción del dolor en el 79,7% de los casos, hasta a un 21,3% de los niños que conseguían estar calmados, a la par que sólo un 7% de los familiares presentaban una actitud de tranquilidad frente al dolor de sus hijos (Figura 6).

En cuanto a la analgesia empleada, un 79% de los pacientes recibieron analgesia frente a un 21% que no habían recibido ningún analgésico. La analgesia administrada consistió en Metamizol en un 60%, Paracetamol en un 57%, otros fármacos tipo AINES en un 13% y Opiáceos en un 8% de los casos.

DISCUSIÓN

El presente estudio es la primera aproximación a la epidemiología del dolor en los niños ingresados en hospitales españoles. En primer lugar, el estudio reveló que el dolor pediátrico en los hospitales españoles tenía una prevalencia relativamente alta, ya que casi cuatro de cada diez de los pacientes ingresados reconocían padecer dolor a diario. Cuando se les preguntaba más concretamente acerca de la intensidad de este dolor sólo uno de cada tres de los pacientes presentaban dolor moderado-intenso en reposo, lo que viene a coincidir con los estudios publicados en los hospitales americanos y canadienses casi sin variación entre 1996 y 2012^{2,3,4,5}. Sin embargo, uno de los hallazgos más remarcables del estudio es que la inmensa mayoría de los pacientes, casi nueve de cada diez, había sufrido un dolor ocasional o incidental. Este dolor, además, estaba relacionado con procedimientos médicos dolorosos, concretamente punciones vasculares y otras como exploraciones complementarias. Estos resultados de dolor incidental también colocan a los hospitales españoles al mismo nivel que los de otros países con igual nivel de desarrollo, pues a pesar de establecer medidas específicas de lucha contra el dolor, en Canadá los hospitales pediátricos aún registraban que un 87,5% de los procedimientos dolorosos se llevaban a cabo sin ningún tipo de analgesia⁶.

La primera conclusión que parece emerger de estos resultados es que, a pesar de que España está al mismo nivel que los países más avanzados, pero el dolor por procedimientos sigue siendo la primera causa de dolor moderado-intenso en los niños españoles ingresados. Esto hecho es difícil de entender si se tienen en cuenta las actuales opciones terapéuticas disponibles, como la aplicación cutánea de anestésicos locales⁷ o la inhalación de protóxido⁸ que se han mostrado sobradamente efectivas para controlar este tipo de dolor asociado a procedimientos dolorosos menores como las punciones vasculares.

En la misma encuesta se les preguntaba a los niños como vivían su dolor y la inmensa mayoría lo hacían con preocupación que era exterior-

rizada predominantemente con actitudes como llanto, quejas, gritos... frente a una minoría que respondían a este dolor con actitudes de interiorización como intentar relajarse o respirar pausadamente. Es decir, que los niños cuando están ingresados y tienen dolor lo manifiestan no sólo verbalmente sino con conductas específicas que se asocian a ese dolor. Estos datos avalarían la corriente científica tendente a utilizar en la valoración del dolor agudo escalas observacionales de la conducta de los niños⁹, habiéndose incluso desarrollado una escala específica de estas características para los niños españoles¹⁰.

En cuanto al tratamiento seguido para controlar el dolor, la mayoría de los pacientes habían recibido algún tratamiento analgésico pero este estaba lejos de ser plenamente efectivo a la vista de estos resultados. Además, al preguntarles por si los analgésicos habían sido administrados cuando los solicitaban, apenas la mitad de los niños admitían haberlos recibido de modo inmediato. En este sentido parece que sería positiva una mayor implantación de técnicas de analgesia controlada por el propio paciente como son las bombas de PCA que han demostrado sobradamente su capacidad para controlar este dolor incidental de un modo mucho más efectivo¹¹, incluso en las cirugías más agresivas y dolorosas¹². También llama la atención que la localización del dolor fuese mayoritariamente en el tronco, cuando la primera causa son manipulaciones en las extremidades. Este hecho, parecería sugerir que el dolor por procedimientos tendría un importante componente psicológico, lo que remarcaría la importancia de aplicar un enfoque multidisciplinario y poner a disposición de los pacientes ingresados aquellas posibilidades no farmacológicas de las que se conoce su eficacia en este tipo de situaciones¹³.

Por otro lado, esta situación conllevaba una carga afectiva considerable para los padres (pues sólo 7,1% de los familiares que conseguían mantener la calma). Medidas adicionales de apoyo dirigidas a que los padres se pudieran sentir útiles durante este difícil periodo de convalecencia de sus hijos han demostrado ser eficaces para minimizar este impacto psicológico sobre los propios progenitores¹⁴.

Todas las políticas sanitarias encaminadas a conseguir un "hospital sin dolor" pasan por el desarrollo de unidades específicas e integrales dedicadas al tratamiento del dolor infantil¹⁵. Por este motivo es importante el insistir en el concepto de "unidades integrales de dolor pediátrico", y que se corresponde con la experiencia con la Unidad de Dolor Pediátrico del Hospital Universitario La Paz de Madrid, y cuya casuística se muestra en la figura 7. Como se puede ver en la misma,

la Unidad atiende a pacientes con todo tipo de dolor clasificados desde un punto de vista cronológico: el dolor por procedimientos (un dolor que dura minutos u horas), el dolor agudo (días o semanas) y crónico (meses o años). Así nuestra unidad atendió un número creciente de pacientes que son sometidos a punciones de médula ósea, endoscopias digestivas, artrocentesis, y otros procedimientos médicos dolorosos a quienes se les administró distintas técnicas ambulatorias ultrarrápidas de anestesia general inhalatoria o intravenosa. También se atendieron con la administración de opiáceos intravenosos o anestésicos locales epidurales o perineurales a través de bombas de PCA a pacientes con dolor agudo causado por una intervención suficientemente agresiva¹² o de causa médica (por ejemplo mucositis postquimioterapia) o pacientes incluidos en un programa intrahospitalario de cuidados paliativos. Finalmente, la unidad atendió aquellos casos poco frecuentes de dolor crónico secundario a una enfermedad orgánica bien definida como enfermedades oncológicas (especialmente osteosarcomas y neurosarcomas), enfermedades articulares (como la artritis crónica juvenil), el dolor asociado a la espasticidad muscular (característica de estadios avanzados de la parálisis cerebral), o el dolor neuropático (casi siempre de origen postoperatorio o postraumático). Estos pacientes con dolor crónico se beneficiaron de los tratamientos analgésicos farmacológicos y de la realización de técnicas invasivas locorreregionales en el contexto de un tratamiento multidisciplinario con tratamientos concomitantes de tipo médico, psicológico y rehabilitador.

Además la unidad integral de dolor infantil debe liderar el tratamiento de todo tipo de dolor en el hospital. Este liderazgo se desarrolló estableciendo la medición obligatoria en todos los pacientes ingresados en el Hospital Infantil Universitario La Paz de la 5ª constante del dolor, para ello en los pacientes preverbales se desarrolló la primera escala española de valoración de dolor agudo (la escala LLANTO)¹⁰, además de haber implementado otras escalas específicas de valoración de los efectos secundarios más frecuentes como náuseas-vómitos, retención urinaria, prurito o grado de bloqueo motor. Todos estos registros médicos de la Unidad de Dolor Infantil son grabados de modo electrónico para facilitar la asistencia y el análisis de los datos.

Igualmente la Unidad lidera un proceso de educación continuada tanto para médicos como con enfermería. En el caso de los cirujanos, se han desarrollado protocolos conjuntos para los pacientes posquirúrgicos sometidos a cirugía menos agresiva en el que reciben analgesia pautada

en la combinación de fármacos tipo AINE con paracetamol con bloqueos regionales siempre que sea posible, junto con una analgesia de rescate con opiáceos tipo tramadol o meperidina, y la consulta a la Unidad en el caso de que el dolor no se controle con estas medidas. También con los cirujanos y pediatras de urgencias se han establecido protocolos para la sedación-analgésia de los pacientes quemados o sometidos a procedimientos en urgencias con óxido nitroso⁸. Además se han establecido cuestionarios de calidad percibida por los pacientes y sus familiares específicamente en cada uno de los tres tipos de dolor (agudo, crónico y por procedimientos) para evaluar las posibles áreas de mejora.

El liderazgo se produce también mediante cursos de formación clínica y mediante la rotación reglada de otros especialistas y de residentes de anestesiología por la Unidad de Dolor Infantil. La enfermería de la Unidad también realiza una labor eficaz en la formación a pie de cama con sus compañeras en el cumplimiento exacto de los protocolos asistenciales y en la organización regular de cursos específicos de formación en dolor.

Finalmente, las principales sociedades como la Society for Pediatric Anesthesia o la European Society of Paediatric Anaesthesiology¹⁵ entre otras, han establecido unas recomendaciones y unos estándares mínimos exigibles para el desarrollo de las distintos tipos de Unidades y Servicios de Dolor Pediátrico dependiendo del tipo de Hospital y de la casuística atendida¹⁶. El cumplimiento de los mismos es verificable mediante la certificación a través de una agencia evaluadora externa que comprueba la adecuación de dichos estándares. En el caso de la Unidad de Dolor Infantil del Hospital Universitario La Paz de Madrid, la Organización Internacional para la estandarización le otorgó la certificación ISO-9001 en abril del año 2013.

AGRADECIMIENTOS

A los voluntarios y personal sanitario de los veinte hospitales que participaron desinteresadamente en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1: Reinoso-Barbero F. Prevalencia del dolor en los pacientes pediátricos hospitalizados en España. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2013; 60: 421-3.

- 2: Cummings E.A., Reid G.J., Finley G.A., McGrath P.J., Ritchie J.A. Prevalence and source of pain in pediatric inpatients. *Pain* 1996; 68: 25-31.
- 3: Ellis J.A., O'Connor B.V., Cappelli M., Goodman J.T., Blouin R., Reid C.W. Pain in hospitalized pediatric patients: how are we doing? *Clin J Pain* 2002; 18: 262-9.
- 4: Taylor E.M., Boyer K., Campbell F.A. Pain in hospitalized children: a prospective cross-sectional survey of pain prevalence, intensity, assessment and management in a Canadian pediatric teaching hospital. *Pain Res Manag* 2008; 13: 25-32.
- 5: Groenewald C.B., Rabbitts J.A., Schroeder D.R., Harrison T.E. Prevalence of moderate-severe pain in hospitalized children. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 661-8.
- 6: L.M. Zhu, J. Stinson, L. Palozzi, Weingarten K., Hogan M.E., Duong S., Carbajal R., Campbell F.A., Tadio A. Improvements in pain outcomes in a Canadian pediatric teaching hospital following implementation of a multifaceted, knowledge translation initiative. *Pain Res Manage* 2012; 17: 173-9
- 7: Lander J.A., Weltman B.J., So S.S. EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004236.
- 8: Reinoso-Barbero F., Pascual-Pascual S.I., de Lucas R., García S., Billoët C., Dequenne V., Onody P. Equimolar nitrous oxide/oxygen versus placebo for procedural pain in children: a randomized trial. *Pediatrics* 2011; 127: 1464-70.
- 9: von Baeyer C.L., Spagrud L.J. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain* 2007; 127: 140-50.
- 10: Reinoso-Barbero F., Lahoz Ramón A.I., Durán Fuente M.P., Campo García G, Castro Parga LE. Escala LLANTO: Instrumento español para medir el dolor agudo en niños en edad pre-escolar. *An Pediatr* 2011; 74: 10-4.
- 11: Howard R.F., Lloyd-Thomas A., Thomas M., Williams D.G., Saul R., Bruce E., Peters J. Nurse-controlled analgesia (NCA) following major surgery in 10 000 patients in a children's hospital. *Pediatr Anesth* 2010; 20: 126-134.
- 12: Reinoso-Barbero F., Fernández A., Durán P., Castro L.E., Campo G., Melo MM. Analgesia epidural torácica frente a analgesia intravenosa con fentanilo controlada por el paciente en niños operados de Pectus Excavatum con la Técnica de Nuss. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2010; 57: 214-9.
- 13: Uman L.S., Chambers C.T., McGrath P.J., Kisely S. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005179.
- 14: Harper F.W., Peterson A.M., Uphold H., Albrecht T.L., Taub J.W., Orom H., Phipps S., Penner L.A. Longitudinal study of parent caregiving self-efficacy and parent stress reactions with pediatric cancer treatment procedures. *Psychooncology* 2012 Oct 4. doi: 10.1002/pon.3199.
- 15: Kost-Byerly S., Chalkiadis G. Developing a pediatric pain service. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 1016-24.
- 16: Reinoso Barbero F. Unidades de dolor infantil de alta eficiencia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007; 54: 326.

FIGURAS

Figura 1. Escala facial revisada adaptada para los pacientes que participaron en el estudio.

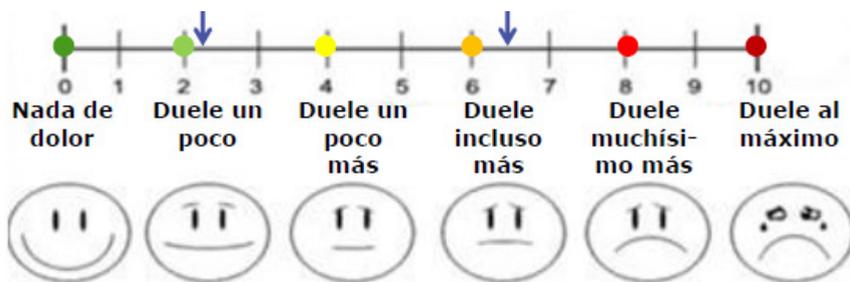


Figura 2. Distribución por edades de los pacientes que colaboraron voluntariamente en el estudio dependiendo del tipo de ingreso.

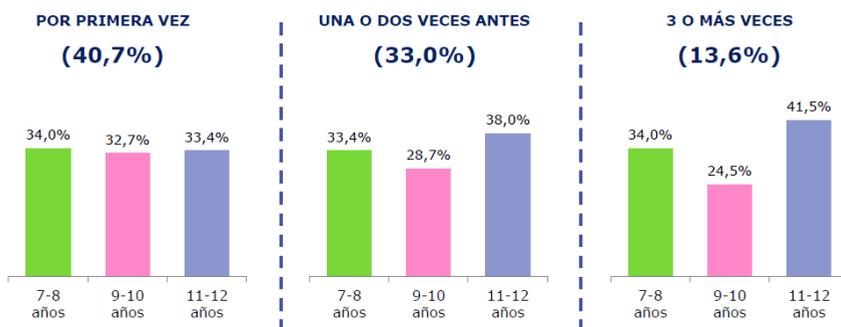


Figura 3. Contestación de los familiares a la pregunta: “Desde que ha sido ingresado en el hospital ¿padece su hijo dolor con frecuencia?”

	(%)
Sí, son continuos	10,0
Varias veces al día	21,0
Una o dos veces al día	8,4
Esporádicamente	28,9
Antes sí, ahora no	10,6
No ha tenido dolores	20,7

Figura 4. Distribución de las distintas intensidades del dolor que presentaron los pacientes durante su ingreso de modo ocasional y de modo habitual (puntuaciones de dolor: 0 verde oscuro, 2 verde claro, 4 amarillo, 6 naranja, 8 rojo, 10 granate).



Figura 5. Causas más frecuentes de dolor según los niños ingresados.



Figura 6. Reacciones más frecuentes de los familiares de los niños con dolor durante su ingreso.

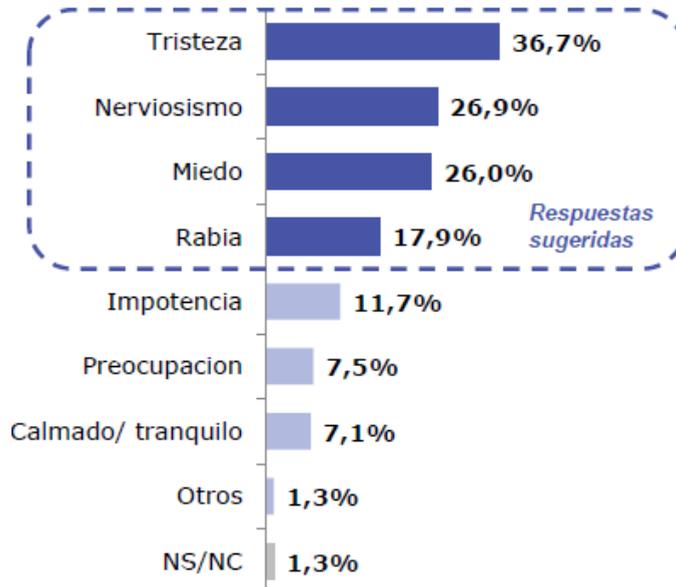
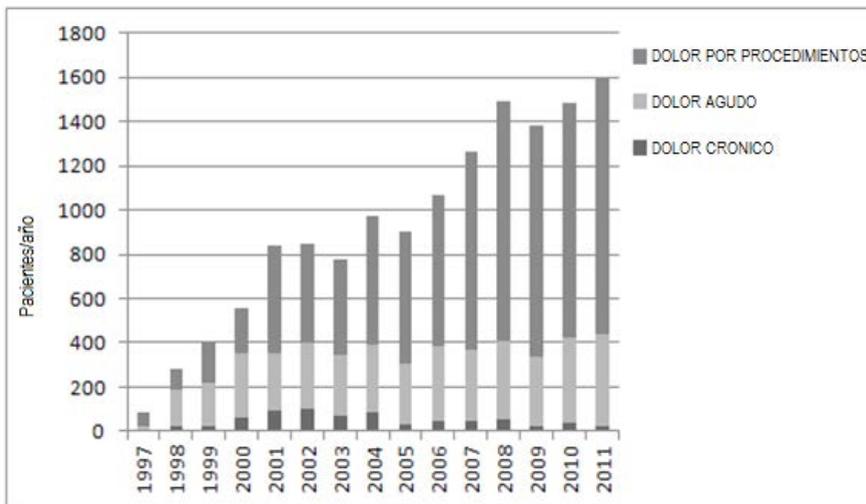


Figura 7. Casuística de la Unidad de Dolor Infantil del Hospital Universitario la Paz desde su creación en septiembre de 1997.



INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

En primer lugar quiero dar mi más cordial enhorabuena al Dr. Reinoso por el contenido de su conferencia y por su clara exposición.

A mi juicio, es muy meritorio y de gran valor el estudio multicéntrico, por las dificultades que conlleva, de la epidemiología del dolor en los hospitales infantiles, cosa que hasta ahora —que yo sepa— no se había hecho de forma científica. Me parece muy interesante el hecho de que el dolor en pacientes infantiles pueda ser evaluado y tratado de forma protocolizada, huyendo de la caduca forma de prescripción de analgésicos “si el paciente tiene dolor”, y recurriendo, de forma más adecuada, al tratamiento pautado de forma sistemática.

Tras este comentario global sobre su exposición, me gustaría hacerle una pregunta: ¿por qué no se hace la infiltración anestésica de la pared abdominal durante el cierre de la herida operatoria?. Esta conducta, además de más fácil, evita tener que recurrir a la ecografía para asegurar la inyección del agente en el plano deseado.

Reitero mi felicitación por tan interesante comunicación.

Prof. Rodríguez

La continuidad de su trabajo sobre el dolor infantil es sumamente encomiable. Si realmente la percepción posterior de dolor y su concatenada reacción emocional, tiene su origen como eco del procesamiento pretérito infantil, aun puede ser más llamativo su estudio. Por otra parte, y aun diferenciando exclusivamente dolor crónico y agudo, le alabó por utilizar la escala gráfica facial EVA, pero sobre todo por la magnífica idea de la escala de llanto. Tal vez no he comprendido, y tiene otra interpretación, cuando ha dicho que la medicación la introduce por medio de ultrasonido. Si es así, ¿es efectiva la fonoforesis, y sería mediación apropiada la iontoforesis de corriente galvánica, como alternativa de la infiltración?

Y una segunda cuestión. Hoy o ayer, el informe de evaluación a los españoles, comprendidos entre 15 y 65 años, en relación a resolución matemática y a comprensión de la lectura, con terminología, también actual y por otros motivos, es vergonzosa. Me parece muy útil el hacer llegar a la madre o al padre folletos informativos, pero ha evaluado de alguna manera, si son capaces de entenderlos. Muchas gracias y enhorabuena por la interesante comunicación.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. García-Sancho

Muchísimas gracias Profesor García-Sancho, por sus felicitaciones que agradezco sinceramente por venir de quien fue mi Profesor (con mayúsculas), de Profesor no sólo en cirugía sino Maestro de tantos alumnos que le tenemos como modelo de Médico (nuevamente con mayúsculas) entregado a la labor asistencial con plena dedicación científica y humanista.

Contestando a su pregunta, la infiltración de la herida quirúrgica es una técnica sencilla que puede realizarse en todas aquellas intervenciones en las que no es previsible una infección de herida quirúrgica. Tan sólo necesita de la colaboración de un cirujano sensibilizado con el tema del dolor postoperatorio. La inyección de anestésico locales de los nervios periféricos que recogen la sensibilidad de la zona operada tiene la ventaja de que puede ser utilizada también en estos dos casos. El empleo de los ultrasonidos lo único que permite asegurar la exacta localización de la inyección de anestésicos locales mediante la visualización directa y a tiempo real. Esta mayor eficacia de los ultrasonidos se corresponde además con una mayor seguridad: sin añadir radiaciones, sin mayor complejidad al proceso y si evitando muchas de las complicaciones a veces serias de los bloqueos nerviosos fallidos.

Reitero mi agradecimiento al Profesor García-Sancho.

Al Prof. Rodríguez

Le quedo muy agradecido al Prof. Rodríguez y me siento especialmente honrado por recibir felicitaciones de quien sin duda es un reconocido y prestigioso entendido en todo el tema concerniente al dolor. En cuanto a su primera pregunta, efectivamente los ultrasonidos no son utilizados para favorecer la penetración de los anestésicos locales en la zona operada. Los ultrasonidos son empleados, en este caso, para la localización anatómica del punto exacto de inyección de la medicación anestésica, comprobando a tiempo real de que esta inyección se está realizando del modo y manera adecuados. Sin duda, la fonoforesis o la iontoforesis tendrían su indicación en otro tipo de síndromes dolorosos.

En relación a su segunda pregunta, tremendamente oportuna dada la falta de habilidad comprensora y lectora tanto de los adultos como de los preadolescentes españoles, la contestación es que no hemos llevado a cabo ningún estudio posterior para comprobar la eficacia de los folletos informativos. De todos modos, y conscientes de la dificultad que entraña hacer unos folletos informativos eficaces, nosotros tuvimos la suerte de contar con el concurso de una psicóloga infantil especializada en este tipo de tareas. Espero poder el mostrar en un futuro cercano los resultados del desempeño.

Aprovecho la ocasión para agradecer nuevamente el honor de sus preguntas.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

El Dr. Francisco Reinoso Barbero nos ha ofrecido una conferencia interesantísima y si bien es cierto que el dolor forma parte de la historia de la medicina como uno de los síntomas cardinales de la misma no es menos cierto que la creación de unidades específicas de dolor en los hospitales es algo relativamente moderno y si tenemos en cuenta como nos ha explicado Barbero que uno de cada tres niños que ingresan en un hospital lo hacen por dolor es fácil entender la gran importancia que tienen las unidades pediátricas de dolor, tal como nos lo ha explicado con todo lujo de detalles, muy enriquecedores para todos nosotros.

La conferencia del Prof. García-Sancho y tal como nos tiene acostumbrados además de estar formalmente muy bien construida nos ha introducido en la biografía de personajes fascinantes por su gran creatividad y en algunos casos por su versatilidad, es el caso de Forssmann que desde la urología se convierte en el introductor del cateterismo moderno o el de Murray que desde la cirugía general introduce los trasplantes y por lo menos en USA la cirugía creaneo-facial, ha sido un repaso histórico de extraordinario interés en el que todos nosotros, cirujano o no, hemos vislumbrado perspectivas históricas que para la mayoría de nosotros eran desconocidas.

Muchas gracias a todos. Se levanta la Sesión.

XVII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 15 DE OCTUBRE DE 2013

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

**PRESENCIA Y ACCIÓN DE LA INSULA EN CEREBRO.
IMPLICACIONES EN ESTADOS DE RESISTENCIA
CENTRAL A LA INSULINA, DIABETES TIPO 2 Y
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

***PRESENCE AND INSULIN ACTION IN BRAIN. IMPLI-
CATIONS IN STATES OF CENTRAL INSULIN RESIST-
ANCE, TYPE 2 DIABETES AND ALZHEIMER'S DISEASE***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ (Académico de Número), ESTHER VELÁZQUEZ, VERÓNICA HURTADO-CARNEIRO Y JUAN MIGUEL RUIZ-ALBUSAC

Resumen

Aunque el cerebro ha sido considerado como un órgano insensible a la insulina, hallazgos recientes sobre la presencia de insulina y sus receptores en el cerebro han abierto nuevos caminos en la consideración de esta hormona como responsable de varias funciones. La presencia de la insulina en cerebro ha sido explicada a partir de fuentes periféricas o centrales o ambas. Independientemente de si la insulina tiene un origen periférico o es producida en el cerebro, esta hormona puede actuar sobre sus propios receptores localizados en este órgano. Los mecanismos moleculares a través de los cuales la insulina funciona en el cerebro son similares a otros que son operativos en la periferia. Sin embargo, ciertas acciones de la hormona son diferentes en el CNS, tal como la baja captación de glucosa inducida por la escasa actividad de GLUT-4 y por la predominante presencia de GLUT-1 y GLUT-3. Asimismo, la insulina en el cerebro contribuye al control de la

homeostasis, reproducción, memoria y actividades cognitivas, así como a los efectos neurotróficos, neuromoduladores y neuroprotectores. Alteraciones de estas actividades funcionales pueden contribuir a las manifestaciones de varias entidades clínicas, tales como resistencia central a la insulina, diabetes tipo 2 (T2DM) y enfermedad de Alzheimer (AD). Una fuerte asociación entre diabetes tipo 2 y enfermedad de Alzheimer (AD) ha sido descrita, hasta el punto que AD es dos veces más frecuente en los pacientes diabéticos, y por ellos algunos autores han propuesto el nombre de diabetes tipo 3 para esta asociación. Hay puentes de conexión entre T2DM y AD a través de alteraciones mitocondriales y estrés oxidativo, alteraciones del metabolismo energético e hidrocarbonado, modificaciones del metabolismo del colesterol, disfunciones de la proteína O-GlcNAcilación, formación de placas de amiloide, metabolismo A β e hiperfosforilación de tau. Avances en el conocimiento de las formas preclínicas de AD y T2DM pueden ser un estímulo mayor para el desarrollo de tratamientos que puedan prevenir los rasgos patogénicos de estos desórdenes, fundamentalmente aquéllos dirigidos a reducir la resistencia cerebral a la insulina, la cual parece ser un punto de encuentro para ambas entidades patológicas.

Abstract

Although the brain has been considered an insulin-insensitive organ, recent reports on the location of insulin and its receptors in the brain have introduced new ways of considering this hormone responsible for several functions. Insulin in the brain originates from peripheral or central sources or both. Regardless of whether insulin is of the peripheral origin or produced in the brain, this hormone may act through its own receptors present in the brain. The molecular events through which insulin functions in the brain are the same than those operating in the periphery. However certain insulin actions are low in the CNS, such as hormone-induced glucose uptake due to a low insulin-sensitive GLUT-4 activity, and because the predominant presence of GLUT-1 and GLUT-3. In addition insulin in the brain contributes to the control of nutrient homeostasis and carbohydrate metabolism, reproduction, cognition and memory, as well as to neurotrophic, neuromodulatory and neuroprotective effects. Alterations of these functional activities may contribute to the manifestation of several clinical entities, such as central insulin resistance, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and Alzheimer disease (AD). A close association between T2DM and AD has been reported, to the extent that AD is twice more frequent in diabetic patients, and some authors have proposed the name "type 3 diabetes" for this association. There are links between AD y T2DM through mitochondrial alterations and oxidative stress, altered energy and glucose metabolism, cholesterol modifications, dysfunctional protein O-GlcNAcylation, formation of amyloid plaques, altered A β metabolism, and tau hyperphosphorylation. Advances in the knowledge of preclinical AD and T2DM may be a major stimulus for the development of treatments for preventing the pathogenic events of these disorders, mainly those focused on reducing brain insulin resistance, which seems to be a common ground for both entities.

INTRODUCCIÓN

Aunque el control de la homeostasis periférica de la glucosa es probablemente una de las principales funciones de la insulina, sus acciones sobre el cerebro comienzan ahora a ser estudiadas y por ello se le considera como un órgano sensible a la insulina que cuenta con receptores y rutas de transducción de señales a esta hormona localizadas en varias regiones. La activación de estas vías es necesaria para la realización de los efectos sobre la utilización energética, homeostasis de glucosa, conducta alimentaria, reproducción, proliferación y diferenciación celular, neuroprotección, neuromodulación, así como sobre procesos cognitivos que incluyen atención, funcionamiento ejecutivo, aprendizaje y memoria.

ORÍGENES PERIFÉRICO O CENTRAL DE LA INSULINA CEREBRAL

La presencia de insulina en cerebro fue descrita por primera vez por Havrankova et al. [1] en 1978, quienes encontraron que sus concentraciones en extractos de cerebro fueron 25 veces más elevados que en el plasma sanguíneo de ratas. Asimismo, altas concentraciones de insulina han sido determinadas en el cerebro de diferentes animales de experimentación y en humanos. Esta presencia de insulina en cerebro ha cuestionado su origen y el desarrollo de hipótesis tales como la formación de la hormona en el CNS o el origen periférico de ella y su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Origen de la insulina periférica

La idea de que la insulina podría cruzar la barrera hematoencefálica (BBB) fue propuesta tras demostrar que las concentraciones de insulina aumentaban en el líquido cefalorraquídeo después de la infusión periférica de esta hormona, sugiriendo que la insulina cruzaba la BBB posiblemente mediante un sistema de transporte saturable. Aunque no existe evidencia directa sobre si el receptor de insulina y el transportador de insulina son la misma molécula, está ampliamente aceptado que ellos tienen propiedades fisicoquímicas similares. Por otra parte las diferencias en la actividad del sistema del transportador BBB pueden responder a diferencias regionales en la permeabilidad de la insulina y también a

la concentración hormonal, con los valores más altos en puente, médula e hipotálamo, y los más bajos en la corteza occipital y el tálamo. El transporte de insulina está modulado por múltiples factores como con los glucocorticoides o bajo ciertas situaciones fisiopatológicas como el ayuno, realimentación, hibernación, vejez, diabetes y AD.

Origen central de la insulina

La creencia de la producción local de insulina en cerebro se ha basado en diferentes evidencias experimentales. La presencia de péptido C y el ARNm de insulina en cerebro han sugerido que esta hormona es un componente de este órgano. ARNm de insulina ha sido localizado en hipocampo, giro dentado y en la capa granulosa celular del bulbo olfatorio. Asimismo, la incubación de neuronas con ^3H -valina induce la incorporación de radiactividad en insulina inmunoprecipitable, que cuando se realiza en presencia de cicloheximida produce una disminución del 80%. Por otra parte, la síntesis de *novo* y secreción de insulina ocurren en neuronas pero no en astrocitos [2]. También la insulina es liberada desde los sinaptosomas pertenecientes a cerebro de ratas adultas bajo condiciones de despolarización y dependiendo de la entrada de calcio, lo cual sugiere que la insulina puede ser almacenada en las vesículas sinápticas de las terminaciones nerviosas. En los sinaptosomas se ha demostrado que la secreción de insulina aumenta con la glucosa, y que la adición de un inhibidor de la glucólisis como el ácido yodo-acético, disminuye un 50% la secreción de insulina, sugiriendo que como en páncreas el metabolismo de la glucosa está implicado en la secreción de esta hormona [3].

EFFECTO DE LA INSULINA SOBRE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES DEL CEREBRO Y SOBRE LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La BBB está constituida por un tipo de células endoteliales (BEC) únicas dado que las membranas celulares están expuestas a la circulación sanguínea y al CNS, por lo que estas células reciben señales desde la periferia y el CNS. A su vez las BCE tienen sitios de unión a la insulina que parecen tener dos funciones distintivas, como transportadores de insulina a través de la BBB (Fig. 1) y como receptores clásicos.

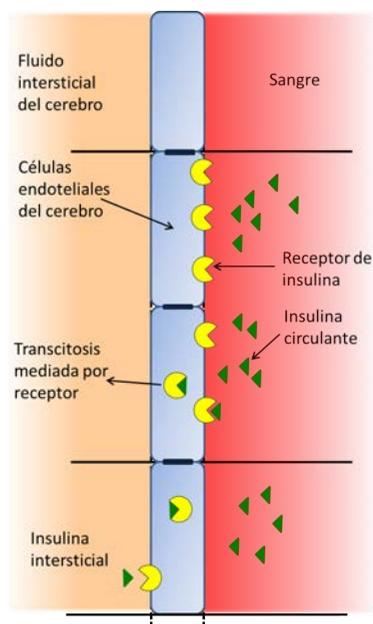


FIGURA 1. La insulina de origen periférico puede atravesar la barrera hematoencefálica utilizando un sistema de transporte mediado por su propio receptor.

Por otra parte la enzima degradadora de insulina (IDE) está presente en varias regiones cerebrales, que incluyen múltiples áreas corticales, hipocampo, cerebelo y tronco cerebral. A nivel celular IDE se encuentra principalmente en neuronas, pero puede localizarse también en oligodendrocitos, plexo coroideo y en algunas células endoteliales de vasos sanguíneos. IDE es activada por la exposición a bajas concentraciones de $A\beta$, lo cual puede ser una importante diana terapéutica debido a su papel en la degradación de $A\beta$ y otras sustancias.

RECEPCIÓN Y TRASDUCCIÓN DE SEÑALES INDUCIDAS POR INSULINA EN CEREBRO

Receptores de insulina en cerebro

El gen del receptor de insulina humano está localizado en el cromosoma 19 y tiene 22 exones, 11 de las cuales codifican para las subunida-

des α o β . Dos isoformas de la proteína precursora son generadas por empalme alternativo de +/- exón 11 (IR-B/IR-A, respectivamente) en una forma dependiente del tejido. Este exón codifica una pequeña secuencia de aminoácidos localizada en la porción C-terminal de la subunidad α . En humanos la mayor isoforma IR-B se encuentra en los tejidos diana clásicos, músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, mientras que la isoforma IR-A se localiza en cerebro [4].

El receptor de insulina (IR) está constituido por dos subunidades α , donde se encuentran los sitios de unión a la insulina, y dos subunidades β que poseen una actividad proteína cinasa.

Estudios sobre la presencia del IR en CNS comenzaron en 1978 con la utilización de membranas cerebrales pertenecientes a distintas regiones, encontrándose en el hipotálamo una mayor cantidad de sitios de unión a la insulina que en corteza y tálamo. También se encontraron IR en las áreas olfatorias íntimamente relacionadas con las regiones límbicas, neocórtex, ganglios basales, hipocampo, cerebelo y plexo coroideo, lo cual sugiere una función neuromoduladora de la insulina en cerebro. Cuando los receptores de insulina se determinaron por autorradiografía y densitometría computerizada las concentraciones más elevadas del receptor se encontraron en regiones relacionadas con el olfato, apetito y funciones autónomas. Comparados con los IR, los receptores de IGF-1 están ampliamente distribuidos en cerebro pero con una distribución distintiva, con altas concentraciones en áreas relacionadas con el olfato, funciones autónomas y procesos sensoriales.

IR en cerebro tienen propiedades cinéticas y farmacológicas similares a las descritas en los tejidos periféricos, aunque pueden diferir en la masa molecular, que en la subunidad α de cerebro (IRA) es menor que en las subunidades α de los tejidos periféricos (IRB); también son diferentes la antigenicidad y el grado de glicosilación más elevada en los tejidos periféricos que en el cerebro. También existen diferencias en la autorregulación negativa por la propia hormona de las concentraciones de su receptor en la periferia pero no en cerebro [5]. La heterogeneidad del receptor es una cualidad que permite una regulación independiente y específica de las funciones celulares mediante hormonas idénticas y segundos mensajeros. Por otra parte la presencia de diferentes isoformas del receptor permite una regulación independiente de su expresión por diferentes mecanismos. Algunas regiones muestran diferencias marcadas del IR entre las vidas embrionaria y adulta, lo cual juega un papel durante el desarrollo. De esta forma altas concentraciones de IR se en-

cuentran en tálamo, caudado-putamen, mesencéfalo y tallo cerebral durante la neurogénesis, pero estas mismas áreas tienen una baja densidad de IR en el cerebro de la rata adulta.

Señalización a través del receptor cerebral de insulina

La insulina es reconocida por las subunidades α del IR, lo que induce la activación de la actividad tirosina cinasa generada en las subunidades β del receptor, tanto en las neuronas como en las células de glía [6]. En animales superiores el mecanismo de transducción de señales generados por insulina (Fig. 2) es modulado mediante la fosforilación en tirosinas de distintos sustratos celulares, incluyendo los sustratos del IR (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, IRS-5 e IRS-6), con lo cual se inicia vías de transducción de señales.

La mayoría de las respuestas están mediadas por IRS-1 e IRS-2. La IRS-1 controla el crecimiento corporal y la acción periférica de la insulina mientras que el IRS-2 regula el crecimiento cerebral, control del peso

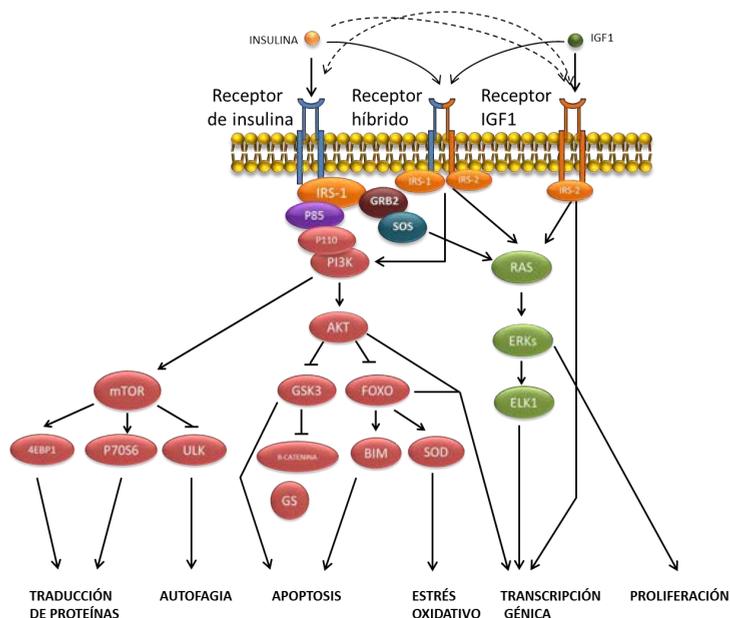


FIGURA 2. Transducción de señales y acciones biológicas inducidas por la insulina e IGF-1 a través de sus receptores o de sus receptores híbridos.

corporal, la homeostasis de la glucosa y la fertilidad. Las proteínas IRS están compuestas de un N-terminal con homología pleckstrina adyacente a un dominio de uniones a tirosinas y seguido por una cola que contiene numerosos sitios de fosforilación para tirosinas y Ser/Thr. La fosforilación de las tirosinas coordina la cascada de señales por unión a dominios SH2 presentes en proteínas efectoras comunes, que incluyen enzimas o adaptadores. En contraste, la fosforilación de serina en IRS-1/2 por la cinasa N-terminal c-Jun (JNK1) y otras proteínas cinasas inhiben la fosforilación de la tirosina estimulada por la insulina, lo cual se correlaciona estrechamente con la resistencia a la acción de esta hormona.

La asociación de las proteínas IRS y PI3K induce la activación de esta enzima, lo cual es un paso anterior a la formación de Akt [7]. Esta última fosforila varios sustratos incluyendo TSC2 (tuberina) que finalmente activa la diana de la rapamicina (mTOR). Además de la ruta IRS/PI3K/Akt, una segunda ruta de señalización ha sido descrita para los tejidos periféricos para la translocación de GLUT-4 por insulina, implicando otros sustratos del IR como Cbl y APS.

La proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) es otra ruta de señalización activada por insulina mediante la fosforilación de tirosina de ciertos prototípicos adaptadores de señalización Gab-1/Shp2, Shc/Grb2 y SOS/Grb2, lo cual activa la pequeña G-proteína Ras que estimula el intercambio GDP:GTP [8].

Algunas disfunciones cerebrales podrían resultar no sólo por la expresión aberrante del IR o de su función que ocurre durante el desarrollo o más tarde, pero también por mutaciones puntuales, tales como F382V (transporte retrasado de los componentes de IR a la superficie celular); R735S (resistencia a la insulina debido a la inhibición del procesamiento del precursor; L1018A (ausencia de la actividad tirosina cinasa) y Y960F (múltiples defectos funcionales)

ACCIONES DE LA INSULINA EN CEREBRO

Efectos sobre el gasto energético, homeostasis de la glucosa y conducta alimentaria

Aunque el cerebro utiliza cuerpos cetónicos durante el ayuno, la glucosa es el principal combustible que es necesitado de forma continua y permanente. Además de ser un sustrato energético, la glucosa es una

molécula señalizadora implicada en mecanismos glucorreguladores [9] de máxima importancia que proporcionan un suministro ininterrumpido de glucosa al CNS y hace frente a las necesidades metabólicas de los tejidos periféricos. Dada la vital importancia de la continua necesidad de glucosa por el cerebro y la alta prevalencia de la diabetes mellitus, se puede considerar como una ventaja que la insulina no sea necesaria para la captación de glucosa por este tejido.

El cerebro tiene dos grupos de neuronas sensibles a la glucosa que son activadas (GE) o inhibidas (GI) cuando aumentan o disminuyen las concentraciones de glucosa, respectivamente. Estas neuronas están involucradas en el control de la ingesta, gasto energético, y homeostasis de la glucosa. Nosotros hemos descrito que la glucocinasa (GK) actúa como un sensor de glucosa [10-13] en aquéllas neuronas facilitando el control de la ingesta de alimentos.

Aunque la insulina no estimula significativamente la captación de glucosa en cerebro, ella puede jugar otros papeles importantes sobre la homeostasis de la glucosa. De acuerdo con ello la inhibición experimental de la acción de la insulina en hipotálamo o el efecto directo de esta hormona sobre el núcleo arqueado, induce una reducción de la capacidad de la insulina para bloquear la producción de glucosa hepática [14]. Para producir este efecto la insulina actúa sobre sus propios receptores en hígado e hipotálamo. De esta forma una reducción de la sensibilidad a la insulina en hipotálamo podría disminuir la eficiencia de esta hormona para bloquear la producción de glucosa [15], lo cual contribuiría a la hiperglucemia de los pacientes diabéticos.

El efecto de la insulina sobre las neuronas hipotalámicas sensibles a la glucosa podría inducir una apertura de los canales ATP sensibles a K^+ , lo que produciría una hiperpolarización celular que disminuiría la capacidad funcional para modificar la respuesta a la glucosa de estas células sensibles a la glucosa [16]. Las señales generadas en este proceso son transmitidas al núcleo motor del vago que las lleva al hígado para producir una respuesta adecuada. En efecto la resección de la rama hepática del núcleo motor del nervio vago induce una disminución del efecto inhibitorio de la insulina sobre la producción hepática de glucosa. Todos estos hallazgos apoyan las observaciones de Claude Bernard [17] en 1855, quién demostró que la punción del tercer ventrículo cerebral produjo glucosuria en ratones, lo que apoya el papel del cerebro en la homeostasis de la glucosa.

Ahora nosotros consideramos la existencia de poblaciones de neuronas implicadas en la homeostasis energética y localizadas en las así llamadas

redes en vez de centros del hambre y la saciedad. Ellas contienen moléculas orexígenas y anorexígenas y sus receptores que están interrelacionadas con sensores metabólicos (Tabla 1) como GLUT-2, GK [10, 12, 13], AMPK, PASK y otras. Ellos generan respuestas integradas a estímulos aferentes relacionados a modificaciones de metabolitos o el almacenamiento de combustibles. Está aceptado que las células de varios núcleos hipotalámicos son capaces de detectar señales de saciedad y transmitir esta información a otras áreas cerebrales. Moléculas orexígenas y anorexígenas y neurotransmisores localizados en diferentes núcleos hipotalámicos interactúan unos con otros de una forma que pueden inducir una característica conducta alimentaria. La activación de la ruta de la PI3K es común a insulina, leptina y serotonina, y se cree que el diálogo entre estas biomoléculas es potencialmente un acontecimiento mayor en la fisiopatología del cerebro bajo una perspectiva general y en particular bajo el control de la ingesta de alimentos. La insulina es una potente hormona anabólica en la periferia pero se comporta como una hormona catabólica en cerebro [18] debido a sus propiedades anorexígenas. A su vez la insulina potencia las señales inducidas por la leptina a través de JAK-2 y SHT-3 [19] en el hipotálamo. Resistencias a la insulina y la leptina han sido descritas en el hipotálamo de ratones diabéticos [20], lo cual abre nuevos caminos para una mejor comprensión de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

Papel sobre la reproducción

La fertilidad es íntimamente dependiente de las reservas energéticas, desde que las alteraciones negativas de la homeostasis energética producen cambios en el control de la reproducción a través del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. En contraste con ello la abundancia de nutrientes potencia el proceso reproductor y la supervivencia de la descendencia. Varias hormonas entre las que se encuentra la insulina intervienen en este proceso mediante la interacción entre hipotálamo, hipófisis y gónadas.

La insulina es necesaria para la liberación de LHRH y de LH en presencia de glucosa, pero la presencia solo de esta última no modificó la secreción hormonal [21]. Se ha propuesto que la insulina intracerebral es un regulador clave de la secreción pulsátil de la GnRH en la oveja diabética. Sin embargo otros autores no han descartado los efectos de la glucosa en el proceso, sugiriendo que secreción de LH no es completamente

ISOFORMAS TRANSPOR- TADORAS DE GLUCO- SA	LOCALIZACIONES	TIPOS CELULARES	ABUNDANCIA	CONTROL
GLUT-1	Ubicua	Glía, Células Endoteliales	Muy abundante	Hipogluce- mia
GLUT-2	Hipotálamo	Neuronas, Glía, Tanicitos	Limitada	
GLUT-3	Cerebelo, Estriado, Corteza, Hipocampo	Neuronas, Glía, Células Endoteliales	Muy abundante	
GLUT-4	Bulbo olfatorio, Hipocampo (giro dentado), Hipotálamo Cerebelo	Neuronas, Glía	Áreas selectivas	Glucosa Insulina, Ejercicio
GLUT-8	Hipotálamo, Cerebelo, Hipocampo, Amígdala, Tronco cerebral, Corteza olfatoria	Cuerpos neuronaes, Dendritas apicales	Limitada	Glucosa

TABLA 1. Principales isoformas transportadoras de glucosa (GLUT) presentes en cerebro.

dependiente de la actividad de insulina, porque hay detectores de glucosa en hipotálamo que pueden modular la secreción de GnRH, dependiendo o no de la insulina [22].

Efectos sobre la proliferación y diferenciación celulares

Aunque el papel de la insulina como un agente neurotrófico en el cerebro adulto es poco conocido, la función trófica de esta hormona referida a la proliferación, diferenciación y crecimiento de las neuritas ha sido estudiada durante el desarrollo del sistema nervioso. En efecto la administración sistémica de insulina aumenta la actividad de la ornitina decarboxilasa en el cerebro de los neonatos de rata, lo cual es un indicador de la estimulación del crecimiento [23]. La observación que el número de IRs aumenta durante la diferenciación celular en el cerebro en desarrollo, sugirió que la señalización del IR juega un papel importante en la proliferación celular durante este período.

Las evidencias experimentales más numerosas sobre los efectos neurotróficos de la insulina han sido obtenidos *in vitro* usando diferentes cultivos de células nerviosas [24]. En este punto resulta interesante considerar que la insulina en altas concentraciones puede actuar también a través de sus receptores IGF-1. Por otra parte la insulina e IGF-2 son necesarios para estimular la formación de neuritas, mientras que este efecto no se observa en su ausencia [25].

Un mecanismo propuesto para explicar el efecto de la insulina sobre la formación de neuritas podría ser por el aumento de la proteína tau, la principal proteína asociada en el CNS que participa en el crecimiento del axón/neurita, lo cual también implica la activación de la ruta PI3K/mTOR o por la estabilización del RNAm de la tubulina seguido por un aumento de los niveles de proteínas. También se ha descrito que la insulina endógena producida por neuronas fue capaz de promover la distribución neurofilamentosa, la cual fue abolida en la presencia de inhibidores del receptor de insulina o por anticuerpos contra la insulina.

Actualmente se acepta que las rutas del receptor de insulina funcionan como un factor integrador que correlaciona la diferenciación neuronal con la información nutricional, hasta el punto que el grado de diferenciación se adapta a las modificaciones del estado nutricional.

Efectos neuroprotectores

La insulina es un potente agente neuroprotector que actúa contra la apoptosis, toxicidad β amiloide, estrés oxidativo e isquemia. Se ha descrito que el efecto antiapoptótico de la insulina es dependiente de la ruta PI3K, pero no de la vía de la MAPK, porque la inhibición de la actividad mTOR por rapamicina evita los efectos antiapoptóticos de la insulina, sugiriendo que la proteína p70SK, una de las dianas de la ruta PI3K/Akt/mTOR, puede ser uno de los mecanismos a través del cual la insulina previene la apoptosis [26]. Varios autores han descrito que la insulina protege contra la muerte celular inducida por la proteína β amiloide. Ellos han mostrado que la formación de fibrillas A β es prevenida por la insulina y sugieren que el daño de A β puede ser causado a través de la regulación de la fibrilación A β [27].

La insulina antagoniza los efectos deletéreos del estrés oxidativo en el CNS. Como consecuencia del estrés oxidativo se produce oxidación de lípidos y proteínas, lo que puede alterar proteínas como GLUT-3 con

la consiguiente pérdida de la captación de glucosa y la acumulación de lactato, acidosis y disfunción mitocondrial. Mediante la estimulación de la captación de glucosa y la formación de piruvato, la insulina restaura la formación intracelular de ATP a la vez que reduce el estrés oxidativo.

La captación de GABA y glutamato disminuye con el estrés oxidativo, lo cual produce la acumulación de estos neurotransmisores en el espacio extrasinaptosomal, mientras que la adición de insulina revierte esos cambios [28].

Dos mecanismos han sido propuestos para la protección de la insulina contra la isquemia: uno por un efecto directo sobre el tejido cerebral y el otro por un efecto indirecto en el que la insulina reduce los niveles periféricos de glucosa. En relación con el primero, se ha descrito que el tratamiento con insulina aumenta la concentración extracelular de GABA durante una isquemia transitoria, independiente de hipoglucemia, lo cual puede inhibir las neuronas piramidales y protegerlas contra la isquemia. Otra explicación está basada en las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la disminución de la acidosis láctica. De esta forma la insulina tiene un efecto estimulante sobre la bomba de Na^+/K^+ , reduciendo ambos la concentración extracelular de K^+ y la intracelular de Na^+ , lo cual puede cambiar las descarga neuronal y sus demandas metabólicas, mientras previene la acumulación de agua y el subsecuente edema post-isquémico. Por otra parte la isquemia-reperfusión cerebral induce fosforilación de JNK $\frac{1}{2}$, la expresión de Bcl-2 y la ruptura de la caspasa-3 en el hipocampo de rata, y la insulina revierte todos los cambios mencionados por lo que, podríamos concluir que existe una conversación entre Akt y JNK $\frac{1}{2}$ que podría jugar un papel en los efectos anti-isquémicos de la insulina.

Efectos neuromoduladores

Es ampliamente reconocido que la insulina tiene efectos neuromoduladores en el CNS de mamíferos, mediante su acción a nivel electrofisiológico así como sobre la concentración y función de ciertos neurotransmisores. Se ha descrito que la insulina tiene efectos electrofisiológicos directos y reversibles sobre todas las neuronas registradas *in vivo*, y que estos son altamente dependientes respecto al pretratamiento con GABA, siendo bloqueados por la coadministración con inhibidores de los receptores de insulina [29]. Dado que el receptor

de GABA es un sustrato de la fosforilación de AKT, la insulina juega un importante papel en el control de la densidad del receptor de GABA en el dominio post-sináptico [30]. La insulina también afecta las concentraciones intracelulares iónicas mediante la modulación de ciertos canales iónicos. De esta forma la insulina activa las neuronas hipotalámicas con canales K^+ ATP produciendo hiperpolarización de la membrana, lo cual produce un efecto inhibitorio. Además la insulina tiene un efecto activador sobre la Na^+/K^+ ATPasa dependiente, produciendo un agudo aumento intracelular de las concentraciones de calcio que estimula la liberación de neuropéptidos. También la insulina puede modular la concentración de neurotransmisores a través de distintos mecanismos. Así ella puede inducir la inhibición de la noradrenalina y la estimulación de la recaptación de serotonina en las neuronas, lo cual puede aumentar la homeostasis de la glucosa a través de las interrelaciones entre los receptores cerebrales de insulina y la función de neurotransmisores. La insulina también tiene efectos moduladores sobre la densidad de los receptores de neurotransmisores. De esta forma la insulina reduce el aumentado número de receptores de dopamina en las membranas estriatales de ratas diabéticas por aloxana o estrep-tozotocina y en ratas tratadas con haloperidol, pero sin efecto sobre la unión en ratas controles. Sin embargo la administración sistémica de insulina produjo un aumento de los niveles de dopamina y serotonina en el CSF, mientras esta hormona disminuye los receptores α_2 -adrenérgicos en las neuronas hipotalámicas. Por otra parte la insulina tiene un efecto estimulador sobre la captación de aminoácidos por las neuronas que lo necesitan para la síntesis de neurotransmisores.

Efectos de la insulina sobre los actos cognitivos y la memoria

Tanto la administración periférica como central por vía icv o intrahipocámpal de insulina en animales de experimentación tiene efectos positivos sobre la memoria y el aprendizaje [31]. La mejoría de estas actividades está relacionado con un aumento de la expresión de IR y la transducción de señales inducidas por la hormona en el hipocampo [32]. Asimismo la pérdida de memoria debida a lesiones isquémicas en esta estructura pueden evitarse por la administración de insulina [33].

La estreptozotocina ha sido utilizada para desarrollar modelos de diabetes tipo 1, pero cuando se inyecta directamente a bajas dosis en

el cerebro produce una resistencia central a la insulina al interferir con la unión de la hormona a nivel del receptor, con lo que se bloquean sus acciones; esto ha sido relacionado a déficits en memoria y a conducta alterada. Además estudios epidemiológicos han demostrado que tanto los pacientes diabéticos tipos 1 y 2 tienen alteraciones cognitivas y un elevado riesgo de padecer AD, a la vez que la insulina administrada a los pacientes AD para mantener constantes los valores glucémicos puede mejorar la formación de la memoria. También la administración sistémica de insulina a voluntarios sanos bajo condiciones euglucémicas e hiperinsulinémicas facilita una mejoría significativa de la memoria verbal y de la atención selectiva.

Se cree que un acontecimiento es fijado en la memoria por modificaciones en las redes de neuronas llamados de potenciación a largo término (LTP) y depresión de largo término (LTD). La memoria y las funciones de aprendizaje necesitan de los procesos LTP y LTD, pero también de la remodelación de las espinas dendríticas y de las modificaciones en el citoesqueleto producido durante la transmisión sináptica. En estos procesos está implicado el glutamato, así como sus receptores, AMPA y NMDA, en los cuales la neurotransmisión está regulada por los cambios en la cantidad de receptores presente en la membrana, o por modificación covalente de sus subunidades.

La insulina modula la neurotransmisión glutamatérgica en la sinapsis. Esta hormona induce el proceso LTD mediante la disminución del número de receptores AMPA en la membrana postsináptica. Además este proceso depende de la fosforilación del receptor de la hormona, la activación de la PI3K y de un proceso de síntesis proteica. Existe también evidencia experimental de que la insulina afecta el aprendizaje y la memoria a través de los receptores GABA por estimulación de la translocación de estos receptores a la membrana plasmática. También la insulina aumenta la expresión funcional del receptor de GABA en las membranas postsináptica y dendríticas de las neuronas del CNS. EL NO también ha sido encontrado que está implicado en la mejoría de la memoria inducida por insulina, dado que la administración del inhibidor NOS, L-NAME, evita la memoria inducida por insulina [34].

IGF-1 aumenta la transmisión sináptica en el hipocampo de rata a través de un mecanismo en el cual el receptor AMPA y las actividades PI3K están implicadas [35]. Además la GH induce el aumento en la expresión de las subunidades de NMDA en hipocampo, facilitando de esta manera la inducción de LTP y mejorando la memoria.

INFLAMACIÓN, RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA Y CEREBRO

Existen evidencias experimentales indicativas de que las respuestas inflamatorias están íntimamente asociadas con el desarrollo de resistencia a la insulina en tejidos periféricos y centrales, así como que estos procesos están presentes en obesidad y T2DM, lo cual puede aumentar el riesgo de AD [36]. Altas concentraciones de interleucina IL-6 han sido determinadas en el CSF de pacientes con AD [37], mientras que estudios en animales sugieren que la inflamación interacciona con el procesamiento y depósito de A β [38]. La administración de liposacárido aumenta las concentraciones plasmáticas de la proteína C reactiva y de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 and TNF [39].

Las elevadas concentraciones de citocinas inflamatorias alteran la plasticidad sináptica hipocampal y los componentes del aprendizaje espacial. Además la obesidad induce una resistencia periférica a la insulina que está relacionada con una marcada elevación de las citocinas y de los ácidos grasos libres. La inflamación crónica puede contribuir a la aparición de resistencia a la insulina y T2DM, así como a la asociación de AD y T2DM. En adición las aumentadas concentraciones de TNF α y A β dentro del cerebro de personas obesas hiperinsulinémicas facilita la formación de placas de amiloide. TNF α e IL-6 inducen también la activación de NF κ β y la subsiguiente transcripción de los genes proinflamatorios TNF α , IL-6 y IL-1b.

Resistencia periférica a la insulina es una característica de la obesidad y de la T2DM que puede ser acompañada de resistencia cerebral a la insulina, lo cual facilita la manifestación de desórdenes cognitivos. Pacientes obesos y con AD tienen concentraciones de insulina en CSF más bajas que en los sujetos controles, lo que sugiere una reducción del transporte de insulina a través de BBB y de sensibilidad de la hormona.

Alteraciones de algunas de las rutas de señalización de la insulina, como la PI3K/Akt y la GSK-3 están presentes en la inflamación central y en la resistencia a la insulina [40]. Se sabe que la ruta PI3K tiene un efecto negativo sobre la formación de IL-12 por las células dendríticas, mientras que GSK-3 es una tau proteína cinasa implicada en la hiperfosforilación y en la modulación del metabolismo A β . Existen algunas conexiones entre la señalización de la insulina y esta proteína, como la activación del receptor de insulina que fosforila e inhibe GSK-3 β . Además la activación de STAT-3 en astrocitos y microglía depende de la actividad de

GSK-3 β , mientras la inhibición de GSK-3 estimula producción de citocinas anti-inflamatorias como IL-10 y disminuye las citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 e IFN- γ en respuesta a los receptores "toil" Estos hallazgos sugieren que PI3K/Akt/GSK-3 juega un papel importante en el control de la inflamación y que el papel inhibitor de la insulina sobre la actividad GSK-3 muestra como esta hormona controla las repuestas inflamatorias.

La inflamación es necesaria para la expresión de la resistencia a la acción de la insulina [41], como se ha demostrado con la inhibición de las rutas inflamatorias, lo cual evita la resistencia a la insulina inducida por la ingesta de una dieta rica en grasas en animales de experimentación. De hecho la resistencia a la insulina al comienzo de la ingesta de una dieta rica en grasas es independiente de la inflamación, mientras que los estados crónicos son dependientes de los procesos inflamatorios.

La activación de JNK por citocinas, mediadores inflamatorios y ácidos grasos fosforila IRS-1, modificando la señalización de la insulina. De hecho los animales que carecen de JNK están protegidos contra una dieta rica en grasas [42]. Por el contrario los inhibidores de JNK mejoran la respuesta neuroinflamatoria, mientras la activación de JNK promueve la neuroinflamación y facilita la resistencia a la insulina [43].

La administración icv de TNF- α produce inflamación hipotalámica así como la expresión del fenotipo presente en los pacientes diabéticos tipo 2 con altos niveles de insulina y alterada señalización de insulina en los tejidos periféricos. Se acepta que la resistencia central a la insulina puede favorecer una conducta adaptativa con un incremento en la ingesta de alimentos que facilitan las alteraciones periféricas de la homeostasis de la glucosa. Alternativamente la elevación de los ácidos grasos es una señal que aumenta la liberación de las citocinas proinflamatorias, lo cual activa las rutas inflamatorias de señalización responsables para la inhibición de la señalización de insulina y la promoción de la resistencia a esta hormona.

La alterada transducción de la señal de insulina con actividad tirosina cinasa del receptor de insulina reducida ha sido descrita en las células cerebrales de pacientes AD. Además la expresión de los ARNm de insulina e IGF-1 y los niveles de las proteínas correspondientes, sus receptores y los elementos de señalización están disminuidos en los cerebros de los pacientes AD [44]. En ellos la resistencia a la insulina está asociada con reducidas respuestas a la señalización a la insulina en IR/IRS-1/PI3K y con IGF-1 en IGF-1R/IRS-2/PI3K. Respuestas a la insulina reducidas a

nivel de IRS-1 han sido asociadas con elevaciones basales de IRS-1 fosforilados en las serinas 616 (IRS-1 pS⁶¹⁶) y IRS-1 pS^{636/639}. Estos biomarcadores [45] potenciales de resistencia a la acción de la insulina aumentan significativamente desde los casos controles, a los casos cognitivos alterados ligeramente y hasta casos francos de AD, independientemente del estatus APOE-4. Relacionada con esta insensibilidad a la insulina, el efecto protector de esta hormona contra la acumulación de A β es reducida, a la vez que la expresión y función disminuyen por los depósitos A β . En consecuencia los péptidos A β inhiben la unión de la insulina a sus receptores, reduce la autofosforilación del receptor y altera las vías de señalización inducidas por la insulina. Las alteraciones de estos efectos en los pacientes con AD y T2DM interfiere con las acciones neuroprotectoras de la insulina.

Tanto la resistencia a la insulina como a IGF-1 son consideradas como un temprano y común hallazgo de AD, lo cual parece estar asociado con la disfunción de IRS-1 potenciada por los oligómeros A β que promueven el declive cognitivo [45].

RELACIONES ENTRE DIABETES Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Existen claras evidencias sobre el papel de la insulina sobre el funcionamiento del cerebro, así como sobre las íntimas relaciones entre AD y T2DM, dos entidades nosológicas altamente prevalente. La AD es un desorden neurológico que causa una profunda pérdida de memoria y demencia progresiva, con manifestaciones histológicas de placas amiloides, ovillos neurofibrilares y angiopatía amiloide, acompañada de una amplia pérdida de neuronas y sinapsis. Hay más de 30 millones de personas que sufren de AD, una cifra que está aumentando rápidamente, esperándose que supere los 120 millones para 2040 [40].

La T2DM está caracterizada por una alterada secreción de insulina y por una resistencia a la acción de esta hormona. Se estimó que en 2010 hubo 250 millones de pacientes diabéticos por todo el mundo, de los cuales el 90% fueron T2DM [46].

Las dos entidades nosológicas comparten muchos aspectos fisiopatológicos tales como, resistencia a la insulina, agregación amiloide, estrés inflamatorio y alteraciones cognitivas que sugieren procesos patogénicos comunes o relacionados. La resistencia a la insulina es un factor de riesgo para AD, siendo un hallazgo común de los pacientes AD con o sin

T2DM. Además de la resistencia periférica a la insulina, esta alteración puede estar presente en cerebro acompañada por resistencia a IGF-1, disfunción de IRS-1 e IRS-2, potencialmente desencadenados por oligómeros A β y deterioro cognitivo.

Resulta de interés que la resistencia periférica a la insulina comienza al menos 10-15 años antes de la aparición de una franca T2DM, lo cual podría permitir un tratamiento terapéutico preventivo durante ese período. El conocimiento de si la resistencia a la insulina central o periférica son componentes de la misma enfermedad o se expresan independientemente la una de la otra es una materia de gran interés. La existencia de AD en pacientes sin T2DM podría estar relacionada a una falta de tiempo para desarrollar el proceso diabético, o ser la consecuencia de diferentes entidades nosológicas. También en la AD se han propuesto [47] cuatro estados: un estado de pre-enfermedad sin alteraciones fisiopatológicas, un estado preclínico con alteraciones fisiopatológicas pero sin modificaciones cognitivas, un estado de pre-demencia con ligeras alteraciones cognitivas (MCI) y finalmente el estado de demencia. Sería de gran interés conocer si estos estados coinciden en el tiempo con los estados de resistencia periférica a la insulina. Este período de tiempo durante la prediabetes o los cuatro estados de AD pueden constituir una puerta abierta para el desarrollo de programas preventivos o de nuevas aproximaciones terapéuticas.

Muchos autores han sugerido que las alteraciones de la insulina y los cambios en el metabolismo de la glucosa pueden condicionar el riesgo de padecer demencia [48]. Un estudio reciente indica que la expresión alterada de genes relacionados a cerebros de T2DM y AD es la consecuencia de la patología AD, lo cual se puede exacerbar por la resistencia a la acción de la insulina o la diabetes mellitus. Estos hechos están reforzados porque los déficits cognitivos están asociados con anormalidades de la señalización de la insulina. Las grandes relaciones entre estas dos entidades patológicas han dado lugar al uso del término diabetes tipo 3, la cual podría considerarse como una expresión neuropatogénica de AD.

La resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos podría facilitar la resistencia a la insulina en cerebro mediante la reducción de la captación de insulina en cerebro y por un aumento de las concentraciones de A β . La resistencia a la acción de la insulina que se manifiesta de 10-15 años antes de la enfermedad, es más frecuente en personas ancianas, cuando la incidencia de AD aumenta significativamente. La prevalencia de prediabetes y diabetes con AD es del 81% en USA [49], en

la que la resistencia periférica a la insulina estuvo acompañada o no de T2DM.

Tanto estudios experimentales como epidemiológicos indican el riesgo de demencia en pacientes diabéticos [50]. En grandes series epidemiológicas se ha descrito la asociación entre resistencia a la acción de la insulina o diabetes mellitus y el riesgo de AD independientemente de la manifestación del APOE-4 [51]. Los resultados obtenidos con la población finlandesa muestran que los individuos con AD son más propensos a tener una historia de diabetes que la población general de ancianos, y que esta asociación es independiente de las enfermedades vasculares [52].

La mayoría de los estudios se han centrado en la T2DM, mientras que la asociación entre T1DM y AD ha recibido menos atención. Sin embargo las alteraciones del aprendizaje y la memoria y déficits de la flexibilidad mental para resolver problemas son más frecuentes en pacientes con T1DM que en la población general. Estas alteraciones mejoran con el establecimiento de una terapia insulínica y en parte pueden tener una explicación morfológica, ya que los pacientes con T1DM tienen un reducido número de espinas en las dendritas de la materia gris. Asimismo la administración intranasal de insulina a ratones diabéticos revierten las alteraciones cognitivas y morfológicas. Adicionalmente la diabetes tipos 1 y 2 están asociadas con atrofia cerebral y alteraciones cognitivas, las cuales pueden ser evitadas con insulina e IGF-1 [53].

En pacientes con AD, las concentraciones de insulina en CSF están disminuidas mientras que las concentraciones en plasma sanguíneo están aumentadas, lo cual es más manifiesto en estados avanzados de AD.

Tenemos evidencias que apoyan la relación entre AD y diabetes mellitus (Tabla 2) mediante alteraciones mitocondriales y estrés oxidativo, alteraciones de los metabolismos energético y de la glucosa, modificaciones del colesterol y de la disfunción de la proteína O-GlcNacilación (40). Dado que la insulina evita la reducción de la fosforilación oxidativa mitocondrial y cualquier aumento en estrés oxidativo que proteja contra la toxicidad de la proteína A β , nosotros podemos considerar que la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de AD. En efecto la diabetes mellitus induce alteraciones en la defensa antioxidante mitocondrial, facilitando la susceptibilidad del cerebro a la toxicidad de A β .

El metabolismo alterado de la glucosa es un hallazgo fisiopatológico que puede preceder las modificaciones patológicas por décadas. Se ha propuesto que la alteración del metabolismo cerebral de glucosa y la

resistencia a la insulina, podrían promover la acumulación de A β y la hiperfosforilación de tau, así como muchos otros factores que podrían contribuir a las disfunciones patológicas del cerebro en AD. Estas cascadas fisiopatológicas incluyen factores inflamatorios, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, AGEs, apoptosis, excitotoxicidad y hiperactivación de proteínas cinasas.

Por otra parte los niveles circulantes elevados de colesterol aumenta (Fig. 3) el riesgo de AD, porque ello modula la síntesis de A β y potencia la interacción de A β con las membranas neuronales. Asimismo la A β se une al colesterol para catalizar la formación de los oxisteroles, productos

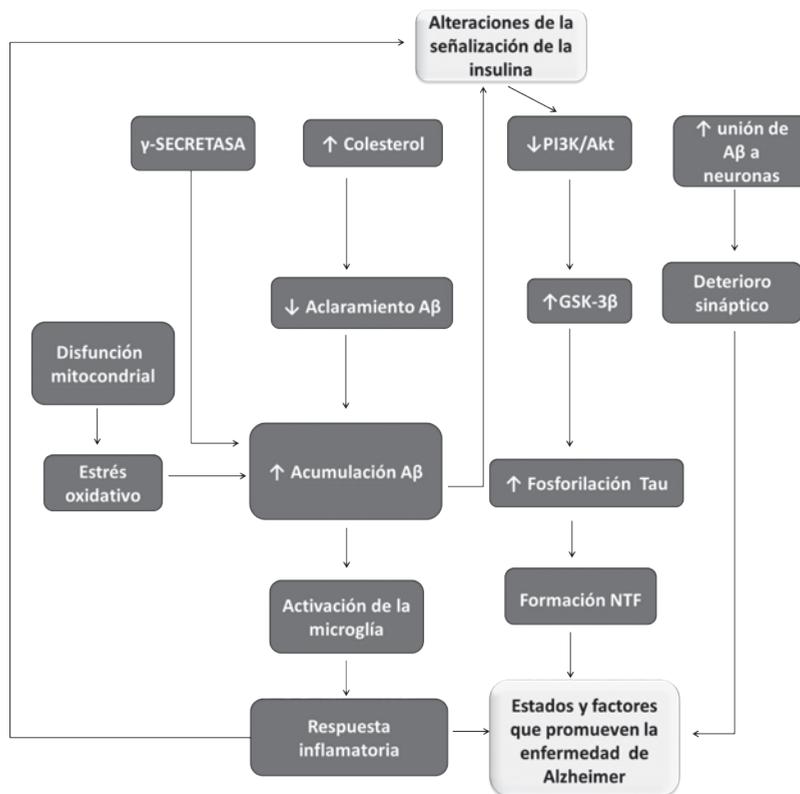


FIGURA 3. Interrelaciones entre las alteraciones de la señalización de la insulina y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. A β , proteína β amiloide. GSK-3 β , glucógeno sintasa cinasa 3 β . NTF, ovillos neurofibrilares. PI3K, fosfatidil inositol 3 cinasa.

NEUROINFLAMACIÓN
RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA
PLACAS DE AMILOIDE
ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE A β
HIPERFOSFORILACION DE Tau
DISFUNCION MITOCONDRIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO
DISFUNCION DE LA O-Glc Nac GLICOSILACIÓN PROTEICA
ALTERACIONES DEL GASTO ENERGÉTICO Y METABOLISMO DE LA GLUCOSA
PAPEL DEL COLESTEROL

TABLA 2. Puntos de asociación entre Diabetes Mellitus y Enfermedad de Alzheimer con altas propiedades neurotóxicas que alteran la ruta de señalización de la insulina [54].

También se sabe que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia activan la O-GlcNacilación de proteínas incluidas en la ruta de señalización de la insulina, facilitando de esta forma la resistencia a la acción de la insulina.

La A β es degradada por varias proteasas que evitan su acumulación. IDE es una metaloendopeptidasa que inactiva péptidos como la insulina y otros. Las alteraciones en la señalización de la insulina también afecta al metabolismo de A β , con acumulación de tau fosforilada y de A β asociadas a pérdidas neuronales y degeneración de neuritas. Estos efectos son más significativos en T2DM. Algunos datos muestran que la activación de la señalización de la insulina en CNS puede aumentar la actividad de IDE y pueden corregir los defectos de IDE presentes en AD. La insulina también estimula la internación de oligómeros A β e inhibe su unión a neuronas, y como consecuencia de ello protege a las sinapsis contra los oligómeros A β .

Los NFT están constituidos por moléculas tau hiperfosforiladas [55], las cuales pueden ser degradadas por varias proteasas, las cuales pueden jugar un papel importante en la patología de ADE. Modificaciones de la

señalización de la insulina en las diabetes tipos 1 y 2 aumenta la fosforilación y degradación de tau, lo cual promueve la patología AD [56].

Además de en AD hay varias enfermedades mentales, tales como la enfermedad de Huntington, depresión y esquizofrenia, en las cuales las alteraciones de la insulina juegan un papel patogénico [57].

IMPLICACIONES TERAPEÚTICAS

Los avances científicos sobre las funciones cognitivas y sobre el control metabólico y energético del cerebro, han proporcionado nuevos caminos para el estudio de la resistencia a la insulina y nuevas aproximaciones terapéuticas relacionadas con entidades nosológicas tales como AD y DM.

Pautas para el tratamiento de AD basadas en las hipótesis amiloide y en la de hiperfosforilación de tau han sido desarrolladas pero con escasos éxitos. Asimismo agentes antioxidantes, anti-inflamatorios y neuroprotectores han sido utilizados con resultados negativos.

Dado que la deficiencia en tiamina es frecuente en pacientes con AD, drogas dirigidas hacia esa deficiencia han sido usadas con resultados conflictivos. Basada en la hipótesis de las múltiples cascadas patogénicas inducidas por la disfunción del metabolismo de la glucosa, se han desarrollado cócteles o drogas que actúan sobre esas múltiples cascadas [57]

Los avances en el conocimiento preclínico de AD y T2DM han proporcionado un estímulo mayor para el desarrollo de tratamientos para prevenir los acontecimientos patogénicos de estos desórdenes, especialmente aquéllos dirigidos a reducir la resistencia cerebral a la insulina.

En la actualidad los principales agentes terapéuticos son los agentes insulino sensibilizadores, tales como metformina y los agonistas del receptor gamma activado del proliferador de los peroxisomas (PPAR γ) y los insulino miméticos con poder incretina como el péptido semejante al glucagón 1 (GLP-1). En adición los efectos beneficiosos de la administración de la insulina intranasal o de GLP-1, los cuales son insulina secretagogos. La biguanida metformina es uno de los agentes más usados en la T2DM que mejora en ayunas las concentraciones de insulina y controla la producción hepática de glucosa. Además ella puede cruzar la BBB [58], lo cual dadas sus propiedades sensibilizadoras de la insulina sugiere que puede jugar un papel contra la resistencia a la insulina y demencia [59]. En efecto, en un trabajo epidemiológico se describe

que el tratamiento con metformina reduce la incidencia de demencia en pacientes diabéticos. También los agonistas PPAR gamma han sido utilizados en el tratamiento de T2DM porque mejora la sensibilidad a la insulina, aumentando la función del tejido adiposo y movilizándolo los triglicéridos y ácidos grasos fuera del hígado y el músculo. También ellos reducen la acumulación de A β y neuroinflamación [60, 61], lo cual puede mejorar las patologías relacionadas con AD y T2DM, como MCI asociada con resistencia a la insulina. El tratamiento con el agonista PPAR gamma rosiglitazona mejora la atención y la memoria [62], reduciendo las concentraciones de insulina en ayunas en pacientes en los primeros estados de AD. Sin embargo la incidencia de fracaso cardíaco en pacientes tratados con agonistas PPAR gamma ha reducido su uso lo que ha forzado el desarrollo de nuevos procedimientos y drogas.

El GLP-1 es una incretina que funciona como secretagogo de insulina en una manera glucosa dependiente. Las gliptinas que retrasan la degradación de GLP-1 o exenatida y liraglutida o GLP-1 miméticos, con una estructura más estable, reduce la degradación de GLP-1, y son por ello muy útiles en la terapia diabética. Como la metformina, los miméticos de GLP-1 cruzan la BBB e inducen varias acciones sobre sus propios receptores cerebrales. Ambos exenatida y liraglutida antagonizan los procesos relacionados con la neurodegeneración y progresión de AD en modelos de ratones [63]. Esto puede ocurrir porque estos agentes son neuroprotectores [64] que disminuyen la A β oligomérica, la carga de la placa neurítica y la activación de la microglía [65]. Además ellos estimulan la neurogénesis y mejoran el reconocimiento de objetos y la memoria espacial. Estos agentes miméticos de GLP-1 reducen la resistencia a la insulina en MCI y AD, lo cual sugiere que ellos podrían usarse en el tratamiento de la demencia con o sin diabetes.

La administración intranasal de insulina tiene un efecto beneficioso en pacientes con MCI o T2DM. Este proceder tiene ventajas en el transporte de la hormona a través de la BBB, aparte de que ella no produce hipoglucemia, como a veces ocurre tras la administración periférica de la insulina. Esta clase de tratamiento podría ser de interés para atenuar la resistencia central a la insulina, aunque ello fue abandonado debido a complicaciones secundarias. Por otra parte la administración intranasal de los análogos de GLP-1 podrían ser potenciales agentes terapéuticos para AD [66].

Ciertas moléculas involucradas en la transducción de señales inducidas por insulina podrían ser dianas para nuevas aproximaciones tera-

péuticas. La desensibilización de la señalización de la insulina por IRS-1 Ser/Thr-fosforilación podría jugar un importante papel en los procesos de resistencia a la insulina. Como únicas fosfo- Ser/Thr en IRS-1 pueden tener efectos negativos o positivos sobre la señalización de la insulina en tejidos sanos o enfermos, aquéllas moléculas pueden jugar un importante papel fisiopatológico y facilitar un mejor conocimiento del proceso de resistencia a la insulina [67].

AGRADECIMIENTOS

Los autores están agradecidos al Dr. M. Serrano Ríos por la crítica revisión del manuscrito y por sus interesantes comentarios y sugerencias. Este trabajo ha sido subvencionado por una ayuda a la investigación de la Fundación Científica de la Mutua Madrileña, así como el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) del Instituto de Salud Carlos III y por el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Havrankova, J., et al., *Identification of insulin in rat brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1978. **75**(11): p. 5737-41.
2. Devaskar, S.U., et al., *Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells*. J Biol Chem, 1994. **269**(11): p. 8445-54.
3. Santos, M.S., E.M. Pereira, and A.P. Carvahó, *Stimulation of immunoreactive insulin release by glucose in rat brain synaptosomes*. Neurochem Res, 1999. **24**(1): p. 33-6.
4. Moller, D.E., et al., *Tissue-specific expression of two alternatively spliced insulin receptor mRNAs in man*. Mol Endocrinol, 1989. **3**(8): p. 1263-9.
5. Heidenreich, K.A., et al., *Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues*. J Biol Chem, 1983. **258**(14): p. 8527-30.
6. Shemer, J., et al., *Insulin and IGF-I stimulate phosphorylation of their respective receptors in intact neuronal and glial cells in primary culture*. J Mol Neurosci, 1989. **1**(1): p. 3-8.
7. Lizcano, J.M. and D.R. Alessi, *The insulin signalling pathway*. Curr Biol, 2002. **12**(7): p. R236-8.
8. Kolch, W., et al., *The role of Raf kinases in malignant transformation*. Expert Rev Mol Med, 2002. **4**(8): p. 1-18.
9. Schulingkamp, R.J., et al., *Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications*. Neurosci Biobehav Rev, 2000. **24**(8): p. 855-72.

10. Alvarez, E., Roncero, I., Choulen, J.A., Thorens, B. and Blázquez, E., *Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor gene in rat brain*. J Neurochem, 1996. **66**(3): p. 920-7.
11. Marty, N., M. Dallaporta, and B. Thorens, *Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis*. Physiology (Bethesda), 2007. **22**: p. 241-51.
12. Navarro, M., et al., *Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake*. J Neurochem, 1996. **67**(5): p. 1982-91.
13. Roncero, I., Álvarez, E., Vázquez, P., and Blázquez, E., *Functional glucokinase isoforms are expressed in rat brain*. J Neurochem, 2000. **74**(5): p. 1848-57.
14. Obici, S., et al., *Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats*. Nat Neurosci, 2002. **5**(6): p. 566-72.
15. Obici, S., et al., *Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production*. Nat Med, 2002. **8**(12): p. 1376-82.
16. Pocai, A., et al., *Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production*. Nature, 2005. **434**(7036): p. 1026-31.
17. Bernard, C., *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine*. 1855. **2**.
18. Niswender, K.D., et al., *Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia*. Diabetes, 2003. **52**(2): p. 227-31.
19. Kim, Y.B., et al., *In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin*. Endocrinology, 2000. **141**(7): p. 2328-39.
20. Burgos-Ramos, E., et al., *Differential insulin receptor substrate-1 (IRS1)-related modulation of neuropeptide Y and proopiomelanocortin expression in nondiabetic and diabetic IRS2^{-/-} mice*. Endocrinology, 2012. **153**(3): p. 1129-40.
21. Arias, P., et al., *Effect of insulin on LHRH release by perfused hypothalamic fragments*. Neuroendocrinology, 1992. **56**(3): p. 415-8.
22. Bucholtz, D.C., et al., *Regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion by insulin in the diabetic male lamb*. Biol Reprod, 2000. **62**(5): p. 1248-55.
23. Roger, L.J. and R.E. Fellows, *Stimulation of ornithine decarboxylase activity by insulin in developing rat brain*. Endocrinology, 1980. **106**(2): p. 619-25.
24. Velázquez, E., E. Blázquez, and J.M. Ruiz-Albusac, *Synergistic effect of glucagon-like peptide 2 (GLP-2) and of key growth factors on the proliferation of cultured rat astrocytes. Evidence for reciprocal upregulation of the mRNAs for GLP-2 and IGF-I receptors*. Mol Neurobiol, 2009. **40**(2): p. 183-93.
25. Recio-Pinto, E., F.F. Lang, and D.N. Ishii, *Insulin and insulin-like growth factor II permit nerve growth factor binding and the neurite formation response in cultured human neuroblastoma cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. **81**(8): p. 2562-6.
26. Ryu, B.R., et al., *Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated regulation of neuronal apoptosis and necrosis by insulin and IGF-I*. J Neurobiol, 1999. **39**(4): p. 536-46.
27. Rensink, A.A., et al., *Insulin inhibits amyloid beta-induced cell death in cultured human brain pericytes*. Neurobiol Aging, 2004. **25**(1): p. 93-103.

28. Duarte, A.I., et al., *Insulin affects synaptosomal GABA and glutamate transport under oxidative stress conditions*. Brain Res, 2003. **977**(1): p. 23-30.
29. Kovacs, P. and A. Hajnal, *In vivo electrophysiological effects of insulin in the rat brain*. Neuropeptides, 2009. **43**(4): p. 283-93.
30. Wang, Q., et al., *Control of synaptic strength, a novel function of Akt*. Neuron, 2003. **38**(6): p. 915-28.
31. Park, C.R., et al., *Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task*. Physiol Behav, 2000. **68**(4): p. 509-14.
32. Zhao, W., et al., *Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats*. J Biol Chem, 1999. **274**(49): p. 34893-902.
33. Voll, C.L., I.Q. Whishaw, and R.N. Auer, *Postischemic insulin reduces spatial learning deficit following transient forebrain ischemia in rats*. Stroke, 1989. **20**(5): p. 646-51.
34. Choopani, S., M. Moosavi, and N. Naghdi, *Involvement of nitric oxide in insulin induced memory improvement*. Peptides, 2008. **29**(6): p. 898-903.
35. Ramsey, M.M., et al., *Functional characterization of des-IGF-1 action at excitatory synapses in the CA1 region of rat hippocampus*. J Neurophysiol, 2005. **94**(1): p. 247-54.
36. Akiyama, H., et al., *Inflammation and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2000. **21**(3): p. 383-421.
37. Montine, T.J., et al., *Cerebrospinal fluid abeta42, tau, and f2-isoprostane concentrations in patients with Alzheimer disease, other dementias, and in age-matched controls*. Arch Pathol Lab Med, 2001. **125**(4): p. 510-2.
38. Sheng, J.G., et al., *Lipopolysaccharide-induced-neuroinflammation increases intracellular accumulation of amyloid precursor protein and amyloid beta peptide in APPswe transgenic mice*. Neurobiol Dis, 2003. **14**(1): p. 133-45.
39. Soop, M., et al., *Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. **282**(6): p. E1276-85.
40. Ghasemi, R., et al., *Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders*. Mol Neurobiol, 2013. **47**(3): p. 1045-65.
41. Olefsky, J.M. and C.K. Glass, *Macrophages, inflammation, and insulin resistance*. Annu Rev Physiol, 2010. **72**: p. 219-46.
42. Wellen, K.E. and G.S. Hotamisligil, *Inflammation, stress, and diabetes*. J Clin Invest, 2005. **115**(5): p. 1111-9.
43. Tu, Y.F., et al., *Overweight worsens apoptosis, neuroinflammation and blood-brain barrier damage after hypoxic ischemia in neonatal brain through JNK hyperactivation*. J Neuroinflammation, 2011. **8**: p. 40.
44. Frolich, L., et al., *A disturbance in the neuronal insulin receptor signal transduction in sporadic Alzheimer's disease*. Ann N Y Acad Sci, 1999. **893**: p. 290-3.
45. Talbot, K., et al., *Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline*. J Clin Invest, 2012. **122**(4): p. 1316-38.
46. Correia, S.C., et al., *Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation*. Brain Res, 2012. **1441**: p. 64-78.

47. Chen, Z. and C. Zhong, *Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies*. Prog Neurobiol, 2013. **108**: p. 21-43.
48. Luchsinger, J.A., et al., *Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease*. Neurology, 2004. **63**(7): p. 1187-92.
49. Janson, J., et al., *Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease*. Diabetes, 2004. **53**(2): p. 474-81.
50. Biessels, G.J., et al., *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review*. Lancet Neurol, 2006. **5**(1): p. 64-74.
51. Kuusisto, J., et al., *Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study*. BMJ, 1997. **315**(7115): p. 1045-9.
52. Tolppanen, A.M., et al., *History of medically treated diabetes and risk of Alzheimer disease in a nationwide case-control study*. Diabetes Care, 2013. **36**(7): p. 2015-9.
53. Serbedzija, P. and D.N. Ishii, *Insulin and insulin-like growth factor prevent brain atrophy and cognitive impairment in diabetic rats*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(Suppl 3): p. S601-10.
54. Nelson, T.J. and D.L. Alkon, *Insulin and cholesterol pathways in neuronal function, memory and neurodegeneration*. Biochem Soc Trans, 2005. **33**(Pt 5): p. 1033-6.
55. Johnson, G.V., *Tau phosphorylation and proteolysis: insights and perspectives*. J Alzheimers Dis, 2006. **9**(3 Suppl): p. 243-50.
56. Kim, B., et al., *Increased tau phosphorylation and cleavage in mouse models of type 1 and type 2 diabetes*. Endocrinology, 2009. **150**(12): p. 5294-301.
57. Radhakrishnan, M.L. and B. Tidor, *Optimal drug cocktail design: methods for targeting molecular ensembles and insights from theoretical model systems*. J Chem Inf Model, 2008. **48**(5): p. 1055-73.
58. Kickstein, E., et al., *Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(50): p. 21830-5.
59. Hsu, C.C., et al., *Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin*. J Alzheimers Dis, 2011. **24**(3): p. 485-93.
60. Combs, C.K., et al., *Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of beta-amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPARgamma agonists*. J Neurosci, 2000. **20**(2): p. 558-67.
61. Delerive, P., J.C. Fruchart, and B. Staels, *Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control*. J Endocrinol, 2001. **169**(3): p. 453-9.
62. Watson, G.S., et al., *Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study*. Am J Geriatr Psychiatry, 2005. **13**(11): p. 950-8.
63. McClean, P.L., et al., *The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease*. J Neurosci, 2011. **31**(17): p. 6587-94.
64. Holscher, C., *The role of GLP-1 in neuronal activity and neurodegeneration*. Vitam Horm, 2010. **84**: p. 331-54.

65. Li, Y., et al., *GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid-beta peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease*. *J Alzheimers Dis*, 2010. **19**(4): p. 1205-19.
66. Nakazato, M., [*Development of the novel delivery system of GLP-1 administration for the treatment of diabetes mellitus*]. *Nihon Rinsho*, 2011. **69**(5): p. 918-22.
67. Copps, K.D. and M.F. White, *Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2*. *Diabetologia*, 2012. **55**(10): p. 2565-82.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

La conferencia del Prof. Blázquez es interesantísima desde cualquier punto de vista que quiera ser analizado, ya que si el cerebro pesa más o menos el 1,5% de nuestro peso total, consume sin embargo el 20% de la energía que somos capaces de producir. El futuro de moléculas agonistas y análogos de insulina ofrece un amplio campo de posibilidades de investigación y justamente por ello no puede todavía hablarse de una teoría holística sobre los problemas e investigaciones que hoy nos ha planteado Blázquez con la brillantez y calidad didáctica a la que nos tiene acostumbrados.

Se levanta la Sesión.

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 29 DE OCTUBRE DE 2013

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

CÉLULAS CROMAFINES: EL CEREBRO PERIFÉRICO
CHROMAFFIN CELLS: THE PERIPHERAL BRAIN

Por el Prof. ANTONIO GARCÍA GARCÍA

Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL
GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

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

Académico Correspondiente

CÉLULAS CROMAFINES: EL CEREBRO PERIFÉRICO

CHROMAFFIN CELLS: THE PERIPHERAL BRAIN

Por el Prof. ANTONIO GARCÍA GARCÍA

Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid

Resumen

Examinamos aquí los experimentos de nuestro laboratorio que condujeron a nuestra hipótesis de la triada funcional en las células cromafines de la médula de la glándula suprarrenal. Esta triada está formada por los canales de calcio activables por voltaje, el retículo endoplásmico y la mitocondria. La triada en cuestión regula con finura los transitorios de calcio citosólico que acontecen durante la activación de la célula cromafín; esta regulación incluye la entrada de calcio por sus canales y su posterior redistribución por las organelas citosólicas. En última instancia, la forma de esas señales de calcio va a condicionar la rapidez y amplitud de la liberación de catecolaminas a la circulación en situaciones de estrés. También comentamos las alteraciones que se producen en las últimas etapas de la excitosis y en la cinética del poro de fusión, en las células cromafines de un modelo de ratón transgénico de enfermedad de Alzheimer y otro de esclerosis lateral amiotrófica.

Estos experimentos de nuestro laboratorio, y el reciente hallazgo de células progenitoras en la médula adrenal bovina, que se diferencian a neuronas, han hecho de las células cromafines un accesible modelo de cerebro periférico, que ha resultado ser útil para la identificación de nuevas dianas para el desarrollo de nuevos medicamentos con potencial terapéutico en las enfermedades del sistema nervioso.

Abstract

We examine here some experiments from our laboratory leading to the hypothesis of the presence in adrenal chromaffin cells of a functional triad. This triad is formed by voltage-dependent calcium channels, the endoplasmic reticulum and mitochondria. The triad is involved in the fine tuning of the cytosolic calcium transients occurring during the activation of chromaffin cells; this regulation involves the entry of calcium through calcium channels and its later redistribution within organelles. Ultimately, the shaping of this calcium

signal will condition the rate and magnitude of the release of catecholamines occurring during stress.

We also deal here with the alterations produced in the last steps of exocytosis as well as in the kinetics of the fusion pore; we have performed these experiments in chromaffin cells of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease and in another of amyotrophic lateral sclerosis. This, together with the recent finding of the presence of progenitor cells in the bovine adrenal medulla, that are capable of differentiation into neurons, have made chromaffin cells to become a nice model of accessible peripheral brain. This model has been, and is being used to identify novel ligands for the development of new medicines with therapeutic potential in brain diseases.

INTRODUCCIÓN

El denso paquete de células cromafines que se alojan en la médula de la glándula suprarrenal, tiene como función primordial la adaptación del organismo a las distintas situaciones de estrés por las que pasa desde la vida fetal y perinatal (esencialmente la hipoxia), el desarrollo, la vida adulta y la vejez. Esta adaptación se inicia con la súbita descarga de noradrenalina y adrenalina en la circulación, dos catecolaminas que se sintetizan y almacenan en las células cromafines médulo-suprarrenales.

Las células cromafines remedan a las neuronas simpáticas no solo en su mismo origen en la cresta neural sino también en su función neurosecretora de catecolaminas. Es, precisamente, este estrecho parentesco entre ambos tipos celulares el que ha hecho que durante décadas se hayan utilizado las células cromafines como modelos para explorar los mecanismos que hoy constituyen los fundamentos de la neurotransmisión sináptica, tanto a nivel central como a nivel periférico. Estas células han sido, y continúan siendo, una ventana abierta al cerebro. De hecho, la mayoría de las proteínas que forman el complejo SNARE, de la maquinaria de la exocitosis, fueron caracterizadas inicialmente en las células cromafines por investigadores de la talla de Erwin Neher, inventor de las técnicas electrofisiológicas de "patch-clamp" y Premio Nobel de Medicina en 1991 y Thomas Südhof, Premio Nobel de Medicina en 2013. Otra ganadora del Nobel, Rita Levi-Montalcini también utilizó las células cromafines para estudios de plasticidad neuronal, como lo atestigua en una revisión publicada justo antes de morir (Bornstein y col., 2012).

La rápida liberación de las catecolaminas acontece mediante el mecanismo acoplamiento estímulo-secreción; este término fue acuñado por William Douglas como resultado de una serie de experimentos realizados en la adrenal perfundida de gato, en los que demostró que el catión calcio

(Ca²⁺) era necesario para que tuviera lugar la liberación por exocitosis de las catecolaminas, activada por la liberación de acetilcolina en la sinapsis nervio esplácnico-célula cromafín (Douglas, 1968). En las siguientes décadas se estudiarían en detalle, en distintos laboratorios incluido el nuestro, los múltiples y enrevesados mecanismos que intervienen en la regulación de las elevaciones transitorias de las concentraciones citosólicas del catión calcio ([Ca²⁺]_i) y, por ende, de los distintos patrones de la secreción exocitótica de las catecolaminas en las células cromafines de distintas especies de mamíferos, incluida la humana.

En este artículo analizaremos sucintamente los experimentos de nuestro laboratorio que condujeron a nuestra hipótesis de la triada funcional formada por los canales de calcio activables por el voltaje (CCAV), el retículo endoplásmico (RE) y la mitocondria (García y col., 2006; García y col., 2012; García-Sancho y col., 2012). Haremos también un apunte final sobre la utilidad de las células cromafines para el fino estudio de la cinética del poro de fusión que se forma en las etapas finales de la exocitosis, que hemos encontrado en modelos de ratones transgénicos de enfermedad de Alzheimer y de esclerosis lateral amiotrófica. Estos estudios podrían contribuir al esclarecimiento de la disfunción sináptica que acontece en estas enfermedades, y dan soporte a la idea de que las células cromafines periféricas constituyen una ventana abierta al cerebro y que, por ello, tildaremos de verdadero “cerebro periférico”.

ACOPLAMIENTO ESTÍMULO-SECRECIÓN

Hace unos años escribimos una revisión en la que analizamos la literatura científica que concernía a la regulación de la liberación de catecolaminas en las células cromafines de la médula suprarrenal (de Diego y col., 2008). Esta regulación es extremadamente compleja ya que implica la interacción coordinada de varios mecanismos en el cerebro, la médula espinal, las sinapsis colinérgicas formadas por las terminaciones del nervio esplácnico que inervan cada una de las células cromafines y, finalmente, por los receptores postsinápticos ubicados en la superficie de esas células.

Como respuesta a un conflicto que genera una situación de estrés, el eje simpático-suprarrenal descarga rápidas ráfagas de potenciales de acción que, vía nervio esplácnico, producen la liberación de acetilcolina en la sinapsis esplácnico-cromafín (Feldberg y col., 1934). La acetilcolina

estimula los receptores nicotínicos (Douglas y Rubin, 1961), produciendo la despolarización de la célula cromafín, la apertura de los CCAV, el aumento de la entrada de calcio (Douglas y Poisner, 1961) y la liberación de catecolaminas. Pero el perfil y la magnitud de esta respuesta secretora no depende únicamente de la entrada de Ca^{2+} por los CCAV sino también de su posterior secuestro y redistribución en varias organelas intracelulares, particularmente el RE y la mitocondria. Analizaremos seguidamente estas tres estructuras de la triada funcional.

CANALES DE CALCIO ACTIVABLES POR VOLTAJE

En los años 90 del pasado siglo incorporamos a nuestro laboratorio las técnicas de patch-clamp; la colaboración de su inventor, el profesor Erwin Neher, fue decisiva para su puesta en marcha y el adiestramiento en estas técnicas de jóvenes colaboradores. Estas técnicas nos permitieron la caracterización biofísica de los CCAV de la célula cromafín, es decir, sus cinéticas de activación, inactivación y reactivación, el rango de voltaje en el que se activaba cada canal y su sensibilidad a distintos fármacos y neurotoxinas. Otras poderosas herramientas que nos permitieron caracterizar los subtipos de CCAV fueron las neurotoxinas, aisladas en el laboratorio del profesor Baldomero Olivera, quien utilizaba como punto de partida los venenos de ciertos caracoles marinos, de los que se valen para inmovilizar a los peces que les sirven de alimento. La fructífera colaboración que establecimos con Baldomero nos permitió disponer de varias de esas toxinas que, por ejemplo, bloquean selectivamente los canales N (ω -conotoxina GVIA), los N y PQ (ω -conotoxina MVIIC) o los PQ (ω -agatoxina IVA).

En la década de los 90, nuestro laboratorio prestó gran atención a la caracterización de los distintos subtipos de canales de calcio presentes en la célula cromafín de varias especies de mamíferos incluida la humana. Curiosamente, en esta simple célula encontramos representados muchos de los subtipos de canales de calcio de alto umbral que por entonces se habían encontrado en las neuronas (Olivera y col., 1994; Catterall, 2011) a saber, canal L (α_{1D} , $\text{Ca}_v1.3$), canal N (α_{1B} , $\text{Ca}_v2.2$) y canal PQ (α_{1A} , $\text{Ca}_v2.1$). Encontramos también curiosas diferencias entre especies, en relación con la densidad de cada canal en sus respectivas células cromafines. Por ejemplo, la mitad de la corriente global de calcio en el gato, la rata y el ratón fluye por los canales L. Por el contrario, en las células cromafines bovinas y humanas son los canales PQ los que conducen el

50-60% de la corriente de calcio. Los canales N conducen el 45% de esa corriente en el gato, y el 30% en bovino, rata, ratón y humano. Los canales R se han descrito solo en ratón y parecen estar presentes solo en ciertas condiciones experimentales (García y col., 2006).

Ante esta heterogeneidad de los CCAV cabe preguntarse por el papel de cada uno de ellos para controlar el acceso del Ca^{2+} a la maquinaria secretora y, por ende, a la regulación de la liberación de catecolaminas como respuesta a un estímulo despolarizante. En las cinco especies de mamíferos que hemos estudiado, el canal L desempeña un papel protagonista en el disparo de la exocitosis. Ello es particularmente relevante en el gato (Lopez y col., 1994a), en la rata (Miranda-Ferreira y col., 2008; Fernandez-Morales y col., 2009) y en el ratón (Aldea y col., 2002). Sin embargo, aunque los canales L participen en el control de la exocitosis, los PQ desempeñan un papel más predominante en las células cromafines bovinas (Lopez y col., 1994b) y humanas (Gandia y col., 1998).

En cuanto a los canales de bajo umbral de tipo T cabe reseñar que se expresan preferentemente en las edades tempranas de la vida, particularmente en el embrión y el neonato. Para algunos autores, el Ca^{2+} que entra por estos canales no sería capaz de activar la exocitosis en las células cromafines del embrión de rata (Bournaud y col., 2001). Para otros, sin embargo, ese calcio de “bajo umbral” sería esencial para disparar la liberación de catecolaminas que se produce durante la hipoxia en rodajas de adrenales de rata neonata (Levitsky y Lopez-Barneo, 2009).

RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

El retículo endoplásmico (RE) desempeña un relevante papel en la regulación de la distribución intracelular del Ca^{2+} que entra en la célula por los CCAV, o por otros canales de la membrana plasmática. La captación de Ca^{2+} se lleva a cabo por la ATPasa del retículo sarcoendoplásmico (SERCA). A su vez, el Ca^{2+} almacenado en el RE se libera al citosol a través de dos canales, el receptor de inositol trifosfato (IP_3R) y el receptor de rianodina (RyR). El primero se activa por la histamina y otros muchos agonistas de receptores plasmalemales y el segundo por la elevación de la concentración citosólica de Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_c$), por la cafeína y la rianodina (Berridge, 1995).

El papel del RE en la regulación de los transientes de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ se ha estudiado concienzudamente en células cromafines (García y col., 2012).

Nuestro laboratorio abordó este tema transfectando las células cromafines bovinas con un plásmido incorporado a un virus, que dirigía la fotoproteína ecuorina específicamente al RE (Alonso y col., 1998). Estos experimentos, que hicimos en colaboración con el grupo del profesor Javier García Sancho, de la Universidad de Valladolid, permitieron por vez primera la exploración directa de los cambios que se producen en la concentración de Ca^{2+} en el RE ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{RE}}$), en células cromafines estimuladas con histamina (vía IP_3R) o cafeína (vía RyR). Con esta resolutive técnica pudimos demostrar la presencia de un mecanismo de liberación de Ca^{2+} del RE, por el propio Ca^{2+} , mediante la estimulación de las células cromafines con concentraciones despolarizantes de potasio (K^+) o con breves estímulos eléctricos (Alonso y col., 1999; Villalobos y col., 2002). También demostramos que el Ca^{2+} del RE servía para regular la liberación exocitótica de catecolaminas, que podría aumentarse o disminuirse según el nivel de relleno del depósito reticular de Ca^{2+} (Lara y col., 1997; Cuchillo-Ibáñez y col., 2002).

MITOCONDRIAS

Las mitocondrias son capaces de acumular en su matriz vastas cantidades de Ca^{2+} . Cuando este catión se eleva en el citosol, el uniportador mitocondrial capta Ca^{2+} valiéndose de la fuerza que le proporciona el enorme gradiente eléctrico de su membrana (Reynafarje y Lehninger, 1977). La mitocondria no es un depósito de Ca^{2+} , aunque requiera Ca^{2+} para acoplar la síntesis de ATP a la actividad celular; por ello, el Ca^{2+} que capta la mitocondria lo devuelve pronto al citosol valiéndose del intercambiador sodio-calcio (mNCX); se establece así un ciclo de Ca^{2+} mitocondrial, que está acoplado a la entrada de Ca^{2+} en la célula y a su salida posterior de la misma (Carafoli, 1979).

El grupo de Bertil Hille estudió con detalle la intervención de las mitocondrias en el aclaramiento de los transitorios de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ en células cromafines de rata. Sin embargo, para monitorizar los cambios en las concentraciones de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial ($[\text{Ca}^{2+}]_m$) se valieron de sondas fluorescentes que se saturaban a concentraciones bajas del catión; de ahí que concluyeran que la mitocondria solo podía incrementar su $[\text{Ca}^{2+}]_m$ en el rango bajo micromolar (Park y col., 1996; Babcock y col., 1997). Nosotros demostramos que en la célula cromafín bovina, sus mitocondrias podían captar grandes cantidades de Ca^{2+} , particularmen-

te aquellas que se ubicaban cerca del plasmalemma y de los CCAV. Así, valiéndonos de ecurinas con distintas afinidades por el Ca^{2+} , pudimos demostrar que tras la estimulación de las células cromafines con acetilcolina, la $[\text{Ca}^{2+}]_m$ alcanzaba valores en el rango casi milimolar, mil veces más elevadas que las conseguidas por el grupo de Bertil Hille con sondas fluorescentes para Ca^{2+} (Montero y col., 2000; Villalobos y col., 2002).

Esta ávida captación de Ca^{2+} por la mitocondria tiene marcadas consecuencias funcionales; y no solo para perfilar la dinámica del transitorio de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ durante la activación celular, sino también para modular la cinética y magnitud de la respuesta secretora de adrenalina y noradrenalina. Así, en su día demostramos que los protonóforos FCCP y CCCP, que disipan el gradiente de protones de la mitocondria y, por ende, bloquean la captación mitocondrial de Ca^{2+} , aumentan drásticamente la liberación de catecolaminas en células cromafines estimuladas con acetilcolina, cafeína o K^+ (Montero y col., 2000; Cuchillo-Ibáñez y col., 2002; Cuchillo-Ibáñez y col., 2004). Más recientemente hemos demostrado que el Ru360, un bloqueante del uniportador mitocondrial, también potencia la liberación de catecolaminas producida por la acetilcolina (Caricati-Neto y col., 2013).

EL CONCEPTO DE LA TRIADA FUNCIONAL

Los experimentos que hemos descrito nos condujeron a formular el concepto de triada funcional para explicar la regulación de las señales de Ca^{2+} y de exocitosis en la célula cromafín. Estas triadas incluyen los CCAV de alto umbral, el uniportador mitocondrial de Ca^{2+} y el receptor de rianodina del retículo endoplásmico. Durante la estimulación de la célula cromafín por el neurotransmisor fisiológico acetilcolina, y por otros secretagogos, se producen microdominios de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ muy altos, del orden de 50 μM , en zonas adyacentes a la membrana plasmática.

Sobre la base de los resultados parciales de los experimentos descritos, desarrollamos el concepto de triadas funcionales que formarían microdominios en las zonas activas de secreción en áreas adyacentes a la membrana plasmática. Formadas por los CCAV de alto umbral, las mitocondrias y el retículo endoplásmico, estas triadas darían forma a los transitorios de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ que determinarían la velocidad y magnitud de la secreción de catecolaminas desde las células cromafines al territorio sanguíneo, como respuesta a una situación de estrés.

En condiciones de reposo, la $[Ca^{2+}]_c$ es solo $0.1 \mu M$. Cuando se estimulan las células cromafines, esta concentración podría elevarse hasta $50 \mu M$ en los microdominios de las triadas funcionales, cerca de las vesículas cromafines que se encuentran atracadas en el plasmalema. Los CCAV actuarían como generadores iniciales de la señal transitoria de Ca^{2+} ; los receptores de rianodina, localizados en sitios estratégicos, se comportarían como amplificadores de esa señal; y las mitocondrias actuarían a modo de muro de contención que captarían, momentáneamente, grandes cantidades de Ca^{2+} y evitarían la propagación de esa señal transitoria al resto del citosol, donde se requieren esas elevadas concentraciones del catión. Además, el Ca^{2+} captado por las mitocondrias estimularía la respiración y la producción de ATP; de esta manera, se suplirían las necesidades energéticas durante la elevada actividad excitotónica de la célula cromafín. La estimulación de la respiración continuaría tras el cese del estímulo, hasta que el Ca^{2+} captado por la mitocondria vuelva de nuevo al citosol vía mNCX.

Con el uso de ecuorinas también identificamos una subpoblación de mitocondrias que captaban menos Ca^{2+} y que podrían intervenir en el mantenimiento de las moderadas $[Ca^{2+}]_c$ en zonas profundas del citosol, que se requieren para el transporte de vesículas secretoras desde el depósito de reserva hasta las zonas subplasmalemales de exocitosis. Con estos datos podríamos, pues, concluir: (1) que los microdominios de $[Ca^{2+}]_c$ muy elevados, en la zona de las triadas, sirven para disparar con rapidez la exocitosis; y (2) que las elevaciones más moderadas de $[Ca^{2+}]_c$ que acontecen en zonas más alejadas del subplasmalema, aseguran la reposición de nuevas vesículas secretoras en dichas triadas funcionales. Esta hipótesis la explicamos con más detalle en tres revisiones publicadas en revistas de fisiología (García y col., 2006; García y col., 2012; García-Sancho y col., 2012).

LA CÉLULA CROMAFÍN COMO MODELO PERIFÉRICO DE LAS ALTERACIONES SINÁPTICAS QUE ACONTECEN EN EL CEREBRO DE PACIENTES CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Como en la periférica célula cromafín, la liberación de neurotransmisores en sinapsis centrales se produce por la entrada de Ca^{2+} por los CCAV de alto umbral y el disparo de la exocitosis. De hecho, el sensor de Ca^{2+} que dispara la exocitosis, la proteína vesicular sinaptotagmina, es imprescindible

ble para que se produzca la liberación de catecolaminas en la adrenal y de neurotransmisores en el SNC; su ablación en el ratón es incompatible con la vida posnatal (Schonn y col., 2008; Segovia y col., 2010).

En este contexto pensamos que la célula cromafín podría servir como modelo para el análisis fino de la cinética de las últimas etapas de la exocitosis, con la monitorización de la formación, apertura y expansión del poro de fusión y la liberación posterior de catecolaminas con un electrodo de carbono y la técnica de amperometría (Wightman y col., 1991). Esta técnica no puede utilizarse en las pequeñas sinapsis del cerebro; de ahí la conveniencia de utilizar las células cromafines.

En un estudio reciente estudiamos la cinética del poro de fusión en ratones C57 controles y en los transgénicos que expresaban dos mutaciones en dos proteínas, características de la enfermedad de Alzheimer a saber, la variante de presenilina 1 A246E, y la llamada mutación sueca de la proteína precursora del amiloide beta, la APP. Este ratón transgénico APP/PS1 está considerado como un buen modelo de Alzheimer porque presenta en su cerebro placas de amiloide beta y alteraciones sinápticas en el hipocampo.

En el análisis cinético de la exocitosis encontramos que con respecto al ratón C57 control, el ratón APP/PS1 presentaba las siguientes diferencias en el poro de fusión: (1) $t_{1/2}$ un 45% menor; (2) tamaño cuántico un 60% más pequeño; (3) velocidad de caída de la espiga amperométrica un 50% mayor. Ello sugiere una menor liberación de catecolaminas pero a una velocidad mayor. Puesto que no encontramos placas de amiloide beta en la médula adrenal del ratón APP/PS1, que si abundaban en su cerebro, concluimos que estos cambios cinéticos en la célula cromafín podrían reflejar alteraciones sinápticas cerebrales que ocurren en el Alzheimer, y que no dependen del péptido amiloide beta (de Diego y col., 2012).

En la actualidad estamos haciendo un estudio similar en un modelo de ratón transgénico de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que expresa la mutación SOD1/G93A, encontrada en pacientes con ELA familiar. Al contrario que en el ratón modelo de Alzheimer, en el ELA encontramos un contenido vesicular cuántico mayor, pero una velocidad de liberación de las catecolaminas considerablemente menor. Ello, junto con alteraciones en la excitabilidad de la membrana, de las corrientes iónicas y las señales de Ca^{2+} , permiten predecir que en la fisiopatología de la ELA podría darse un déficit sináptico que, probablemente, no solo afectaría a las motoneuronas sino también a otras estirpes neuronales. Estos datos, que han sido comunicados en congresos, están pendientes de publicarse.

CONCLUSIÓN: CÉLULAS CROMAFINES, EL CEREBRO PERIFÉRICO

En este artículo solo hemos presentado el área relacionada con la regulación de las señales de Ca^{2+} que conducen al disparo de la exocitosis en las células cromafines de la glándula suprarrenal de varias especies de mamíferos. También hemos analizado los experimentos de nuestro laboratorio que condujeron a la formulación del concepto de triadas funcionales. Finalmente, hemos hecho un apunte sobre la utilidad del modelo de exocitosis de las células cromafines, para conocer las delicadas alteraciones que se producen en la neurotransmisión sináptica a nivel cerebral, en algunas enfermedades neurodegenerativas.

Recientemente se han logrado cultivar las células precursoras adultas de las células cromafines de médula adrenal bovina; estas células troncales no se fijan a su substrato y producen estructuras tridimensionales a modo de neuroesferas. Estas células troncales adultas pueden cultivarse en monocapas en ausencia de suero y con el complemento del factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF). Al retirar este factor del medio de cultivo, se produce la diferenciación de estas células en dos días, una situación parecida a la de las neuronas (Bornstein y col., 2012). Estos elegantes experimentos constituyen un apoyo adicional a la idea de que las células cromafines son un verdadero “cerebro periférico” que han permitido el estudio de los mecanismos básicos que subyacen en la neurotransmisión y la plasticidad sináptica en el sistema nervioso central. Desde la óptica farmacológica, cabe destacar que las células cromafines son modelos excelentes para el desarrollo de nuevos fármacos con dianas en la maquinaria de la exocitosis, los fenómenos de plasticidad sináptica y los factores neurotróficos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDEA, M., JUN, K., SHIN, H.S., ANDRES-MATEOS, E., SOLIS-GARRIDO, L.M., MONTIEL, C., GARCIA, A.G. & ALBILLOS, A. (2002). A perforated patch-clamp study of calcium currents and exocytosis in chromaffin cells of wild-type and alpha(1A) knockout mice. *J Neurochem*, **81**, 911-21.
- ALONSO, M.T., BARRERO, M.J., CARNICERO, E., MONTERO, M., GARCIA-SANCHO, J. & ALVAREZ, J. (1998). Functional measurements of Ca^{2+} in the endoplasmic reticulum using a herpes virus to deliver targeted aequorin. *Cell Calcium*, **24**, 87-96.
- ALONSO, M.T., BARRERO, M.J., MICHELENA, P., CARNICERO, E., CUCHILLO, I., GARCIA, A.G., GARCIA-SANCHO, J., MONTERO, M. & ALVAREZ, J. (1999). Ca^{2+} -induced Ca^{2+}

- release in chromaffin cells seen from inside the ER with targeted aequorin. *J Cell Biol*, **144**, 241-54.
- BABCOCK, D.F., HERRINGTON, J., GOODWIN, P.C., PARK, Y.B. & HILLE, B. (1997). Mitochondrial participation in the intracellular Ca^{2+} network. *J Cell Biol*, **136**, 833-44.
- BERRIDGE, M.J. (1995). Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Ann N Y Acad Sci*, **766**, 31-43.
- BORNSTEIN, S.R., EHRHART-BORNSTEIN, M., ANDROUTSELLIS-THEOTOKIS, A., EISENHOFER, G., VUKICEVIC, V., LICINIO, J., WONG, M.L., CALISSANO, P., NISTICO, G., PREZIOSI, P. & LEVI-MONTALCINI, R. (2012). Chromaffin cells: the peripheral brain. *Mol Psychiatry*, **17**, 354-8.
- BOURNAUD, R., HIDALGO, J., YU, H., JAIMOVICH, E. & SHIMAHARA, T. (2001). Low threshold T-type calcium current in rat embryonic chromaffin cells. *J Physiol*, **537**, 35-44.
- CARAFOLI, E. (1979). The calcium cycle of mitochondria. *FEBS Lett*, **104**, 1-5.
- CARICATI-NETO, A., PADIN, F., SILVA-JR, E.D., FERNANDEZ-MORALES, J.C., DE DIEGO, A.M., JURKIEWICZ, A. & GARCIA, A.G. (2013). Novel features on the regulation by mitochondria of calcium and secretion transients in chromaffin cells challenged with acetylcholine at 37 °C. *Physiological Reports* (en prensa).
- CATTERALL, W.A. (2011). Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, **3**, a003947.
- CUCHILLO-IBÁÑEZ, I., ALBILLOS, A., ALDEA, M., ARROYO, G., FUENTEALBA, J. & GARCÍA, A.G. (2002). Calcium entry, calcium redistribution, and exocytosis. *Ann N Y Acad Sci*, **971**, 108-16.
- CUCHILLO-IBÁÑEZ, I., LEJEN, T., ALBILLOS, A., ROSE, S.D., OLIVARES, R., VILLARROYA, M., GARCÍA, A.G. & TRIFARÓ, J.M. (2004). Mitochondrial calcium sequestration and protein kinase C cooperate in the regulation of cortical F-actin disassembly and secretion in bovine chromaffin cells. *J Physiol*, **560**, 63-76.
- DE DIEGO, A.M., GANDIA, L. & GARCIA, A.G. (2008). A physiological view of the central and peripheral mechanisms that regulate the release of catecholamines at the adrenal medulla. *Acta Physiol (Oxf)*, **192**, 287-301.
- DE DIEGO, A.M., LORRIO, S., CALVO-GALLARDO, E. & GARCIA, A.G. (2012). Smaller quantal size and faster kinetics of single exocytotic events in chromaffin cells from the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, **428**, 482-6.
- DOUGLAS, W.W. (1968). Stimulus-secretion coupling: the concept and clues from chromaffin and other cells. *Br J Pharmacol*, **34**, 453-74.
- DOUGLAS, W.W. & POISNER, A.M. (1961). Stimulation of uptake of calcium-45 in the adrenal gland by acetylcholine. *Nature*, **192**, 1299.
- DOUGLAS, W.W. & RUBIN, R.P. (1961). Mechanism of nicotinic action at the adrenal medulla: calcium as a link in stimulus-secretion coupling. *Nature*, **192**, 1087-9.
- FELDBERG, W., MINZ, B. & TSUDZIMURA, H. (1934). The mechanism of the nervous discharge of adrenaline. *J Physiol*, 286-304.
- FERNANDEZ-MORALES, J.C., CORTES-GIL, L., GARCIA, A.G. & DE DIEGO, A.M. (2009). Differences in the quantal release of catecholamines in chromaffin cells of rat embryos and their mothers. *Am J Physiol Cell Physiol*, **297**, C407-18.
- GANDIA, L., MAYORGAS, I., MICHELENA, P., CUCHILLO, I., DE PASCUAL, R., ABAD, F., NOVALBOS, J.M., LARRANAGA, E. & GARCIA, A.G. (1998). Human adrenal

- chromaffin cell calcium channels: drastic current facilitation in cell clusters, but not in isolated cells. *Pflugers Arch*, **436**, 696-704.
- GARCIA, A.G., GARCIA-DE-DIEGO, A.M., GANDIA, L., BORGES, R. & GARCIA-SANCHO, J. (2006). Calcium signaling and exocytosis in adrenal chromaffin cells. *Physiol Rev*, **86**, 1093-131.
- GARCIA, A.G., PADIN, F., FERNANDEZ-MORALES, J.C., MAROTO, M. & GARCIA-SANCHO, J. (2012). Cytosolic organelles shape calcium signals and exo-endocytotic responses of chromaffin cells. *Cell Calcium*, **51**, 309-20.
- GARCIA-SANCHO, J., DE DIEGO, A.M. & GARCIA, A.G. (2012). Mitochondria and chromaffin cell function. *Pflugers Arch*, **464**, 33-41.
- LARA, B., LOPEZ, M.G., VILLARROYA, M., GANDIA, L., CLEEMAN, L., MORAD, M. & GARCIA, A.G. (1997). A caffeine-sensitive Ca^{2+} store modulates K^{+} -evoked secretion in chromaffin cells. *Am J Physiol*, **272**, C1211-21.
- LEVITSKY, K.L. & LOPEZ-BARNEO, J. (2009). Developmental change of T-type Ca^{2+} channel expression and its role in rat chromaffin cell responsiveness to acute hypoxia. *J Physiol*, **587**, 1917-29.
- LOPEZ, M.G., ALBILLOS, A., DE LA FUENTE, M.T., BORGES, R., GANDIA, L., CARBONE, E., GARCIA, A.G. & ARTALEJO, A.R. (1994a). Localized L-type calcium channels control exocytosis in cat chromaffin cells. *Pflugers Arch*, **427**, 348-54.
- LOPEZ, M.G., VILLARROYA, M., LARA, B., MARTINEZ SIERRA, R., ALBILLOS, A., GARCIA, A.G. & GANDIA, L. (1994b). Q- and L-type Ca^{2+} channels dominate the control of secretion in bovine chromaffin cells. *FEBS Lett*, **349**, 331-7.
- MIRANDA-FERREIRA, R., DE PASCUAL, R., DE DIEGO, A.M., CARICATI-NETO, A., GANDIA, L., JURKIEWICZ, A. & GARCIA, A.G. (2008). Single-vesicle catecholamine release has greater quantal content and faster kinetics in chromaffin cells from hypertensive, as compared with normotensive, rats. *J Pharmacol Exp Ther*, **324**, 685-93.
- MONTERO, M., ALONSO, M.T., CARNICERO, E., CUCHILLO-IBANEZ, I., ALBILLOS, A., GARCIA, A.G., GARCIA-SANCHO, J. & ALVAREZ, J. (2000). Chromaffin-cell stimulation triggers fast millimolar mitochondrial Ca^{2+} transients that modulate secretion. *Nat Cell Biol*, **2**, 57-61.
- OLIVERA, B.M., MILJANICH, G.P., RAMACHANDRAN, J. & ADAMS, M.E. (1994). Calcium channel diversity and neurotransmitter release: the omega-conotoxins and omega-agatoxins. *Annu Rev Biochem*, **63**, 823-67.
- PARK, Y.B., HERRINGTON, J., BABCOCK, D.F. & HILLE, B. (1996). Ca^{2+} clearance mechanisms in isolated rat adrenal chromaffin cells. *J Physiol*, **492** (Pt 2), 329-46.
- REYNAFARJE, B. & LEHNINGER, A.L. (1977). Electric charge stoichiometry of calcium translocation in mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*, **77**, 1273-9.
- SCHONN, J.S., MAXIMOV, A., LAO, Y., SUDHOF, T.C. & SORENSEN, J.B. (2008). Synaptotagmin-1 and -7 are functionally overlapping Ca^{2+} sensors for exocytosis in adrenal chromaffin cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **105**, 3998-4003.
- SEGOVIA, M., ALES, E., MONTES, M.A., BONIFAS, I., JEMAL, I., LINDAU, M., MAXIMOV, A., SUDHOF, T.C. & ALVAREZ DE TOLEDO, G. (2010). Push-and-pull regulation of the fusion pore by synaptotagmin-7. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107**, 19032-7.

- VILLALOBOS, C., NUNEZ, L., MONTERO, M., GARCIA, A.G., ALONSO, M.T., CHAMERO, P., ALVAREZ, J. & GARCIA-SANCHO, J. (2002). Redistribution of Ca^{2+} among cytosol and organella during stimulation of bovine chromaffin cells. *Faseb J*, **16**, 343-53.
- WIGHTMAN, R.M., JANKOWSKI, J.A., KENNEDY, R.T., KAWAGOE, K.T., SCHROEDER, T.J., LESZCZYSZYN, D.J., NEAR, J.A., DILIBERTO, E.J., JR. & VIVEROS, O.H. (1991). Temporally resolved catecholamine spikes correspond to single vesicle release from individual chromaffin cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **88**, 10754-8.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

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

Académico Correspondiente

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias de reciente descripción cuyo origen se estima procedente de las células pluripotenciales mesenquimales. Aunque poco comunes, las actuales técnicas diagnósticas permiten su hallazgo cada vez con más frecuencia. Tanto su presentación clínica como su comportamiento histológico son muy variables. La principal arma terapéutica frente a estos tumores es la cirugía, aunque algunos fármacos, como el imatinib, han demostrado eficacia en casos avanzados. Presentamos nuestra experiencia en la cirugía de estos tumores, con diferentes abordajes quirúrgicos en función de las características del paciente y del tumor.

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are recently described neoplasms that are supposed to proceed from pluripotent mesenchymal cells. Although not very common, this kind of tumor has been increasingly diagnosed, due to powerful diagnostic image tests. Both clinical presentation and pathology may vary greatly. First therapeutic option against GIST is surgery, although some drugs, especially imatinib, have revolutionized medical therapy in advanced stage disease. We present our experience in surgical management of GIST, showing different surgical strategies depending on patient and tumor characteristics.

DEFINICIÓN, CONCEPTO Y ORIGEN CELULAR

¿Qué es un GIST?

El acrónimo inglés GIST corresponde a *gastrointestinal stromal tumor*, es decir, tumor del estroma gastrointestinal o tumor estromal gastrointestinal¹.

El Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina carece de una definición concreta de esta variedad de neoplasia. No obstante, en él podemos encontrar las definiciones de los siguientes términos²:

- **Tumor** (neoplasia o neoformación): proliferación autónoma e independiente de las células de un tejido como consecuencia de una alteración significativa en su morfología, estructura y funcionamiento.

- **Estroma**: trama de tejido conjuntivo laxo o denso que actúa como soporte del parénquima. En algunos órganos se organiza en septos y trabéculas que se unen a la cápsula y al hilio de los mismos, dividiendo el parénquima en lóbulos y lobulillos. A través del estroma, los vasos sanguíneos y linfáticos y las fibras nerviosas alcanzan el parénquima. Sinónimo: tejido intersticial. Aunque la Real Academia Española admite su uso únicamente con género femenino, éste es muy raro en medicina, donde se utiliza con género masculino.

- **Gastrointestinal**: del estómago y de los intestinos, o relacionado con ellos. Sinónimos: enterogástrico, gastroentérico.

Desde un punto de vista genérico y amplio, y de acuerdo con los términos anteriormente descritos, podríamos definir a los GIST como aquellas neoplasias que derivan de las células mesenquimales localizadas en el tejido intersticial del tubo digestivo; previamente, estos tumores eran clasificados como neoplasias de músculo liso (leiomiomas, leiomiomas, leiomioblastomas, etc.) o de la vaina neural. Aunque el término *gastrointestinal*, como hemos visto, hace referencia al estómago y los intestinos, se mantiene su utilización también para los tumores estromales del esófago, que son habitualmente denominados “GIST esofágicos” e, incluso, para los raros casos de origen extradigestivo.

Desde la introducción del término “GIST” en el año 1983 por parte de Mazur y Clark¹, se generalizó su empleo para definir todo tipo de tumores mesenquimales digestivos, basándose únicamente en los hallazgos morfológicos anatomopatológicos, pero sin tener en cuenta su origen celular. Quince años más tarde, en 1998, se identificó a las células de Cajal (o a sus precursores pluripotenciales) como el origen de estas neoplasias³; en ese mismo año, se describieron las bases moleculares de su transformación en células tumorales⁴, lo que nos ha permitido empezar a comprender verdaderamente la biología de estos tumores, y el diagnóstico, tratamiento y pronóstico son desde entonces mucho más estrictos y precisos. De hecho, en la última década los GIST han pasado de ser una entidad oscura y mal definida, de comportamiento clínico impredecible

y resistente al tratamiento médico, a ser una enfermedad bien caracterizada y que es un modelo para la terapia molecular dirigida.

Podemos definir entonces a los GIST como los tumores malignos del tubo digestivo derivados de la transformación neoplásica de las células madre pluripotenciales mesenquimales, de las que proceden las células de Cajal.

¿Qué son las células de Cajal?

En 1911, Don Santiago Ramón y Cajal describió la presencia de una red celular en la pared del tubo digestivo, formada por células estrelladas con largos procesos ramificados⁵. Cajal pensó que eran un tipo especial de neuronas primitivas, las neuronas intersticiales, y llamó la atención sobre su aspecto de componentes accesorios, aparentemente sujetos a regulación por parte de neuronas principales, e intuyó que podrían desempeñar cierto papel en la modificación de las contracciones del músculo liso. Hoy en día, en honor a su precisa descripción, estas células son conocidas como células intersticiales de Cajal, o, simplemente, células de Cajal.

El microscopio electrónico ha permitido estudiar la ultraestructura de estas células y sus relaciones con las células musculares lisas y neuronas con mayor detalle^{6,7,8,9,10}. Actualmente sabemos que las células de Cajal, procedentes de la diferenciación de células madre pluripotenciales mesenquimales³, forman una compleja red celular a lo largo de la pared del tubo digestivo, que sirve como marcapasos para producir contracciones peristálticas del músculo liso; sin embargo, no todas ellas muestran relación con las fibras musculares lisas, y su función aún no ha sido totalmente aclarada. El descubrimiento de que las células de Cajal expresan el protooncogén *c-kit*, y que el producto de este gen es el receptor de la tirosina-cinasa llamado Kit (o CD117) ha abierto nuevas vías en el estudio de estas células; la administración de anticuerpos anti-Kit en animales de experimentación produce una dilatación anormal del tracto gastrointestinal y anomalías en su contractilidad^{11,12}.

Las células intersticiales de Cajal forman una red tridimensional que se distribuye entre las capas musculares del tubo digestivo y dentro de ellas. Son células con actividad eléctrica, que producen ondas lentas que sirven de marcapasos para las contracciones del estómago y de los intestinos delgado y grueso; se han identificado diferentes subpoblaciones de

células de Cajal, que podrían desempeñar diferentes papeles en el control de la motilidad gastrointestinal¹³. El hecho de que estas células sólo estén presentes en el tubo digestivo y de que presenten características funcionales diferentes de las neuronas y de las células musculares lisas sugiere que podrían ser un blanco ideal para el tratamiento farmacológico de los trastornos de la motilidad gastrointestinal¹⁴.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los GIST son tumores bastante raros: representan entre el 1% y el 2% de todos los tumores gastrointestinales, y menos del 1% de todos los tumores malignos del tubo digestivo; sólo un 1% a un 3% de todos los tumores gástricos son GIST, o un 20% de los de intestino delgado, o menos del 1% de los del colon y recto¹⁵. No obstante, son los tumores de origen mesenquimal más frecuentes del tubo digestivo.

Su incidencia aproximada es de 3.300 a 6.000 nuevos casos al año en Estados Unidos¹⁶; en España se publicó un estudio en el año 2007, con una incidencia de aproximadamente 1 caso por cada 100.000 habitantes y año en Gerona¹⁷. Otros trabajos publicados en diferentes países de occidente estiman una incidencia de entre 0,7 y 2 casos por cada 100.000 habitantes y año^{18,19,20,21,22}. La mayoría de los estudios publicados aportan datos sobre la incidencia en personas de raza caucásica y en países industrializados, y se desconoce la incidencia en otras razas y países. En cualquier caso, los datos históricos relativos a la incidencia real de esta patología no son fiables²³, pues no se la reconoció como una entidad propia hasta finales de los años 90.

Suelen aparecer, típicamente, en adultos de edad media o avanzada; la mediana de edad de los pacientes con GIST de todas las localizaciones posibles está entre 59 y 64 años, y el pico de máxima incidencia entre los 60 y 70 años. Son poco comunes en personas de menos de 40 años, extremadamente raros en menores de 30 años y excepcionales en niños²⁴.

Cuando aparecen en edad pediátrica, lo que sucede en menos del 1% de los casos, suelen asentar en el estómago en un 90% de las ocasiones, y un 75% de ellos pertenece a la variedad epitelioide; con frecuencia son multifocales, y pueden metastatizar por vía linfática. Son más frecuentes en niñas que en niños, con una proporción 2:1. La mayoría de estos GIST, aproximadamente un 85% a 90%, no presenta mutaciones en los genes KIT o PDGFRA, como veremos más adelante en la etiopatogenia,

y tanto su comportamiento biológico como la respuesta al tratamiento farmacológico resultan menos predecibles que en los adultos.

En adultos son más frecuentes en hombres que en mujeres, con una proporción de 4,3 hombres por cada mujer en los de localización esofágica, 2,8 en los de situación rectal, 1,9 en los emplazados en el colon y 1,5 en los ubicados en el intestino delgado. Globalmente, un 54% de los GIST afectan a hombres, y un 46% a mujeres²⁴.

La mayoría de los GIST son esporádicos; los casos hereditarios asociados a mutaciones germinales son poco comunes. Con cierta frecuencia (hasta un 13%) pueden aparecer, de forma sincrónica o metacrónica, en pacientes con otras neoplasias malignas, especialmente carcinomas de recto o estómago²⁵.

El aumento de casos diagnosticados en los últimos años, que podría sugerir un incremento en su incidencia, parece deberse más bien a los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen e histológicas²⁴. Hasta un tercio de los GIST se diagnostican como hallazgo incidental de pruebas de imagen o intervenciones quirúrgicas realizadas por otros motivos. GIST de tan sólo unos pocos milímetros de diámetro y con mutaciones en los genes KIT o PDGFRA son frecuentes en la población adulta, especialmente en la unión esofagogástrica y en el estómago proximal. En un estudio realizado en Alemania en una serie de autopsias consecutivas, el 22,5% de los fallecidos de más de 50 años de edad presentaba pequeños GIST de 1 a 10 mm de diámetro²⁶; este hallazgo sugiere que, a pesar de la presencia de mutaciones en los genes KIT o PDGFRA, no todos los GIST progresan con rapidez a formas macroscópicamente grandes, o que es necesario algún tipo de estímulo desencadenante, desconocido hasta el momento, para que esto suceda.

Neurofibromatosis y GIST

Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de carácter hereditario, muestran una gran predisposición a desarrollar GIST, que en estos casos son más frecuentes que los propios neurofibromas digestivos. Suelen aparecer en edades más tempranas que los casos esporádicos, y frecuentemente se localizan en el duodeno o en otros tramos del intestino delgado, siendo poco común su aparición en el estómago. Muchas veces son múltiples y se asocian a hiperplasia de las células de Cajal. No presentan mutaciones en los genes KIT ni PDGFRA (GIST

“salvaje” o *wild-type*¹), y suelen tener un comportamiento histológico poco agresivo.

Tríada de Carney y síndrome de Carney-Stratakis

La tríada de Carney, descrita por este autor en 1977, es un trastorno no hereditario, poco frecuente, que cursa con GIST gástrico epitelióide, condroma pulmonar y paraganglioma extraadrenal funcionante²⁷. Afecta sobre todo a mujeres jóvenes, con una edad media de 20 años. El tumor gástrico a veces es multifocal. Frecuentemente se diagnostican formas incompletas en las que sólo aparecen el GIST gástrico y el condroma pulmonar. La supervivencia de estos pacientes suele ser larga, incluso cuando el GIST produce metástasis a distancia o recidivas locales. En estos casos, el tumor estromal no presenta mutaciones asociadas (*wild-type*), y es resistente al tratamiento con imatinib²⁸.

El síndrome de Carney-Stratakis consiste en la asociación de múltiples GIST gástricos y paragangliomas multifocales²⁹; afecta fundamentalmente a personas jóvenes, con una edad media de unos 20 a 25 años. Es un cuadro extraordinariamente infrecuente, de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, que se ha descrito, hasta la fecha, en tan sólo unas 20 familias.

En los pacientes de estos dos infrecuentes cuadros se han descrito diversas mutaciones en los genes que codifican las diferentes subunidades de la succinato deshidrogenasa³⁰ (SDHB, localizada en el cromosoma 1p36.1-p35, SDHC en el cromosoma 1q23.3 y SDHD en el cromosoma 11q23), que podrían tener relación directa con la aparición de GIST.

ETIOPATOGENIA

No se conocen los factores etiológicos que determinan la aparición de tumores estromales gastrointestinales.

¹ Salvaje o *wild-type* es el término que se utiliza para referirse a la forma típica de un gen en la naturaleza (en estado salvaje), es decir, sin mutaciones detectables. Como referirse a un GIST “salvaje para KIT y salvaje para PDGFRA” resultaría engorroso, se suele abreviar a la forma “GIST salvaje”, que quiere decir que no se han detectado mutaciones ni en el gen KIT ni en el gen PDGFRA, que juegan un papel esencial en la patología de la mayoría de los GIST.

Existen dos mutaciones, mutuamente excluyentes, que se asocian con frecuencia al desarrollo de los GIST. Aproximadamente un 85% de los GIST tienen una mutación del gen KIT, situado en el cromosoma 4q11-q12. Un 5% a un 8% de los GIST, y un 40% de los que no muestran mutación en el gen KIT, tienen mutaciones en el gen PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor alpha*), situado en el cromosoma 4q12.

El gen **KIT** codifica una proteína que recibe los nombres de receptor del factor de crecimiento de células madre y mastocitos o SCFR (*stem cell factor receptor*), receptor tirosina-cinasa Kit, protooncogén *c-kit*, o CD117. Esta proteína actúa como un receptor de superficie celular para otra proteína, la citocina KITLG/SCF (*stem cell factor*), y juega un papel esencial en la regulación de la supervivencia y proliferación celulares, en la hematopoyesis, en el mantenimiento de las células madre, en la gametogénesis, en el desarrollo, migración y función de los mastocitos y en la melanogénesis³¹; en respuesta al acoplamiento de KITLG/SCF a dos moléculas de CD117, se produce la dimerización de CD117, que se autofosforila y desencadena la puesta en marcha de varias vías de señalización intracelulares³². La mutación del gen KIT puede producir la pérdida de CD117, su sobreexpresión o la producción de un receptor CD117 anómalo y permanentemente activado. Estas circunstancias se asocian a enfermedades como mastocitosis, leucemia mieloide aguda, albinismo parcial, tumores germinales y GIST. La mutación de CD117 asociada a los tumores estromales gastrointestinales fue descrita en 1998 por el grupo de Hirota⁴.

El gen **PDGFRA** es el responsable de la codificación del receptor de tipo alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que recibe también el nombre de CD140a. Esta proteína es también un receptor tirosina-cinasa de la membrana celular, igual que CD117, y tiene como función la estimulación de la mitosis de células de origen mesenquimal; su papel en circunstancias normales está relacionado con el desarrollo embrionario de los órganos, la angiogénesis, la supervivencia, crecimiento y migración celulares, la activación plaquetaria y la cicatrización de las heridas. PDGFRA puede unirse al factor de crecimiento derivado de plaquetas tipo alfa, beta o C (PDGFA, PDGFB y PDGFC, respectivamente), formando un homodímero o un heterodímero³³. La activación de PDGFRA desencadena la puesta en funcionamiento de varias rutas de señalización intracelular. La mutación en el gen PDGFRA produce un receptor anómalo y permanentemente activado, que se asocia a enfermedades como el síndrome hipereosinofílico idiopático, GIST y otros

tumores malignos³⁴. En el año 2003 se describió la mutación de PDGFRA asociada a los tumores estromales gastrointestinales³⁵; los GIST secundarios a la mutación de PDGFRA suelen asentar en el estómago, tienen patrón histológico epitelioide y son clínicamente menos agresivos que los debidos a la mutación del gen KIT.

La similitud entre el mecanismo de funcionamiento de CD117 y PDGFRA es evidente. Ambas proteínas son receptores tirosina-cinasa, con una región extracelular que se une al ligando, una porción transmembrana, un dominio intracelular yuxtamembrana y dos dominios intracelulares donde asienta la actividad tirosina-cinasa. La unión al dominio extracelular de los ligandos específicos (SCF en el caso de CD117, o PDGFA/B/C en el de PDGFRA) produce la dimerización del receptor en ambos casos (una molécula de ligando se une a dos moléculas de receptor) y la autofosforilación de las tirosinas intracitoplasmáticas, suceso que desencadena varias cascadas de señales intracelulares, con estimulación de la proliferación celular, los mecanismos de adhesión, motilidad, etc.

Las mutaciones que se asocian a los GIST producen receptores CD117 y PDGFRA permanentemente activados, independientemente de que se unan o no a sus ligandos correspondientes. Además, es frecuente que aparezcan otras mutaciones que favorecen el crecimiento y la progresión tumorales; las más frecuentes son la monosomía del cromosoma 14 o la pérdida parcial de 14q, 22q, 1p, 9p y 11p, ganancias en 5p, 20q, 8q y 17q, o la duplicación del cromosoma 4 con el alelo mutado del gen KIT³⁶. Aunque los patrones de mutaciones son variables para cada caso, es habitual que los tumores con un alto potencial maligno tengan al menos tres de estas mutaciones.

CLÍNICA

En los adultos, la mayoría de los GIST se desarrollan en el estómago (60%), en el intestino delgado (30%) o en el duodeno (5%). Con muy poca frecuencia son diagnosticados en el colon o en el recto (4%), y sólo se han publicado casos anecdóticos en el esófago o en el apéndice. Tampoco es frecuente su aparición fuera del tubo digestivo, en el mesenterio, epiplón o retroperitoneo; aún menos habitual es su diagnóstico en la vesícula biliar, el hígado o el páncreas³⁶. Estas localizaciones reciben el nombre de EGIST o *extra-gastrointestinal stromal tumor*, y suelen tener un comportamiento más agresivo, con mayor incidencia de recidivas locales y metástasis hepáticas²⁴.

El espectro clínico de sintomatología de los GIST es muy variado. Los tumores de menos de 2 cm de diámetro normalmente no producen síntomas, y suelen ser diagnosticados de forma incidental, en el transcurso de una intervención quirúrgica realizada por otro motivo, o tras la realización de alguna endoscopia digestiva o una prueba diagnóstica de imagen³⁷. En un estudio reciente¹⁸ se ha publicado que el tamaño medio de los GIST que producen síntomas es de 8,9 cm, el de los hallados incidentalmente 2,7 cm, y el de los que se diagnostican en una autopsia 3,4 cm.

Aproximadamente un 70% de los GIST produce síntomas, generalmente inespecíficos. Los tumores sintomáticos suelen producir dolor abdominal impreciso, disfagia, sensación de saciedad precoz, dispepsia, aumento del perímetro abdominal, etc. En otros casos, con menor frecuencia, pueden aparecer signos o síntomas secundarios a obstrucción intestinal o astenia por anemia secundaria a hemorragia digestiva crónica. Es muy poco común la presentación aguda con un cuadro de abdomen agudo secundario a la rotura del tumor y hemoperitoneo, perforación de víscera hueca o shock hipovolémico por hemorragia digestiva alta o baja importante.

Por regla general, la presencia de metástasis a distancia por vía hematógena (hígado, pulmón, huesos, etc.) es poco frecuente, y suele aparecer en casos muy avanzados. En los niños, sin embargo, son frecuentes las metástasis linfáticas en el momento del diagnóstico²³.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Como hemos señalado anteriormente, los GIST pueden aparecer en cualquier tramo del tubo digestivo, aunque la mayoría asienta en el estómago (60% de los casos), intestino delgado (30%) o duodeno (5%).

La mediana del diámetro en el momento del diagnóstico es de 5 cm, aunque puede oscilar desde tan solo unos milímetros hasta incluso más de 40 cm de diámetro máximo. El diámetro tumoral parece estar relacionado con el comportamiento biológico, pues mientras los tumores de pequeño tamaño pueden permanecer "latentes" durante años, los de gran tamaño muestran mayor tendencia a la recidiva local y a la metastatización a distancia²⁴; los tumores más agresivos suelen tener una mediana de diámetro de 8 a 9 cm²³.

Los GIST producen metástasis por vía hematógena, fundamentalmente en el hígado y menos habitualmente en el pulmón; en las variedades

des infantiles son más frecuentes, sin embargo, las metástasis linfáticas. También puede producirse diseminación celómica e infiltración de órganos vecinos o retroperitoneo por contigüidad.

Los hallazgos macroscópicos suelen mostrar un tumor bien circunscrito, que con frecuencia depende claramente de la capa muscular propia de la pared del tubo digestivo, de consistencia firme o blanda y coloración rosada o blanquecina al corte; es habitual encontrar áreas hemorrágicas, zonas de degeneración quística o necrosis, especialmente en los tumores grandes²³. El crecimiento puede ser exclusivamente intraparietal (en los de pequeño tamaño), exofítico, endofítico o mixto; en el caso de tumores endofíticos puede asociarse ulceración de la mucosa que lo recubre (**Figura 1**). Es frecuente, especialmente en los tumores grandes, la presencia de múltiples lobulaciones. En otras ocasiones, se pueden ver tumores exofíticos pediculados (**Figura 2**), unidos a la pared del tubo digestivo por un estrecho pedúnculo³⁸.

Respecto al estudio con el microscopio óptico, los GIST suelen ser tumores de aspecto monótono. En un 70% de los casos están formados por células fusiformes, de citoplasma fibrilar y levemente eosinofílico, con núcleo alargado o redondeado, agrupadas en pequeños fascículos o remolinos; es habitual la presencia de vacuolas paranucleares. Un 20% de los casos muestra un patrón epitelioide, con células redondeadas, citoplasma eosinófilo y núcleo redondo. En el 10% restante de los casos se observa un patrón mixto, con componentes fusiforme y epitelioide mezclados. Cualquiera de los dos patrones puede mostrar atipias celulares, células multinucleadas, etc. También es frecuente observar, en ambas formas, alteraciones en el estroma, como hialinización perivascular y depósitos de material hialino que parecen crear un patrón trabecular³⁶. Después del tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa, suele verse una marcada reducción en la celularidad, fibrosis, hialinización y degeneración mixoide; en otras ocasiones se altera el patrón fusiforme para tomar un aspecto más epitelioide o pseudopapilar. Es importante, finalmente, realizar una valoración del índice mitótico en 50 campos de gran aumento.

Las técnicas inmunohistoquímicas permiten identificar marcadores como CD117, que suele expresarse de forma importante y difusa en los GIST con mutaciones en KIT. Otros marcadores como CD34, SMA (*smooth muscle actin*), caldesmón, etc. pueden ayudar al diagnóstico, aunque su expresión es más inconstante e inespecífica²³. En algunos casos, aproximadamente un 15%, la ausencia de mutaciones en KIT puede

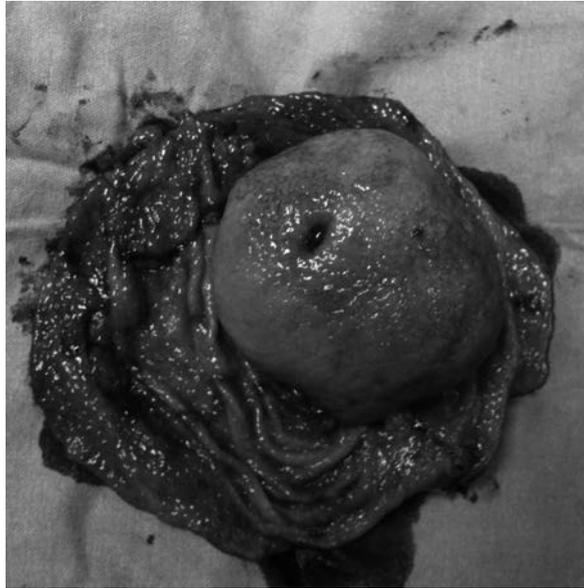


Figura 1. GIST gástrico de crecimiento endofítico, que produce ulceración de la mucosa que lo recubre y hemorragia digestiva secundaria.



Figura 2. GIST gástrico exofítico y pediculado, unido a la curvadura mayor a través de un estrecho pedículo y un vaso nutricional.

dificultar el diagnóstico, ya que en estos tumores la expresión de CD117 suele ser menor y pueden no reaccionar a la tinción inmunohistoquímica. El estudio genético para averiguar la presencia o ausencia de mutaciones KIT o PDGFRA también puede contribuir al diagnóstico. En el año 2004 se identificó un gen, denominado DOG1 (*discovered on GIST 1*), que codifica a una hipotética proteína llamada FLJ10261 de función desconocida; este gen parece ser específico de los GIST, y su identificación mediante inmunohistoquímica e hibridación *in situ* permite un diagnóstico preciso, independientemente de la presencia o ausencia de mutaciones en KIT o PDGFRA³⁹. Los GIST pediátricos y los asociados a neurofibromatosis tipo 1 también exhiben positividad para DOG1. Además, este nuevo marcador permite excluir el diagnóstico de otras neoplasias malignas que son CD117 positivas, como melanomas, angiosarcomas, sarcoma de Ewing, seminomas y carcinomas microcíticos de pulmón³⁶.

DIAGNÓSTICO

Debido a la escasa incidencia del GIST, es raro sospechar su diagnóstico sólo con la historia clínica y la exploración física; no obstante, debe plantearse ante todo paciente adulto con molestias abdominales inespecíficas y la presencia de una masa palpable abdominal.

El diagnóstico definitivo de un GIST se alcanza cuando se realiza el estudio anatomopatológico de una muestra de tejido, bien sea una biopsia o tras la extirpación quirúrgica parcial o total de una lesión. El diagnóstico por imagen se utiliza en la identificación, caracterización, estadificación y seguimiento de los GIST, y juega un papel especialmente importante en la evaluación de la respuesta al tratamiento⁴⁰. Existen numerosas pruebas de imagen que pueden ayudar al diagnóstico del GIST, como la radiología convencional, la ecografía con o sin Doppler y con o sin contraste, la tomografía axial computarizada, la resonancia nuclear magnética, la tomografía por emisión de positrones, la endoscopia y la ecografía endoscópica.

La radiología simple, o los estudios radiológicos digestivos con contraste simple o doble, pueden permitir identificar y localizar la lesión, bien sea por signos directos o indirectos⁴⁰; no obstante, pocas veces se indica su uso para el diagnóstico o seguimiento de pacientes con GIST⁴¹.

La ecografía se utiliza en el diagnóstico, estadificación y seguimiento de los GIST. Aunque con ciertas limitaciones, la ecografía permite definir

el órgano sobre el que asienta el tumor primario, así como la presencia o ausencia de metástasis hepáticas. La ecografía Doppler permite valorar la vascularización del tumor primario o sus metástasis, y la ecografía con contraste es particularmente útil en la valoración inicial de la respuesta al tratamiento en pacientes con metástasis hepáticas⁴².

La mejor prueba de imagen para el estudio del GIST es, sin duda, la tomografía axial computarizada (TAC), que está considerada como el método estándar para el diagnóstico, estadificación, planificación quirúrgica y evaluación de respuesta al tratamiento⁴³. Debe realizarse un estudio torácico, abdominal y pélvico con contraste intravenoso; se recomienda también añadir un medio de contraste por vía oral⁴⁴.

La resonancia nuclear magnética (RNM) tiene utilidad adicional en la detección de pequeñas lesiones hepáticas, o para su estudio complementario tras la realización de una TAC. También puede utilizarse, como alternativa a la TAC, en el caso de que el paciente sea alérgico al contraste yodado⁴⁴.

La tomografía por emisión de positrones (PET) está indicada en tres situaciones: en caso de que la TAC o la RNM muestren resultados ambiguos, para evaluar la respuesta al tratamiento médico y, especialmente, para el seguimiento⁴⁴. Como medio de contraste debe utilizarse fluorodesoxiglucosa, de acuerdo con las recomendaciones de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*⁴⁵. Los resultados de la PET son óptimos cuando se realiza en combinación con una TAC con contraste yodado. Algunos estudios recientes sugieren la utilidad de la PET para valorar preoperatoriamente el potencial maligno de los GIST⁴⁶.

La evaluación de la respuesta al tratamiento médico se hace de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, versión 1.1 del año 2009); de acuerdo con estos criterios, se valoran el diámetro mayor de un máximo de 2 lesiones por órgano y 5 lesiones por paciente, y la densidad⁴⁷. También, como hemos indicado previamente, puede utilizarse la PET para valorar la viabilidad del tejido tumoral.

La endoscopia, frecuentemente realizada por otros motivos, permite en ocasiones el hallazgo incidental de un GIST asintomático; otras veces el GIST produce hemorragia digestiva aguda o crónica, y es descubierto como causa de ésta en el transcurso de una endoscopia. Dado que los GIST se presentan con frecuencia como lesiones submucosas, cubiertas por mucosa intacta, no pueden ser diferenciados de otras tumoraciones

submucosas mediante endoscopia convencional; la biopsia, en estos casos, sólo debe realizarse si la mucosa está ulcerada, pues si no, la muestra suele contener sólo mucosa y resulta insuficiente para el diagnóstico. La ecoendoscopia, sin embargo, permite una mejor caracterización de las lesiones submucosas, y la obtención, mediante punción, de una muestra citológica. En algunos casos muy seleccionados⁴⁸ algunos grupos plantean la resección endoscópica, aunque sin aceptación amplia por el momento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de los GIST comprende dos vertientes: quirúrgica y médica.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección de la enfermedad no diseminada es la cirugía, que consigue un índice de curación cercano al 50%; factores como el índice mitótico, el tamaño del tumor y su localización, y la ausencia o presencia de mutaciones tienen influencia en el pronóstico. Siempre que sea posible y razonable, y como principio general pero no absoluto, es aconsejable establecer un diagnóstico anatomopatológico previo, habitualmente mediante punción-biopsia. Algunas excepciones a esta norma son: lesiones gástricas de pequeño tamaño, difíciles de biopsiar, descubiertas de forma incidental al realizar una gastroscopia; lesiones de pequeño tamaño de cualquier localización, descubiertas en el transcurso de una intervención por otra causa; complicaciones agudas que obligan a una intervención urgente (hemorragia, rotura tumoral, perforación u obstrucción intestinal); lesiones difícilmente accesibles o con un gran componente quístico. La obtención de una biopsia es de particular importancia cuando la extirpación del tumor, independientemente de su tamaño, requiere una cirugía exéretica amplia, o cuando en el diagnóstico diferencial se barajan procesos cuyo tratamiento inicial no es la cirugía (linfoma, fibromatosis mesentérica, tumor germinal, etc.)⁴⁹.

El objetivo del tratamiento estándar del GIST localizado es la extirpación completa de la lesión, con márgenes circunferenciales negativos; la afectación macroscópica o microscópica del límite de resección aumenta

de forma importante la probabilidad de recidiva local. En tumores de localización gástrica o intestinal de hasta 10 cm de diámetro, aproximadamente, este objetivo suele alcanzarse con relativa facilidad y con una morbimortalidad mínima mediante una resección en cuña o una resección segmentaria, respectivamente; otras localizaciones, como la unión esofagogástrica, el duodeno o el recto pueden requerir resecciones más extensas. Los tumores más grandes o aquellos que infiltran o se adhieren íntimamente a órganos vecinos requieren, por lo general, resecciones multiorgánicas (**Figuras 3 y 4**). La linfadenectomía no es necesaria habitualmente, y no debe practicarse de forma rutinaria. En cualquier caso, es primordial evitar la rotura del tumor durante la intervención, pues este evento se asocia a un alto riesgo de diseminación peritoneal de la enfermedad. La cirugía laparoscópica es una opción perfectamente válida para el tratamiento de los GIST, especialmente para los de pequeño tamaño, siempre que se respeten los principios generales de la cirugía oncológica^{49,50}.

El tratamiento neoadyuvante con imatinib se utiliza con intención citorreductora; está indicado en los tumores inicialmente irresecables o de resecabilidad dudosa por las pruebas diagnósticas preoperatorias, en los casos que puedan requerir resección de varios órganos o en aquellos en los que exista un alto riesgo de rotura tumoral intraoperatoria⁴⁹.

De acuerdo con la literatura^{51,52}, la mayoría de los pacientes intervenidos por un GIST localizado desarrollará una recidiva en un plazo de



Figura 3. Reconstrucción coronal de una tomografía axial computarizada de un paciente con un GIST gástrico de gran tamaño (28 cm de eje mayor), que ocupa la práctica totalidad del hemiabdomen izquierdo, desde el espacio subfrénico izquierdo hasta la pelvis.



Figura 4. Pieza quirúrgica del caso clínico de la figura 3, que muestra la existencia de una gran tumoración que depende de la cara posterior gástrica. Para la extirpación completa con márgenes circunferenciales libres de infiltración tumoral hubo que realizar una resección multiorgánica (gastrectomía total, omentectomía mayor y menor, esplenectomía y pancreatocetomía corporocaudal), poco habitual en el tratamiento quirúrgico de los GIST.

18 a 24 meses, y dos tercios de ellos lo harán con afectación hepática o peritoneal concomitante. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad peritoneal suele asociarse a nueva recidiva. En cuanto a la afectación hepática, aunque suele ser multifocal, hasta una cuarta parte de los pacientes son candidatos a cirugía. En todos estos casos, la combinación de un tratamiento quirúrgico individualizado e imatinib, no obstante, puede prolongar significativamente la supervivencia, alcanzando una media de 5 años incluso para los pacientes con enfermedad metastásica o recidivante⁵³.

No hay que olvidar que todos los GIST deben ser considerados como tumores malignos. Los factores que suponen peor pronóstico son: tamaño tumoral superior a 10 cm, localización extragástrica y 5 o más mitosis por 50 campos de gran aumento⁵⁴.

Tratamiento médico

La quimioterapia convencional es completamente ineficaz en los GIST, con tasas de respuesta inferiores al 5%. Pero el conocimiento de la patogénesis de los GIST ha permitido utilizar un tratamiento eficaz: los fármacos inhibidores de la tirosina-cinasa permiten interrumpir la cadena de señales intracelulares que se inicia con el funcionamiento defectuoso de los receptores KIT o PDGFRA y culmina con el crecimiento celular descontrolado. El tratamiento médico de estos tumores sufrió una auténtica revolución en el año 2000, cuando se trató al primer paciente diagnosticado de GIST metastásico con un fármaco inhibidor de la tirosina-cinasa⁵⁵, el STI571 o mesilato de imatinib. El GIST ha sido, desde entonces, uno de los primeros tumores sólidos que se ha beneficiado de una terapia molecular dirigida, y se ha convertido en un modelo para este tipo de tratamiento novedoso en oncología médica.

El tratamiento médico se utilizó en primer lugar en pacientes con afectación metastásica hepática, diseminación peritoneal o ambas (la presencia de metástasis pulmonares, tan frecuente en otros sarcomas, es poco habitual en el caso de los GIST). En este tipo de pacientes, la supervivencia media se ha prolongado desde un año en la era pre-imatinib hasta al menos cinco años en la actualidad. Después, la atención se dirigió a los pacientes con enfermedad localizada, utilizando el imatinib como tratamiento adyuvante tras la cirugía o, más adelante, como tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía⁵⁶.

La proporción de pacientes que responden al tratamiento con imatinib está, en la actualidad, en torno al 80% o 90%, es decir, la misma proporción que hay de GIST con mutaciones en los genes KIT o PDGFRA; y es que, de hecho, se ha demostrado la existencia de una correlación positiva entre la respuesta al tratamiento y la presencia de dichas mutaciones⁵⁷. También se sabe hoy en día que, en función de la variedad de mutación que presente el tumor, la respuesta es mejor si se aumenta la dosis de imatinib de 400 mg/día a 800 mg/día⁵⁶. De esta forma, la posible resistencia primaria al tratamiento médico, que está en torno al 10% de los casos, puede predecirse con un análisis de las mutaciones de las células tumorales. Y para estos pacientes con mala respuesta, se están utilizando en la actualidad nuevos inhibidores de la tirosina-cinasa, como sunitinib, nilotinib, regorafenib, masitinib, dasatinib o crenolanib, y nuevos agentes terapéuticos, con diferentes mecanismos de acción, como everolimus, sirolimus o ganetespib, con resultados prometedores^{58,56}. A día de

hoy, el imatinib se administra de forma indefinida en los pacientes con enfermedad avanzada, y hay evidencia de que la suspensión del tratamiento, incluso tras la extirpación quirúrgica aparentemente completa de la enfermedad, se asocia a la recidiva precoz. La aparición de resistencia secundaria al imatinib, que clínicamente se manifiesta como una progresión tumoral tras una respuesta inicial positiva, se debe seguramente a la aparición de nuevas mutaciones; en estos casos, el incremento de la dosis de imatinib o la utilización de sunitinib u otros fármacos puede ser eficaz para controlar temporalmente la enfermedad, aunque ensombrece el pronóstico⁵⁶.

El tratamiento adyuvante con imatinib está indicado en los casos en los que la probabilidad de recidiva es mayor, que hoy en día se estima en función del tamaño tumoral, el índice mitótico y el lugar de origen del tumor primario: se consideran factores de mal pronóstico el tamaño tumoral superior a 10 cm, la localización extragástrica y la presencia de 5 o más mitosis por 50 campos de gran aumento. La duración de este tratamiento aún no está claramente establecida⁵⁶, aunque la tendencia es mantenerlo de forma indefinida en los casos de alto riesgo. También se ha utilizado el imatinib como tratamiento neoadyuvante, antes del tratamiento quirúrgico, con intención citorreductora; en caso de respuesta adecuada, la cirugía posterior puede ser menos agresiva (conservación de esfínteres en el caso de tumores rectales, conservación del duodeno en los tumores gastroduodenales, etc.). El tratamiento neoadyuvante está indicado también cuando existe, a criterio del cirujano, una probabilidad alta de ruptura del tumor durante la cirugía, pues la rotura tumoral es un factor de alto riesgo para la siembra peritoneal. En todos los casos anteriormente citados es importante, si es posible, realizar un análisis de las mutaciones del tumor, para seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta.

NUESTRA EXPERIENCIA

Desde julio de 2008 hasta octubre de 2013 se han diagnosticado 23 casos de GIST en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario "Infanta Sofía" (San Sebastián de los Reyes, Madrid), con una edad media de 67 años en el momento del diagnóstico; la distribución por sexos fue de 11 varones y 12 mujeres. El tamaño medio tumoral fue de 8,1 cm, con un rango entre 1,3 cm y 28 cm. En 18

casos el tumor se originaba en el estómago, en 2 casos en el yeyuno, en 1 caso en el duodeno y en 2 casos se trataba de un EGIST (mesenterio y retroperitoneo, respectivamente). En el momento del diagnóstico, un paciente presentaba metástasis hepáticas bilaterales, y otro metástasis hepáticas y pulmonares múltiples.

En un paciente se desestimó la cirugía como tratamiento de elección por sus comorbilidades y situación basal, en otro por tratarse de un tumor asintomático con metástasis hepáticas múltiples, y otro está pendiente de tratamiento quirúrgico en las próximas semanas. En los 20 casos operados se extirpó el tumor primario con márgenes macroscópicos negativos excepto en uno, de localización retroperitoneal, que se consideró irreseccable en su totalidad.

De los 20 pacientes intervenidos, 9 lo fueron a través de una laparotomía (diámetro tumoral medio de 12,5 cm) y 11 mediante un abordaje laparoscópico (diámetro tumoral medio de 4 cm).

El patrón histológico fue fusocelular en 14 casos, epitelioides en 2 y mixto en 4. El índice mitótico fue superior a 5 mitosis por 50 campos de gran aumento en 5 casos, e inferior a dicha cifra en 15 casos; los 5 casos con índice mitótico alto tenían un tamaño medio tumoral de 15,6 cm, y los 15 casos con índice mitótico bajo, 5,2 cm. En el estudio inmunohistoquímico, el 81% de los casos fue KIT-positivo.

En 8 pacientes considerados de alto riesgo (localización extragástrica, tamaño tumoral superior a 10 cm o índice mitótico alto) se inició tratamiento adyuvante con imatinib (400 mg/día), y se mantiene de forma indefinida. En un paciente, en el que hubo recidiva de la enfermedad a pesar del tratamiento postoperatorio con imatinib, se inició tratamiento con sunitinib, sin respuesta satisfactoria; actualmente participa en un ensayo clínico con regorafenib.

De los 20 pacientes operados, 2 fallecieron en el seguimiento postoperatorio por problemas ajenos al tumor y a la cirugía (hemorragia cerebral en ambos casos). De los 18 restantes, 16 pacientes se encuentran libres de enfermedad, 1 ha presentado una recidiva peritoneal difusa a los 18 meses de la intervención, y en otro, con metástasis hepáticas y pulmonares múltiples en el momento del diagnóstico inicial, la enfermedad no muestra signos de progresión tras 46 meses de seguimiento. El seguimiento medio de los 20 casos ha sido de 31 meses (mínimo de 3 meses y máximo de 63 meses). Resulta llamativo el hecho de que 16 de nuestros 20 pacientes operados (un 80%), tras un seguimiento medio de 31 meses, no han presentado recidiva tumoral localizada ni metastásica, que, se-

gún la literatura revisada^{51,52}, sucede en más del 50% de los pacientes en un plazo de unos 18 a 24 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
2. Diccionario de Términos Médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Editorial Panamericana, 2012.
3. Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-1269.
4. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
5. Cajal S.R. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Editorial Maloine. París 1911;891-945.
6. Rogers D.C., Burnstock G. The interstitial cells and its place in the concept of the autonomic ground plexus. *J Comp Neurol* 1966;126:255-284.
7. Imaizumi M., Hama K. An electromicroscopic study on the interstitial cells of the gizzard in the love bird (*Uronloncha domestica*). *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1969;97:351-357.
8. Gabella G. Fine structure of the myenteric plexus in the guinea-pig ileum. *J. Anat* 1972;111:69-97.
9. Cook R.D., Burnstock G. The ultrastructure of Auerbach's plexus in the guinea-pig. II. Non-neuronal elements. *J. Neurocytol* 1976;5:195-206.
10. Christensen J.A. Commentary on the morphological identification of interstitial cells of Cajal in the gut. *J. Auton Nerv Syst* 1992;37:75-88.
11. Nishikawa S., Kusakabe M., Yoshinaga K., Ogawa M., Hayashi S.Y., Kunisada T., Era T., Sakakura T., Nishikawa S.I. In utero manipulation of coat color formation by a monoclonal anti-c-kit antibody: two distinct ways of c-kit dependency during melanocyte development. *EMBO J* 1991;10:2111-2118.
12. Maeda H., Yamagata A., Nishikawa S., Yoshinaga K., Kobayashi S., Nishi K., Nishikawa S. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992;116:369-375.
13. Čamborová P., Hubka P., Šulková I., Hulín I. The pacemaker activity of interstitial cells of Cajal and gastric electrical activity. *Physiol Res* 2003;52:275-284.
14. Huizinga J.D., Thuneberg L., Vanderwinden J.M., Rumessen J.J. Interstitial cells of Cajal as targets of pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:393-403.
15. GIST Support International. <http://www.gistsupport.org/about-gist/what-is-gist.php>. Consultado el 26 de agosto de 2013.

16. Lucas D.R. Clinicopathology and molecular diagnostics of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Probl Cancer* 2011;35:233-244.
17. Rubió J., Marcos-Gragera R., Ortiz M.R., Miró J., Vilardell L., Gironès J., Hernández-Yagüe X., Codina-Cazador A., Bernadó L., Izquierdo A., Colomer R. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007;43:144-148.
18. Nilsson B., Bümbling P., Meis-Kindblom J.M., Odén A., Dortok A., Gustavsson B., Sablinska K., Kindblom L.G. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the pre-imatinib mesylate era. A population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821-829.
19. Tryggvason G., Gislason H.G., Magnusson M.K., Jonasson J.G. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289-293.
20. Goetsch W.G., Bos S.D., Breekveldt-Postma N., Casparie M., Herings R.M., Hogendoorn P.C. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41:2868-2872.
21. Mucciarini C., Rossi G., Bertolini F., Valli R., Cirilli C., Rashid I., Marcheselli L., Luppi G., Federico M. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer* 2007;7:230.
22. Mazzola P., Spitale A., Banfi S., Mazzucchelli L., Frattini M., Bordoni A. Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999-2005. *Histol Histopathol* 2008;23:1379-1386.
23. Foo W.C., Liegl-Atzwanger B., Lazar A.J. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Med Insights Pathol* 2012;5:23-33.
24. Demetri G.D., von Mehren M., Antonescu C.R., DeMatteo R.P., Ganjoo K.N., Maki R.G., Pisters P.W., Raut C.P., Riedel R.F., Schuetze S., Sundar H.M., Trent J.C., Wayne J.D. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; Suppl 2:S1-41.
25. Agaimy A., Wünsch P.H., Sobin L.H., Lasota J., Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:120-129.
26. Agaimy A., Wünsch P.H., Hofstaedter F., Blaszyk H., Rümmele P., Gaumann A., Dietmaier W., Hartmann A. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113-120.
27. Carney J. A., Sheps S.G., Go V.L.W., Gordon H. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *New Eng J Med* 1977;296:1517-1518.
28. Carney J.A. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-552.
29. Carney J.A., Stratakis C.A. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139.

30. Pasini B., McWhinney S.R., Bei T., Matyakhina L., Stergiopoulos S., Muchow M., Boikos S.A., Ferrando B., Pacak K., Assie G., Baudin E., Chompret A., Ellison J.W., Briere J.J., Rustin P., Gimenez-Roqueplo A.P., Eng C., Carney J.A., Stratakis C.A. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet* 2008;16:79-88.
31. UniProt. <http://www.uniprot.org/uniprot/P10721>. Consultado el 7 de septiembre de 2013.
32. Canonico B., Felici C., Papa S. CD117. *J Biol Regul Homeost Agents* 2001;15:90-94.
33. UniProt. <http://www.uniprot.org/uniprot/P16234>. Consultado el 8 de septiembre de 2013.
34. GeneCards®. The human gene compendium. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PDGFRA&search=pdgfra>. Consultado el 8 de septiembre de 2013.
35. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A., McGreevey L., Chen C.J., Joseph N., Singer S., Griffith D.J., Haley A., Town A., Demetri G.D., Fletcher C.D., Fletcher J.A. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-710.
36. De Chiara A., Dei Tos A.P. Anatomic and clinical pathology. En: de Lutio di Castelguidone E., Messina A. (eds.). *GISTs - Gastrointestinal stromal tumors*. Milán: Springer-Verlag, 2011;3-12.
37. van der Zwan S.M., DeMatteo R.P. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005;104:1781-1788.
38. Lucas D.R. Clinicopathology and molecular diagnostics of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Probl Cancer* 2011;35:233-244.
39. West R.B., Corless C.L., Chen X., Rubin B.P., Subramanian S., Montgomery K., Zhu S., Ball C.A., Nielsen T.O., Patel R., Goldblum J.R., Brown P.O., Heinrich M.C., van de Rijn M. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* 2004;165:107-113.
40. de Lutio di Castelguidone E. Section II. Imaging. Introduction. En: de Lutio di Castelguidone E., Messina A. (eds.). *GISTs - Gastrointestinal stromal tumors*. Milán: Springer-Verlag, 2011;15-16.
41. La Seta F., Borino T.M., Tesè L., Cirillo L.C., Barbiera F. Conventional radiography. En: de Lutio di Castelguidone E., Messina A. (eds.). *GISTs - Gastrointestinal stromal tumors*. Milán: Springer-Verlag, 2011;17-26.
42. Catalano O., Granata V. Ultrasound, color-Doppler ultrasound and contrast-enhanced ultrasound of primary GISTs and liver metastases. En: de Lutio di Castelguidone E., Messina A. (eds.). *GISTs - Gastrointestinal stromal tumors*. Milán: Springer-Verlag, 2011;39-46.
43. de Lutio di Castelguidone E., Setola S.V., Messina A., Morosi C., Bellucci M.C., Latoria S., di Mizio R. Computed tomography. En: de Lutio di Castelguidone E., Messina A. (eds.). *GISTs - Gastrointestinal stromal tumors*. Milán: Springer-Verlag, 2011;47-70.
44. Kalkmann J., Zeile M., Antoch G., Berger F., Diederich S., Dinter D., Fink C., Janka R., Stattaus J.. Consensus report on the radiological management

- of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): recommendations of the German GIST Imaging Working Group. *Cancer Imaging* 2012;12:126-35.
45. Young H., Baum R., Cremerius U., Herholz K., Hoekstra O., Lammertsma A.A., Pruim J., Price P. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782.
 46. Park J.W., Cho C.H., Jeong D.S., Chae H.D. Role of F-fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Gastric GIST: Predicting Malignant Potential Pre-operatively. *J Gastric Cancer* 2011 Sep;11:173-179.
 47. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
 48. Marone P., Rossi G.B., de Bellis M., Tempesta A. Endoscopy and endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of GISTs. En: de Lutio di Castelguidone E., Messina A. (eds.). *GISTs - Gastrointestinal stromal tumors*. Milán: Springer-Verlag, 2011;27-37.
 49. Gronchi A., Fiore M., Palaia R. Surgical treatment. En: de Lutio di Castelguidone E., Messina A. (eds.). *GISTs - Gastrointestinal stromal tumors*. Milán: Springer-Verlag, 2011;107-112.
 50. Daigle C., Meneghetti A.T., Lam J., Panton O.N.M. Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumours: review at a canadian centre. *Can J Surg* 2012;56:105-109.
 51. DeMatteo R.P., Gold J.S., Saran L., Gönen M., Liau K.H., Maki R.G., Singer S., Besmer P., Brennan M.F., Antonescu C.R. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008;112:608-615.
 52. DeMatteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R., Maki R.G., Pisters P.W., Demetri G.D., Blackstein M.E., Blanke C.D., von Mehren M., Brennan M.F., Patel S., McCarter M.D., Polikoff J.A., Tan B.R., Owzar K. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-1104.
 53. Chaudhry U.I., DeMatteo R.P. Advances in the surgical management of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Adv Surg* 2011;45:197-209.
 54. Gold J.S., Gönen M., Gutiérrez A., Broto J.M., García-del-Muro X., Smyrk T.C., Maki R.G., Singer S., Brennan M.F., Antonescu C.R., Donohue J.H., DeMatteo R.P. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1045-1052.
 55. Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M., Andersson L.C., Tervahartiala P., Tuveson D., Silberman S., Capdeville R., Dimitrijevic S., Druker B., Demetri G.D. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a

- metastatic gastrointestinal stromal tumor. *New Engl J Med* 2001;344:1052-1056.
56. Fumagalli E., Apice G., Casali P.G. Medical treatment. En: de Lutio di Castelguidone E., Messina A. (eds.). *GISTs - Gastrointestinal stromal tumors*. Milán: Springer-Verlag, 2011;101-106.
 57. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D., Blanke C.D., von Mehren M., Joensuu H., McGreevey L.S., Chen C.J., Van den Abbeele A.D., Druker B.J., Kiese B., Eisenberg B., Roberts P.J., Singer S., Fletcher C.D., Silberman S., Dimitrijevic S., Fletcher J.A. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342-4349.
 58. Lamba G., Ambrale S., Lee B., Gupta R., Rafiyath S.M., Liu D. Recent advances and novel agents for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Hematol Oncol* 2012;5:21-28.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Agradezco mucho al Dr. García-Sancho el haber traído aquí este ejemplo, un tumor relativamente raro pero con avances muy significativos, ha traído una experiencia personal importante y nos ha dado una visión general desde el condicionamiento genético que lo produce hasta el tratamiento. Muy oportunas las intervenciones de los Profesores Carreras, de Eduardo Díaz-Rubio, también por supuesto la de Segovia de Arana. Vamos viendo en todos los tumores, en toda la patología que el perfil genético de cada grupo de tumores es muchas veces mínimamente distinto y es lo que condiciona la resistencia a un fármaco determinado.

Respecto a la conferencia del Prof. García García quiero agradecer al Prof. Pedro Sánchez que nos lo haya presentado porque nos ha hecho una presentación con un gran fondo de biología general a propósito de células muy conocidas desde hace tiempo pero que como hemos visto son extraordinariamente activas y constituyen un campo de experimentación privilegiado tanto para biólogos generales como para farmacólogos.

Se levanta la Sesión.

XX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 19 DE NOVIEMBRE DE 2013

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

ESTADO DE LA MEDICINA 2013. NEUROCIRUGÍA SIGLO XXI

2013 STATE OF MEDICINE. NEUROSURGERY XXI CENTURY

Por el Excmo. Sr. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

Académico de Número

Resumen

El ritmo de cambio actual ha dejado de ser previsible y es en gran medida vertiginoso e impredecible, tanto en innovaciones puramente científicas como en aplicaciones técnicas.

No es posible comprender y valorar todavía con una mínima perspectiva la auténtica dimensión del proceso de cambio en que nos encontramos incurso, al que algunos otorgan la categoría de “mutación” del ser humano. Por ello, se hace difícil encontrar parámetros que nos permitan esquematizar o sintetizar los focos o las líneas de evolución que nos apunten alguna definición del futuro.

La nueva medicina cada vez se fundamenta más en el conocimiento de los genes y proteínas que controlan el comportamiento de las células, en qué partes del cuerpo se usa cada uno de ellos, qué hacen y en qué magnitud, así como los cambios que sufren cuando se pasa de la salud a la enfermedad. En la Medicina actual se acepta como una forma o modalidad de medicina aquella que utiliza la información de los genes, proteínas y metabolitos de cada paciente para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad. Emplea la información del genoma de un individuo en pruebas de diagnóstico útiles, y consecuentemente aplica tratamientos específicos para cada enfermedad y para cada paciente

Abstract

Current change in modern Medicine, being so fast-paced, is no longer predictable both in purely scientific innovations and in technical applications. From today's standpoint we cannot fully understand and assess the real dimension of the process of change we are witnessing. To give it the category of "human mutation" is not far-fetched. Therefore, it is difficult to find parameters that allow us to outline the main foci and lines of evolution toward the future.

The new medicine is increasingly based on the knowledge and understanding of genes and proteins controlling the cell's behaviour. No less important are the regions of the body where each of them operate, what they do and to what extension, as well as the changes undergone when health turns into disease. Current Medicine is based on the information in the genes, proteins, and metabolites of each patient to prevent, diagnose and treat disease. Useful diagnostic tests derived from the genome of any particular individual lead to specific treatments for each disease and each patient.

Exmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Exmos e Ilmos Sras y Sres. Académicos, Sras y Sres., compañeros y amigos.

Hace exactamente un lustro ocupaba esta tribuna y en el discurso de ingreso en esta Real Academia narra una opinión sobre la Neurocirugía del futuro, futuro que casi se ha hecho realidad, consecuencia del avance experimentado por la medicina en su conjunto.

El *New England Journal of Medicine* de aquellas fechas, anunciaba que en Medicina se producirían importantes avances en el próximo decenio, indicando que la medicina sería más precisa como consecuencia de los avances que se habían producido en el conocimiento de los procesos biomédicos de tal manera, que hoy es posible conocer múltiples aspectos moleculares de cada paciente; qué nutrientes le sientan mejor a sus genes, como interaccionan algunos microorganismos con cada fármaco y en qué medida es responsable el medio ambiente, entre otras cosas. Una medicina de precisión que va tomando cuerpo.

Se están cumpliendo, gran parte de las ideas que en 1908 apuntara Albert Kolliker que sin lugar a dudas, puso las bases científicas para el desarrollo posterior de la ciencia genética. Se adelantó a muchos científicos al interpretar la estructura de los tejidos del cuerpo humano en términos celulares. En las teorías que fue formulando a lo largo de su vida enfatizó la importancia de los cambios rápidos en la evolución, en oposición a los investigadores que abogaban por los cambios graduales.

El ritmo de cambio actual ha dejado de ser previsible y es en gran medida vertiginoso e impredecible, tanto en innovaciones puramente científicas como en aplicaciones técnicas.

No es posible comprender y valorar todavía con una mínima perspectiva la auténtica dimensión del proceso de cambio en que nos encontramos incurso, al que algunos otorgan la categoría de “mutación” del ser humano. Por ello, se hace difícil encontrar parámetros que nos permitan esquematizar o sintetizar los focos o las líneas de evolución que nos apunten alguna definición del futuro. Aun admitiendo esta limitación, a los efectos de poder ordenar de algún modo la pléyade de novísimos problemas a los que se enfrenta la medicina del siglo XXI, podemos partir de los siguientes apartados:

I. DE LA “ÉTICA”

- Gran desarrollo científico-técnico que abre posibilidades de medios diagnósticos, clínicos y terapéuticos impensables hace apenas una decena de años. El médico cuenta con instrumentos nuevos que le enfrentan a horizontes científicos que reclaman y exigen una reflexión crítica sobre los límites éticos de su actuación ante la pregunta de si todo lo posible técnicamente es aceptable moralmente.

- Desarrollo y profundización de la teoría de los derechos fundamentales del individuo que dará lugar a un cambio profundo en las relaciones médico-enfermo: de la confianza a la sospecha y la consiguiente judicialización. Las relaciones medicina-sociedad, aparecen en el conflicto entre los derechos del paciente (autodeterminación terapéutica y consentimiento informado) y del médico (objeción de conciencia).

- Marcada hegemonía del mercado como principio rector subyacente de la realidad política y social, lo que da lugar también a una mercantilización de la medicina con expresiones especialmente depravadas o desviadas como el tráfico o mercado de órganos. El uso y abuso de biomateriales.

- Des-personalización de una sociedad masificada, atiborrada de información, consumista, superficial, relativista, donde prima la cantidad sobre la calidad, la ocurrencia sobre el pensamiento reflexivo, generadora de individuos alérgicos al esfuerzo o al compromiso, sabedores que habitarán un mundo en el que prima su pasividad, su eterna juventud infantiloides, el éxito fugaz y fulgurante, y el pensamiento único y acrítico teledirigido por las líneas de opinión impuestas por los medios de comunicación.

La relación entre estas opiniones y los tradicionales marcos de actuación del médico, nos ofrecen un diagrama donde podemos situar los nuevos problemas de la medicina del siglo XXI. Por ejemplo, las **técnicas de manipulación genética** como nuevo instrumento en manos del médico fruto del desarrollo científico, que supondrá nuevos tratados que regulen derechos y responsabilidades. Y, cómo no, tales posibilidades técnicas darán lugar a unas posibilidades inéditas de intervención al inicio de la vida humana y, mucho más, a la aparición de una medicina predictiva, que adelanta el tratamiento a la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad.

Inevitablemente, en nuestro contexto cultural y político, estos descubrimientos propiciarán enormes posibilidades de negocio en el marco de una medicina comercial que encuentra su mejor caldo de cultivo en la cultura de la imagen y del éxito, y estará en condiciones de ofrecer como nuevo producto del mercado la posibilidad de programar la maternidad propia o de terceros, de “hijos a la carta”, dando a elegir, color de pelo, de ojos, altura o rasgos del carácter.

Durante mucho tiempo los avances fueron el resultado de ensayo y error. Hoy la ciencia médica ha sustituido este método por el **conocimiento científico** y los resultados de la última década han sido deslumbrantes.

II. DE LOS “AVANCES TÉCNICOS”

Si el siglo XX fue de grandes avances tecnológicos que revolucionaron la práctica de la medicina, la medicina en su continuo avance, a veces a un ritmo increíblemente rápido, en la última década ha desarrollado, por ejemplo el uso de **anticuerpos monoclonales** para combatir ciertas enfermedades y estamos siendo ya testigos del uso mas o menos generalizado de **células madre**, abriéndose con ello nuevos desafíos. La nueva medicina, la medicina actual, debe caracterizarse según el *European Institute for System Biology & Medicine* y el *National Institutes of Health* de los Estados Unidos de America, por ser **Personalizada, Predictiva, Preventiva y Participativa**.

Personalizada: Los individuos responden de manera diferente, de acuerdo con su dotación genética, a los agentes externos y condiciones ambientales, y a los internos. Además, se debe orientar el tratamiento de forma individual a aquellos que lo necesitan. Evitarlos en los que el tratamiento se considere ineficaz.

Predictiva: Hasta ahora, en medicina se predecía el riesgo de la enfermedad según una aproximación epidemiológica (la historia familiar, hábitos nutricionales, estilo de vida) y marcadores biológicos. La información genética, hoy, puede permitirnos conocer el riesgo de enfermedad de forma anticipada, ya que el conocimiento de los genes aporta información sobre los mecanismos moleculares de las primeras etapas de la enfermedad.

Preventiva: Este orientación permite controlar ciertos hábitos o administrar un tratamiento antes de que se desarrolle la enfermedad.

Participativa: La estructura de este nuevo paradigma obliga a contar con la participación proactiva de los individuos, de las familias, la comunidad y los profesionales de la salud en todas las etapas del proceso de enfermar.

Y siempre deben tener una **dimensión comunitaria y estar diseñadas para la sostenibilidad**. En el NEJM de febrero de 2012 se indica que sería necesario añadir **precisión**.

Si consideramos que la medicina se debe sustentar en tres pilares fundamentales: Prevención, Diagnostico y Terapia, los progresos en cada una de estas áreas serán consecuencia del desarrollo de nuevas ideas y nuevas tecnologías.

III. DE LAS “ÓMICAS”

La medicina actual tiene su base en las áreas “ómicas”; es decir, la **Genómica, Proteómica, y Metabolómica** que proporcionarán información personalizada además de la posibilidad de valorar los riesgos de padecer enfermedades y categorización de grados de malignidad. La genómica va más allá de la simple descripción de los genes, para incluir las proteínas que producen, sus interacciones, las maneras en que unos genes regulan la transcripción de otros y la descripción de circuitos complejos de interacciones, con un mejor entendimiento de las células y los organismos. Además, analiza en detalle la existencia de Invs. –“Copy Number Variants”, analizando regiones de homocigosidad y describiendo deleciones (Fig. 1) y duplicaciones (Fig. 2) en áreas cromosómicas o cromosomas enteros que cosegregan con fenotipos de enfermedades concretas.

En la Medicina actual se acepta como una forma o modalidad de medicina que utiliza la información de los genes, proteínas y metabolitos de cada paciente para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad. Emplea

la información del genoma de un individuo (y los datos que se derivan, expresión de proteínas, presencia de metabolitos) en pruebas de diagnóstico útiles, y consecuentemente aplica tratamientos específicos para cada enfermedad y para cada paciente.

La medicina genómica necesita de tecnologías complementarias, muy específicamente, la **BIOINFORMÁTICA**, para poder interpretar los datos del genoma y del exoma y de forma directa o indirecta permitir emitir un diagnóstico, plantear un pronóstico, diseñar la mejor terapia

La **FARMACOGENÉTICA** es, asimismo, una disciplina básica en el progreso de la medicina, al poder estudiar cómo un gen (o un pequeño número de genes) afecta al metabolismo de un fármaco. La **FARMACOGENÓMICA** lo hace en el estudio de cómo la variación genética del genoma afecta al metabolismo y respuesta frente a los fármacos.

De este modo, pueden emplearse test moleculares farmacogenéticos y farmacogenómicos para **estratificar a los pacientes** según su respuesta pronosticada a un tratamiento particular, mejora de la eficacia del tratamiento seleccionando a individuos que respondan bien y excluyendo a los que van a tener un efecto adverso.

IV. DEL “PROYECTO GENOMA HUMANO”

Es el primer esfuerzo coordinado internacionalmente en la historia de la Biología para cartografiar 100.000 genes y el resto del material hereditario de nuestra especie. Aunque, los que ya secuenciados se encuentran disponibles en bibliotecas de genes fabricadas a partir de técnicas de ingeniería genética pudiéndose obtener, incluso, por medio de catálogos comerciales. Estas mismas técnicas de ingeniería genética, incluyen entre sus herramientas las enzimas de restricción (enzimas que pueden cortar el ADN a modo de micro tijeras), que están siendo utilizadas para realizar la reparación de defectos genéticos por medio de la sustitución de los genes dañados o ausentes por genes normales.

Pero el fin último de los programas de Genoma Humano es el de aportar avances en Medicina.

La **genética humana** describe el estudio de la herencia biológica en los seres humanos, e incluye una variedad de campos incluidos: genética

clásica, citogenética, genética molecular, biología molecular, genómica, genética de poblaciones, genética del desarrollo, genética médica y el asesoramiento genético. La genética humana puede ser muy útil ya que puede responder preguntas acerca de la naturaleza humana, comprender el desarrollo eficaz para el tratamiento de enfermedades y la genética de la vida humana.

La nueva medicina cada vez se fundamenta más en el conocimiento de los genes y proteínas que controlan el comportamiento de las células, en qué partes del cuerpo se usa cada uno de ellos, qué hacen y en qué magnitud, así como los cambios que sufren cuando se pasa de la salud a la enfermedad.

En las enfermedades que poseen un factor genético involucrado, la base etiológica está en la presencia de uno o varios genes dañados o mal funcionantes.

Los genes controlan el medio interno de la célula, las interacciones con otras células y con el medio ambiente en general por medio de proteínas que son transcritas en respuesta a estímulos. Mínimas alteraciones en su estructura, a veces tan pequeñas como una mutación o cambio en uno sólo de los nucleótidos que los constituyen, pueden producir graves daños metabólicos o estructurales.

Caminamos hacia la “microcirugía molecular” para corregir anomalías genéticas, no sólo en una, sino en los millones de células que constituyen un individuo, o a lo sumo en el órgano o sistema en que se expresa este gen. Consideraciones que hacían prácticamente imposible, hasta hace poco, un tratamiento de estas patologías en este horizonte. Debemos distinguir en el momento actual, entre el diagnóstico de enfermedades monogénicas, teniendo en cuenta que es necesario realizar estudios funcionales cuando encontramos una nueva mutación de aquellas enfermedades mucho más comunes, como la diabetes, la obesidad, la enfermedad coronaria o diversos tipos de cánceres, cuya base genética es poligenica. Su estudio no puede hacerse en el de las enfermedades monogénicas, por lo que las modernas técnicas de GWAS y los microarrays de ADN han permitido la identificación de un gran número de genes de susceptibilidad para estas enfermedades genéticamente complejas, abriendo la posibilidad de una detección temprana y una posible prevención en algunos casos.

Puede ocurrir (Fig. 3), que en el núcleo se produzcan proteínas, que no pueden salir del protoplasma, aunque en el momento actual disponemos de mecanismos “in Vitro” para hacer funcionar el receptor que no lo era

Los protagonistas de la medicina actual, son los genes, las proteínas y los metabolitos; junto a las rutas, redes e interconexiones entre ellos, de forma que los fármacos interfieren con las redes o con los nudos (intersecciones) que bloquean toda la red, y orientan sobre el fármaco a administrar y pueden predecir la probabilidad de desarrollar metástasis e incluso el grado de malignidad.

La base de la moderna medicina, son los análisis moleculares, con frecuencia altamente complejos (perfiles genómicos de miles de genes, perfiles proteómicos de cientos de proteínas) que requieren un amplio apoyo de todo el sistema de salud de los países que quieran implantarlo: nuevas regulaciones, revisión profunda de la educación en biomedicina, sistemas integrados de información sobre la salud, nueva legislación que proteja frente a la discriminación, por razones genéticas, cobertura de los test por los seguros públicos y privados, etc.

V. DE LA “GENÉTICA MÉDICA”

Los estudios genéticos son muy útiles para **detectar precozmente enfermedades**, permitiendo seleccionar las herramientas para el diagnóstico de cada persona y orientar medidas para su prevención, además de reducir complicaciones graves en el futuro. El reto de la genómica se basa en, producir modelos utilizando la información proveniente de las secuencias de los genomas, variaciones de las poblaciones, perfiles de expresión génica, proteómica, metabolómica y circuitos genómicos.

La **Genética médica** es la aplicación de la genética en el contexto de la medicina. Incluye diferentes áreas: genética clínica, genética bioquímica, genética molecular, citogenética, genética de enfermedades comunes y el asesoramiento genético.

Cualquier área de la genética médica se considera un híbrido de los anteriores. Por ejemplo la genética clínica es un híbrido de la medicina clínica y la genética. La genética bioquímica es un híbrido de la bioquímica y la genética y en ésta se incluye el estudio de cromosomas.

Se empiezan a utilizar las pruebas genéticas para el **diagnóstico de enfermedades**, la confirmación diagnóstica, la información del pronóstico así como del recorrido de la enfermedad, para confirmar la presencia de enfermedad en pacientes asintomáticos y, con diferentes grados de certeza, predecir el riesgo de enfermedades futuras en personas sanas y en su descendencia.

Existe la posibilidad de desarrollo de técnicas para **tratar enfermedades hereditarias**; aunque este procedimiento implica reemplazar, manipular o suplementar los genes no funcionales con genes funcionales. En esencia, la terapia génica es la introducción de genes en el ADN de una persona para tratar enfermedades.

La terapia génica (TG) reúne procedimientos que permiten la introducción de genes sanos o normales dentro de las células de un organismo, mediante las llamadas **Tecnologías de Transferencia de Genes**. La terapéutica ha procurado incidir en la historia natural de las enfermedades desde un punto de vista sintomático, fisiopatológico y etiológico, siendo probablemente esta última aproximación la más efectiva y la más deseada. Esta aproximación es completamente revolucionaria en la terapéutica, ya que hasta hace relativamente poco tiempo el material genético de los seres humanos era inaccesible a algún tipo de corrección o tratamiento. Compañías farmacéuticas y centros de investigación de Europa, Estados Unidos y Japón ya han apostado a esta nueva posibilidad. La idea de estas multinacionales no es solo conocer y obtener estos componentes, sino producirlos en grandes cantidades y utilizarlos como terapia, o manipulando su actividad para diseñar una estrategia curativa. En definitiva, utilizar la habilidad intrínseca de nuestro cuerpo en construirse, en mantenerse vivo y en auto repararse.

Hasta ahora, creíamos que nuestros padres y abuelos simplemente nos pasaban sus genes. Que las experiencias que habían almacenado en sus vidas no se adquirían y se inutilizaban perpetuamente. Porque confiábamos en que los genes se transmitían inalterables de generación en generación. Sin modificaciones. Mucho se ha escrito sobre la incidencia del entorno y de los vínculos tempranos, en especial el ambiente familiar y luego social, como factores propiciadores de un desarrollo psicofisiológico saludable o vulnerable, y como factores facilitadores de expresión de predisposiciones genéticas o La hiperactivación crónica de determinados circuitos genera una hipersensibilidad a reactivar esas respuestas ante futuros estímulos. De esta forma las experiencias anteriores oficialrán como facilitaciones de respuestas posteriores. Experiencias tempranas nocivas crónicas, generan una carga alostática por abuso de los sistemas de homeostasis y un “fenotipo vulnerable”.

Los factores externos pueden influir en el complejo entramado de interruptores que hace falta conectar y desconectar para dar lugar, por ejemplo, al desarrollo de un cáncer. No se trata por tanto únicamente de qué genes heredamos o no de nuestros padres, sino de si están ‘encendi-

dos' o 'apagados' a través de interruptores epigenéticos. Fig. No mutaciones y si hipoventilacion

La **EPIGENÉTICA**: resulta crucial para el desarrollo, el crecimiento, el envejecimiento y el cáncer. Si bien no altera la secuencia de ADN influye en su expresión y, ciertamente, puede afectar a la salud. Son las "epimutaciones" las que, según algunas teorías, darían origen a enfermedades como la esquizofrenia, mientras que las variaciones epigenéticas explican, por ejemplo, las discordancias entre gemelos idénticos, quienes muestran idénticas secuencias de ADN.

VI. DE LA "PROTEÓMICA"

Proteómica clínica

La proteómica ofrece una información altamente complementaria de la genómica; como la mayoría de las funciones biológicas las realizan las proteínas, la proteómica ofrece una nueva visión de la enfermedad. A pesar de su complejidad, el rápido y notable desarrollo en los últimos años ha conducido a su aplicación a los procesos patológicos o proteómica clínica, la cual se ocupa de la identificación sistemática y exhaustiva, a gran escala, de patrones proteicos de enfermedad y de la aplicación de esos datos a los pacientes (estudio de la enfermedad, susceptibilidad, prevención, selección de terapias, seguimiento de los tratamientos, etc.).

Chips (arrays) de proteínas

Los perfiles proteicos, tanto de suero (u otros líquidos fisiológicos) como de células o tejidos, también puede obtenerse a partir de la utilización de chips (o micro matrices) de proteínas. Éstos pueden clasificarse en dos grandes grupos, según lo que capturan o analizan.

Otra estrategia utilizada en terapia génica del cáncer se basa en la suplementación de las células malignas con **genes supresores tumorales** (p53, por ejemplo). Se ha utilizado también la transferencia al tumor de genes que inhiben la **angiogénesis** (endostatina, angiostatina, etc) para eliminar el tumor por falta de aporte vascular. Por último, una de las estrategias que han tenido más éxito y que ofrecen mejores perspectivas

de futuro es la **inmunopotenciación**, es decir, favorecer la puesta en marcha de una respuesta inmune frente a las células tumorales. En este sentido, se han transferido los genes de gran variedad de citoquinas o moléculas inmunopotenciadoras.

VII. DE LA “BIOINGENIERÍA GENÉTICA”

Con el nombre de **medicina regenerativa** se denomina una nueva rama de la ciencia médica especializada en la reparación de los tejidos u órganos dañados mediante células producidas a partir de progenitores, bien sean éstos de origen embrionario, de cordón umbilical o de individuos adultos, independientemente de que su origen sea humano o animal.

En la mayoría de casos, la creación de tejidos y estructuras biológicas *in vitro* requiere un considerable conocimiento de la célula para garantizar su supervivencia, crecimiento e incentivar su funcionalidad.

Otro campo de la ingeniería de tejidos es la introducción a los propios componentes la estipulación requerida para inducir las funciones vitales. En muchos casos, el mantenimiento del cultivo celular no es suficiente. Factores de crecimiento, hormonas, metabolitos específicos o nutrientes, estímulos químicos y físicos son en ocasiones necesarios. Por ejemplo, ciertas células responden a cambios en el oxígeno como parte de su desarrollo normal, como pueda ser los Condrocitos, el cual debe adaptarse a condiciones de baja concentración de O_2 o hipoxia durante los desarrollos esqueléticos. Otros, como las células Endoteliales, responden a una tensión cortante desde el fluido que fluye, el cual se encuentra en los vasos sanguíneos.

Enfrentarse al reto del trasplante en la “diabetes mellitus”, particularmente en la tipo 1.

Las células troncales o células madre poseen dos propiedades muy interesantes: capacidad de proliferar de forma indefinida en condiciones de cultivo controladas y capacidad de diferenciarse a cualquiera de los tipos celulares del organismo. Estas células han abierto una nueva forma de abordar la Medicina Regenerativa. Aunque la tecnología para generar tipos celulares a partir de células troncales humanas no está lejana, la investigación de los procesos de autorrenovación, diferenciación

y selección de células productoras de insulina y de otros tipos celulares diferenciados a partir de células embrionarias dió lugar a resultados prometedores que son la base para el estudio de dichos procesos con células troncales de origen humano. Dicha propuesta de investigación se puede aplicar a otras patologías neurodegenerativas, cardíacas, osteoarticulares.

Dianas terapéuticas

En los últimos años han surgido las denominadas dianas terapéuticas. Se denominan así a sitios muy específicos del funcionamiento de la célula, normalmente reacciones químicas necesarias para la vida celular, y que están controladas por proteínas originadas en los genes alterados que producen el cáncer. La inhibición de estas dianas produce la muerte celular, al no poder realizar la célula parte de sus funciones vitales. Una de las ventajas de este tipo de tratamiento es que las células normales pueden no necesitar estas reacciones para vivir, de manera que no serían afectadas por los tratamientos.

Se han multiplicado las técnicas de ingeniería genética para manipular los genes de las células vivas de los organismos. Se han insertado un gen de una célula humana en una bacteria, de tal forma que dicha bacteria estará en condiciones de fabricar la sustancia humana que resulte de la expresión de dicho gen. Esta técnica permite la producción de cantidades prácticamente ilimitadas de sustancia que en circunstancias normales solo existen en pequeñas cantidades.

Esto es en realidad, una forma mas avanzada de conocer la anatomía, fisiología y patología; es decir, el estudio clásico en medicina pero en el que hemos bajado, o ascendido, según se considere, un nivel más, desde la histología, y citología hemos saltado al interior las células mismas a los componentes que las caracterizan.

También se puede **impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis**, como fenómeno fundamental para el crecimiento tumoral y desarrollo posterior de las metástasis. Está regulada por una serie de sustancias, entre las que destaca el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Existen actualmente fármacos que desencadenan maniobras a distintos niveles para inhibir este proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos, impidiendo así el crecimiento tumoral (por ejemplo el anticuerpo llamado bevacizumab).

La biología molecular cambiará la clasificación de las enfermedades y las estrategias de tratamiento. La precisión del tratamiento va más allá de la personalización, en el sentido de más profundización en las características de la enfermedad y, por lo tanto, en el diseño del tratamiento.

Es difícil negar que estamos ante cambios profundos en los contenidos de las profesiones sanitarias y las relaciones y dependencias entre ellas, las relaciones con los pacientes y la imperiosa necesidad de adaptar las instituciones sanitarias para dar respuesta a estos cambios, especialmente en lo que se refiere a la sostenibilidad.

La necesidad de la genómica en el entendimiento de la naturaleza humana en el desarrollo de sus enfermedades es un proceso que llevará a cambiar los conceptos fundamentales de la medicina y generará una visión de los manejos clínicos basados en una complejidad que no excluye la naturaleza genética de los individuos ni rechaza la influencia ambiental en el proceso fisiopatológico.

Valorado el presente podemos imaginar el futuro.

La Medicina en el futuro ha de servirse aun más intensamente, de la química, la ingeniería y la informática para conseguir un desarrollo más personalizado. Este futuro que es en parte presente, no debe nunca olvidar lo propio, la medicina, ajustando lo ajeno, la tecnología, para entender mejor la enfermedad y conseguir adecuadamente la salud.

Hay evidentes razones científicas. El espléndido crecimiento de la biología, así como la física y la química aplicadas a la misma, sin duda ha supuesto un conocimiento más profundo del ser humano en la salud y en la enfermedad, ampliando de forma impresionante el diagnóstico y tratamiento de sus padecimientos. Ha cambiado mucho la concepción biológica del hombre... pero este sigue solo ante sus temores, sus angustias, sus porqués y sus para qué; sigue sin certezas científicas sobre sus arcanos trascendentales aunque la fe le pueda proporcionar consuelo ante los mismos. Y así pues el hombre actual se encuentra ante una notable paradoja: vive más, sabe más del mundo y de su biología, lucha mucho mejor contra la enfermedad, pero sigue sin tener resueltos sus más profundos interrogantes.

Una última pregunta me plantea el final de este análisis. ¿Están nuestras Facultades y Hospitales, profesores y alumnos capacitados unos para enseñar y otros para recibir todo este cúmulo de conocimientos? Muchas gracias.

CNVs y obesidad

Del 156Kb cr5
Muestra: OB7

Delección chr5:101648073-101804734

Gen	Pacientes	Controles
SLCO4C1	0	0
SLCO6A1	0	2

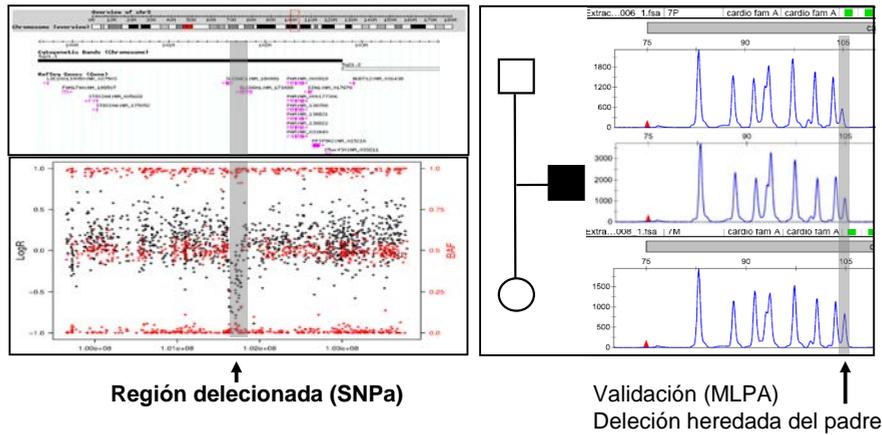
Deleciones descritas en
16.000 pacientes y 8.000
controles de la Signature
Database (E. Eichler)

Fig.1. Homocigosidad y delección del chr 5.

CNVs y obesidad **Dup 203Kb cr20**
Muestra: OB1

Duplicación chr20:13815165-14018869

Gen	Pacientes	Controles
MACROD2	0	0
SEL1L2	0	0

Deleciones descritas en 16.000 pacientes y 8.000 controles de la Signature Database (E. Eichler)

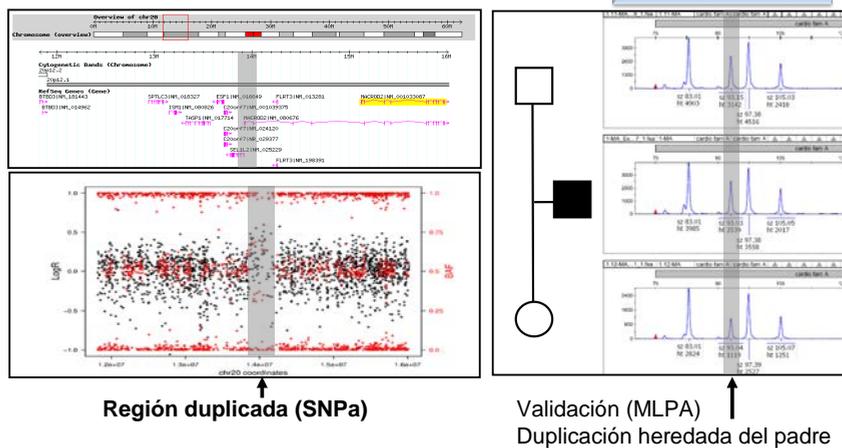


Fig. 2. Homocigosidad. Duplicación chr 5

Receptor 4 de Melanocortina (MC4R) Sus mutaciones: las más comunes en obesidad monogénica

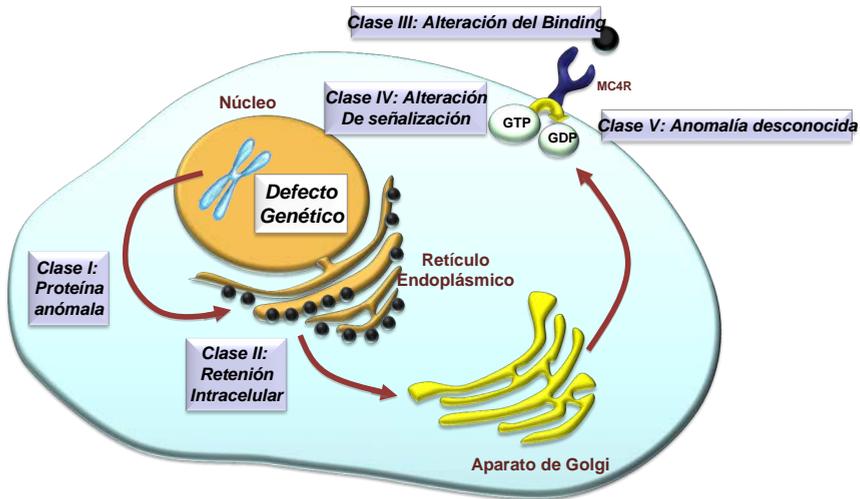


Fig. 3.- Mutaciones. En el núcleo se producen proteínas, que no pueden salir del protoplasma.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomic healthcare. *Genome Med.* 2009;1:2.
- Campbell, A.M. & L.J. Heyer. 2007. *Discovering genomics, proteomics and bioinformatics.* CSHL Press & Benjamin Cummings. San Francisco, California. 352 p. (ISBN 0-8053-4722-4)
- Evans JP, Dale DC, Fomous C. Preparing for a consumer-driven genomic age. *N Engl J Med.* 2010;363:1099- 103.
- Genomic Medicine, vol 1. Report of Science and Technology Committee. House of Lords, 2009. London (<http://www.parliament.uk/hlscience/>).
- Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;363(4):301-4.
- Personalized Medicine Coalition. The case for personalized medicine, 2009. USA. (www.personalizedmedicinecoalition.org).
- Van Eyk J, Dunn M, editores. *Clinical proteomics. From diagnosis to therapy.* Wiley-VCH; 2008.

INTERVENCIONES

Prof. García Sagredo

En primer lugar me levanto para felicitar al ponente porque ha hecho una labor de síntesis impresionante de lo que es la Medicina en el siglo XXI, pero no solo ha hecho un repaso de lo que ha ocurrido sino que ha hecho una valoración racional con un extraordinario paralelismo con lo que ha ocurrido con su disciplina personal, la Neurocirugía.

Solo quiero hacer unos comentarios. En primer lugar decirle que me ha gustado la cita que ha hecho del New England Journal acerca de la Medicina de Precisión. En este momento, con la genómica y el resto de las ómicas en la boca de todos, la medicina personalizada es la consecuencia. Quiero decirle que yo soy un apóstol de la recomendación de las Academias de Ciencias Americanas acerca del término Medicina de Precisión en vez de Medicina Personalizada, ya que ésta es la que se ha venido haciendo desde los tiempos de Hipócrates, en cambio precisión es lo que conseguimos con las ómicas, precisar el diagnóstico, precisar el pronóstico y, sobre todo, precisar el tratamiento.

Me han gustado mucho las consideraciones que ha realizado sobre la ética en genómica, epigenética y genética médica; por supuesto en la ciencia moderna el mercantilismo está ahí y la genética ha contribuido a ello a través de los estudios de genómica masiva buscando genes que pudieran predecir la aparición de enfermedades, lo que ha propiciado un gran negocio, algo que ya hemos discutido en esta Corporación con motivo de la sesión conjunta con la Federación de Academias de Medicina Europeas, es el fenómeno denominado DTC (*direct to consumer*) en el que empresas en internet ofrecen por 300 €. o menos, estudios genéticos con los que van a predecir individualmente qué enfermedades se pueden tener, qué tipo de alimentación es la ideal para el perfil genético individual, etc.

Otro comentario es el referido a las CNVs, las variaciones en el número de copias. Hasta no hace mucho, se pensaba que teníamos dos copias de cada gen, posteriormente se vio que podíamos tener más de dos o incluso solo una y como solo se analizaban pacientes, se pensó que esa era la causa de la enfermedad, hoy sabemos que somos flexibles o plásticos, tolerantes a la variación de número de copias sin que tenga una traducción patológica. Sin ir más lejos, esta misma tarde comentaba con un colega lo difícil que es delimitar el término normal en genética, qué es ser

normal genéticamente. Este es el gran drama, se puede leer el genoma completo de un individuo pero la bioinformática no acaba de ayudarnos y no somos capaces de trasladar el exceso de información al paciente. Un ejemplo claro es el de los hallazgos inesperados que no sabemos interpretar pero que habría que comunicar al paciente. Por eso debe de estar claramente expuesto en el consentimiento informado previo a cualquier estudio genómico.

Una pequeña y última precisión, cuando se empezó el proyecto del genoma humano se pensaban analizar y secuenciar los 100.000 genes de la especie humana, cuando se finalizó este proyecto se concluyó que aproximadamente solo teníamos 22.000 genes, aunque aún no se conoce el número exacto.

Prof. Blázquez Fernández

Enhorabuena por la brillante presentación que ha realizado acerca de la visión global del estado de la Medicina en el año 2013, como sobre el perfil particular de la Neurocirugía en el siglo XXI. Sin duda esta es una difícil tarea, no en balde en los últimos 60 años ha habido un avance de la Medicina superior a lo ocurrido en los veinte siglos anteriores. Por ello la labor de síntesis y la riqueza de datos y conceptos expuestos han sido extraordinarios.

Ante esta avalancha de información deseo formularle dos preguntas. Con la primera quiero conocer sus puntos de vista acerca de la dirección que seguirá la Neurociencia en los próximos años, y de forma particular en el campo de la NeuroCirugía. También me gustaría conocer los mecanismos de acción seguidos por el termodel y el gliadel cuando son utilizados para el tratamiento de los gliomas.

De nuevo quiero expresarle mi más cálida felicitación por su excelente conferencia.

Prof. Rubia Vila

Muchas gracias al Profesor Calatayud por su conferencia y por los conocimientos que nos ha transmitido. Mi pregunta es puramente técnica y por curiosidad: Tengo entendido que cuando se implantan electrodos en el cerebro se genera una gliosis a su alrededor que hace que disminuya

la eficacia de la estimulación eléctrica, o incluso que la haga imposible. ¿Qué se hace entonces? ¿Vuelven a implantarse nuevos electrodos?

Prof. Manuel Díaz-Rubio García

Yo también me levanto para felicitar al Prof. Calatayud, porque hablar del estado actual de la Medicina siempre es complicado, en primer lugar por el enfoque que uno le quiere dar y en segundo lugar el resultado del reto. Creo que lo primero ha sido muy novedoso, porque sin abandonar la precisión del oficio del Sillón que ocupa, ha sido capaz también de mostrar algunos de los valores que la Medicina actual tiene y se están desarrollando.

Quería hacer un comentario y luego una pregunta personal, si la puede contestar, porque evidentemente, yo creo que cuando al final dice “yo no sé lo que puedo decir, ni lo que puedo contestar” nos pasa un poco a todos. En cuanto al comentario quisiera destacar la pobreza que tiene la Medicina actual de desarrollar nuevos conceptos. Cuando nos sumergimos en la Medicina del siglo XIX y primeros del XX, donde la Medicina cambió en los conceptos y en las formas de interpretar las enfermedades, observamos una gran riqueza de pensamiento y de reflexión de los médicos más avanzados de aquella época. Hacía descripciones conceptuales de las enfermedades y de otros aspectos clínicos y patogénicos que ahora hemos abandonado. Ahora lo dejamos todo en manos de la técnica. Es verdad que el desarrollo en cuanto al diagnóstico ha sido tan brutal que hoy día el diagnóstico lo hacemos en horas, cuando hasta hace 20 o 25 años tardaba días, semanas, meses o incluso no se hacía. Por tanto estamos ante una Medicina tremendamente nueva, pero como yo digo, es muy escasa en la reflexión que también ha apuntado el conferenciante y en esa capacidad conceptual que estamos abandonando, dejándolo todo al albur de la informática, la digitalización y de todas las nuevas tecnologías.

La pregunta sería en relación con la última diapositiva que ha puesto cuando dice “yo no quisiera ser esa placa llena de sensores y que la Medicina puede caminar hacia ello” y ahí también me gustaría que me contestara con una reflexión de la Medicina que a él le ha tocado vivir a lo largo de su vida y también la Medicina que él sabe que se vivía anteriormente. Yo siempre recuerdo y alguna vez siendo Presidente he contado la anécdota, que a los médicos del siglo XVII y XIX les costó mucho trabajo

dejar de meter el dedo en el orinal, chuparse el dedo para saber si en esa orina había azúcar o no había azúcar, y aceptaban con mucha dificultad que una analítica determinada pudiera hacer abandonar aquella escasa técnica que tenían. Por lo tanto, nosotros, que siempre estamos hablando y debemos de hacerlo, porque es la medicina que todavía nos toca vivir, de la medicina humana, muy humanizada donde tenemos que estar cada vez más en contacto con el paciente, al cual tenemos que explicarle absolutamente todo. ¿Usted cree que eso es mejor que la Medicina a la que usted que hace referencia con esa placa o es peor? Porque está claro que cuando estamos enfermos y vamos al médico, lo que queremos es entregarnos al médico, y la prueba es que firmamos sin leerlo el consentimiento informado. Yo creo que es algo tan profundamente interesante e incluso contradictorio que es lo que demandamos como sociedad y luego cómo nos entregamos, como paciente, al médico y a la medicina como ciencia. Creo que todo esto merece una reflexión y evitar hablar siempre de que la medicina anterior se practicaba mejor y la actual está en manos de la técnica y los médicos somos “menos médicos”. La nueva medicina será aun más novedosa y debemos estar preparados para ella. Abrir nuestras mentes a estos grandes cambios y aceptarlos como bueno para todos.

Creo finalmente, que la sociedad y la Medicina, no estaba preparada para asumir esta cantidad ingente de nuevos conocimientos que se han producido y de la gran tecnología que se ha puesto a nuestro servicio en los últimos años.

De nuevo mi felicitación Profesor Calatayud.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Dar una imagen general de la medicina desde la perspectiva de una especialidad concreta es muy difícil porque el riesgo del especialista parece que limita su visión, no ha sido el caso de Vicente Calatayud que desde la perspectiva de la neurocirugía ha sido capaz de repasar los avances de los últimos tiempos y además nos ha ofrecido una visión de futuro, por lo menos de aquello que estos momentos creemos que habrá de tener un desarrollo más importante.

Cree Calatayud y muchos de nosotros con él, que se están viviendo tres o cuatro revoluciones científicas simultáneas, por un lado el desarrollo de las revoluciones llamadas “ómicas”, por otro lado las revoluciones

de imagen que comenzaron en los 70 y que siguen desarrollándose, la espectroscopia por resonancia nuclear magnética es posible que cambie por completo nuestro sistema de diagnóstico y por otra parte la progresiva expansión de robots quirúrgicos cada día más refinados.

Se plantea Calatayud si estamos en un tempo de encrucijada y posiblemente tenga razón.

La impresión que tenemos es que estamos asistiendo a unos momentos de cambio acelerado como no se habían visto previamente, además creemos que se trata de un impulso de largo recorrido del que ahora solo estamos viendo el comienzo.

Por último quiero agradecer a Vicente Calatayud el enorme esfuerzo que ha tenido que hacer para preparar esta interesantísima presentación.

Muchas gracias. Se levanta la Sesión.

XXI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 26 DE NOVIEMBRE DE 2013

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

**EPIGENÉTICA: VISIÓN EVOLUTIVA E IMPLICACIÓN
EN LA ENFERMEDAD**

***EPIGENETICS: EVOLUTIONARY VIEW
AND INVOLVEMENTS IN DISEASE***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA SAGREDO

Académico de Número

**DOCTOR JOSEPH CERVI (1663-1748). MÉDICO
REAL. PRIMER PRESIDENTE DE LA ACADEMIA
MEDICA MATRITENSE**

***DOCTOR JOSEPH CERVI (1663-1748). ROYAL DOC-
TOR. FIRST PRESIDENT OF THE MATRITENSE ME-
DICAL ACADEMY***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL PÉREZ GARCÍA

Académico Correspondiente

EPIGENÉTICA: VISIÓN EVOLUTIVA E IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD

EPIGENETICS: EVOLUTIONARY VIEW AND INVOLVEMENT IN DISEASE

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA SAGREDO

Académico de Número

Resumen

La epigenética es la modificación reversible del ADN que cambia el modelo de expresión génica sin afectar a la secuencia nucleotídica del ADN. Dado que solo el 5-10% de los genes están activos en una célula diferenciada, es la epigenética quien cambia o modula la expresión génica mediante la inactivación de genes por tres mecanismos: metilación del ADN, modificación de las histonas y regulación mediada por el ARN de interferencia.

Entre los fenómenos epigenéticos destacan:

- 1: la inactivación del cromosoma X, que permite la compensación de dosis tras la asimetría alcanzada por los cromosomas sexuales debida a la evolución.
- 2: la impronta genética que es un mecanismo epigenético de los mamíferos que da lugar a una expresión génica monoalélica específica del origen parental que podría conferir ventajas evolutivas.
- 3: y los mecanismos de activación-inactivación génica necesarios para la diferenciación celular cuya alteración, muchas veces por causas ambientales, además de conservarse en la división celular puede transmitirse a generaciones sucesivas y participa tanto en la enfermedad como en los mecanismos de adaptación.

Abstract

Epigenetics is the reversible modification of the DNA that the pattern of gene expression changes without affect the nucleotide DNA sequence. Since only 5-10% of the genes are active in an adult differentiated cell, is epigenetics who changes or modulates gene expression through the inactivation of genes by three mechanisms: DNA methylation, histone modification, and regulation mediated by RNA interference.

Epigenetic landscape include:

1: inactivation of the X chromosome that allows dosage compensation after the sexual chromosomes asymmetry achieved through the evolution.

2: genetic imprinting that is an epigenetic mechanism of mammals that leads during development to a monoallelic gene expression specific of parental origin which could confer evolutionary advantages.

3: and mechanisms of gene activation-inactivation during cell differentiation whose alteration, often due to environmental causes, should be preserved across the cellular mitotic division and also with the possibility to be passed to successive generations. That epigenetic alteration involves, both in disease development, and in mechanisms of adaptation.

DEFINICIÓN:

El Diccionario de Términos Médicos (1) define la epigenética como la “disciplina científica, rama de la genética, que estudia los cambios heredables en la función génica que se producen sin alteración de la secuencia del ADN”.

Por su parte, Cummings en su libro *Human Heredity* (2) define a la epigenética como la modificación química reversible del ADN cromosómico, metilación de bases, y/o asociado a la estructura de las proteínas histónicas que cambian el modelo de expresión sin afectar a la secuencia nucleotídica del ADN.

El término epigenética se acuñó en 1942 por el biólogo inglés Conrad Waddington para explicar la diferenciación celular mediante alteraciones en la expresión génica sin que hubiera cambios en la secuencia de ADN. Pero no es hasta 1975 cuando se publica la primera evidencia de que la adición de determinados compuestos químicos al ADN -grupos metilo- podía inactivar genes. Además, añadiendo sustancias químicas que destruyeran los grupos metilo, aquellos genes inactivados volvían a estar activos.

En medicina, concretamente en la práctica clínica, la epigenética empieza a jugar un papel en relación al comportamiento de determinados síndromes malformativos producidos por alteraciones en genes con impronta genómica, como el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman por un lado y, por otro, suministrando una explicación al fenotipo de enfermedades ligadas al X mediante el mecanismo de inactivación del cromosoma X.

En el momento actual, la epigenética se utiliza de forma constante para explicar mecanismos etiopatogénicos no bien conocidos de forma que existe un debate sobre qué es real, qué es moda y qué es comodín.

INACTIVACIÓN DE GENES:

Tan solo el 5-10% de los genes están activos en una célula diferenciada. La epigenética, que cambia o modula la expresión de uno o varios genes, actúa mediante la inactivación o silenciamiento de esos genes. Los mecanismos de silenciamiento son tres:

1. Metilación del ADN
2. Modificación de las histonas, proteínas que sustentan la arquitectura de la molécula de ADN, también conocido como remodelación de la cromatina.
3. Regulación mediada por el ARN de interferencia

La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo (CH_3) en una citosina, lo que impediría su transcripción, es lo que se denomina el silenciamiento génico. La metilación de la citosina básicamente impide la unión de las proteínas transcripcionales con el gen. La metilación de citosinas es la causante de la inactivación del cromosoma X y de las improntas genómicas.

La remodelación de la cromatina mediante la metilación o acetilación de las histonas hace que cambie el empaquetamiento de la molécula de ADN. Si el empaquetamiento es abierto el o los genes implicados pueden transcribirse, por el contrario, si el empaquetamiento es cerrado, la transcripción no es posible por lo que se dice que el gen está apagado o silenciado (3). Este mecanismo de empaquetamiento del ADN en los nucleosomas se denomina remodelación de la cromatina que es uno de los mecanismos principales de la regulación génica.

Por último, los micro-ARNs (miRNAs) forman un complejo con determinadas proteínas y se unen a los mRNAs escindiéndolos o bloqueando los ribosomas lo que impide la traslación del mRNA. Es lo que se denomina el silenciamiento de genes con ARN de interferencia (RNAi).

ROLES DE LA EPIGENÉTICA:

Los mecanismos epigenéticos, modificando la expresión génica, participan en:

1. Inactivación del cromosoma X
2. Improntado génico
3. Desarrollo embrionario
4. Diferenciación tisular

5. Represión de DNA parásito (transposones)
6. Regulación génica mediante metilación de las islas CpG, que normalmente no están metiladas, jugando un papel importante en la patología médica.

Estos roles de la epigenética, pueden ayudar a resolver determinadas preguntas generales acerca de mecanismos evolutivos y de diferenciación tales como:

- A) ¿Por qué no hay demasiada diferencia entre hombres y mujeres en la especie humana?
- B) ¿Por qué aún no se han conseguido clones humanos?
- C) ¿Por qué algunos gemelos difieren en aspectos relevantes?
- D) ¿Por qué hay dificultades para entender la evolución? ¿Quién tenía razón, Lamarck (1744-1829) o Darwin (1809-1882)?

Para responder a estas preguntas narraré, a continuación, tres historias

PRIMERA HISTORIA: INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

Hasta 1959 no se resolvió la base cromosómica de la determinación del sexo (4). Pero fue Mary Lyon en 1.961 (5) quien describe el fenómeno de inactivación por azar del cromosoma X. Mary Lyon, nació en 1925 y se dedicó a la genética en el departamento de Conrad Waddington estudiando los efectos genéticos de la radiación. En ese departamento, examinando en ratas mutaciones del cromosoma X tras radiación, describió que las hembras heterocigóticas tienen un patrón del pelo moteado, llegando a la conclusión de que uno de los X se inactiva al azar en los primeros estadios de la embriogénesis. Este fenómeno explicaría porque algunas mujeres heterocigotas para una enfermedad ligada al X, como la distrofia muscular de Duchenne o la hemofilia A, pueden tener algún grado mínimo de manifestación de la enfermedad.

¿Por qué se inactiva un cromosoma X en las hembras de los mamíferos? La explicación es fácil si se tiene una visión evolutiva de la expresión del cromosoma X. Se piensa que los cromosomas sexuales en el reino animal han evolucionado desde un par de autosomas, uno de los cuales adquiere genes de determinación sexual. Pero dada la asimetría de los cromosomas sexuales, la dosis génica a lo largo de la evolución se hace diferente de forma paulatina entre machos y hembras, por lo que necesita ser compensada (6). El modelo de compensación de dosis

génica propuesto por Reik y Lewis en 2005 (7) y que ya sugirió previamente Ohno en 1967 (8) se basa en que en unos casos los cromosomas X o sus equivalentes se expresan al 50% en los animales homogaméticos (XX) para compensar la expresión al 100% del cromosoma X único o su equivalente en los animales heterogaméticos (XY), mientras que en otras especies los dos cromosomas X en los animales homogaméticos se expresaran normalmente al 100% ya que el cromosoma X único en el sexo heterogamético se expresará al 200%. De esta forma en el *C. elegans* la expresión del X en los homogaméticos es del 50%, en la *Drosophila* el X de los machos está sobreexpresado al 200%, en las aves, dependiendo de la especie, ocurren los dos mecanismos y, finalmente, en los mamíferos con placenta la compensación de dosis se efectúa inactivando el cromosoma X “sobrante”. Por lo tanto, sólo en los mamíferos placentarios existe el fenómeno de inactivación del cromosoma X. Aquí conviene distinguir entre marsupiales y mamíferos euterianos. En los primeros siempre el X inactivo es el de origen paterno mientras que en el resto de los mamíferos, como describió Mary Lyon, el X inactivo es tanto el paterno como el materno, realizándose esta inactivación siempre al azar excepto en la placenta donde el X inactivo es exclusivamente el paterno.

Este mecanismo tan complejo de inactivación en los mamíferos, según el modelo descrito por Reik y Lewis, comprobado posteriormente, se realiza de la siguiente forma: En el cigoto femenino recién fecundado están activos los dos cromosomas X. Rápidamente, en el blastocito se inactiva el cromosoma X paterno en todas las células, tanto en las que van a derivar en el trofoectodermo como en las que van a derivar en la masa celular interna. Poco después, cuando se produce la diferenciación celular entre placenta y embrión, en las células del epiblasto se borran las marcas de inactivación volviendo a estar activos por un corto periodo de tiempo ambos cromosomas X. Más adelante, vuelve a inactivarse uno de los cromosomas X y en este momento tal inactivación se produce al azar. Mientras tanto, en el trofoectodermo y posteriormente la placenta, no ha habido borrado de las marcas de inactivación por lo que finalmente el cromosoma X inactivo en la placenta es siempre el cromosoma X de origen paterno.

La inactivación diferente del cromosoma X en la placenta permite diferenciar el ADN fetal libre en plasma de una mujer embarazada, casi todo de origen placentario, para posibilitar un diagnóstico prenatal no invasivo (9, 10).

La inactivación del cromosoma X está regida por el gen *Xist* (*X inactive-specific transcript*) y lo que ocurre es que *Xist* se transcribe en ARN no codificante que produce el silenciamiento genético en *cis* en el cromosoma paterno (11) y posteriormente, tras la reactivación, sigue con una transcripción monoalélica al azar durante la diferenciación (12). El mecanismo de inactivación sigue un patrón similar al de la impronta genética (véase más abajo) junto con una modificación de las histonas empaquetando fuertemente el ADN de ese cromosoma, incluso haciendo que se replique tardíamente durante el ciclo celular.

ANEXO A LA PRIMERA HISTORIA: CROMOSOMA Y

Si la evolución de los cromosomas sexuales ha sido asimétrica de forma que uno de ellos, el cromosoma Y o su equivalente en otras especies, ha ido disminuyendo de tamaño, ¿se podría determinar el futuro del cromosoma Y?

Jenifer Marshal Graves (13-16), a través de varias publicaciones llega a la conclusión de que el cromosoma Y desaparecerá. En su ponencia a la "8th E.C.A. Conference" celebrada en Oporto (véase en www.e-c-a.eu) en 2011 predice que el cromosoma Y puede desaparecer ya que hace 166 millones de años el cromosoma Y tenía 1.669 genes y hoy tiene 45 por lo que estima una pérdida de 9,8 genes por millón de años. Teniendo en cuenta esta tasa de pérdida de genes, el cromosoma Y desaparecerá en 4,6 millones de años.

En cualquier caso, la evolución ha procurado genes sustitutos al crucial gen *SRY* localizado en el cromosoma Y que es determinante de la diferenciación embrionaria masculina. El gen *SOX3*, localizado en el cromosoma X, puede suplir esa función en ausencia del cromosoma Y y por lo tanto la ausencia del gen *SRY* (14, 16, 17), como se ha comprobado en algún caso de varón XX *SRY* negativo (18).

SEGUNDA HISTORIA: IMPRONTA GENÓMICA

La impronta genómica es un mecanismo epigenético de los mamíferos que da lugar durante el desarrollo a una expresión génica monoalélica específica del origen parental. En este caso, la expresión de un gen se determina por el sexo del progenitor que transmite el gen, es lo que se denomina "memoria del origen parental".

La expresión de un gen se silencia dependiendo de su origen parental (madre o padre) y se dice que está marcado o improntado.

Este fenómeno de impronta genómica se describió por primera vez por Surani (19) en 1984, pero 4 años antes se intuía ya que era la manera de explicar lo que ocurría cuando había una disomía uniparental, descrita por Eric Engel en 1980 (20).

Muchos de los genes con impronta regulan el crecimiento del embrión y/o de la placenta y sus funciones. Un ejemplo clásico es el gen *Igf2* (*insulin-like growth factor*), que solo se expresa en embriones en el cromosoma de origen paterno, de forma que cuando hay dos copias paternas el embrión es más grande y, por el contrario, si hay dos copias maternas es más pequeño. Otros genes con impronta de origen parental son importantes en la adaptación neonatal como la lactancia o la regulación del metabolismo, o en la conducta y adaptación social.

Importante a considerar es que este tipo de modificación epigenética es siempre reversible en la línea germinal, es la única forma de mantener el origen parental, la memoria parental. Las marcas siempre se borran cuando la célula inicia la meiosis en las gónadas, para marcarse posteriormente al finalizar la maduración de la célula gamética de acuerdo con el sexo del sujeto y así marcar la “memoria parental”.

Los genes con impronta son aproximadamente el 1% del genoma y juegan un papel importante en numerosos efectos dependientes del origen parental en algunas enfermedades hereditarias (21).

Entre las enfermedades asociadas con genes o regiones improntadas cabe destacar:

- Diabetes neonatal transitoria, en el cromosoma 6
- Síndrome de Russell-Silver, en el cromosoma 7
- Síndrome de Wiedemann-Beckwith, en el cromosoma 11
- Síndrome de Prader-Willi y Síndrome de Angelman, en el cromosoma 15
- Pseudohipoparatiroidismo asociado al gen *GNAS*, en el cromosoma 20
- Alteraciones psiquiátricas y de conducta como
 - o Esquizofrenia
 - o Autismo
 - o TOC
 - o Déficit de atención con hiperactividad
 - o Enfermedad bipolar

COSTE DEL IMPRONTADO

La impronta genómica que juega un papel importante en el desarrollo fetal y neonatal tiene, por otro lado, un coste importante desde el punto de vista genético. Cualquier gen con impronta genómica se expresa monoalélicamente, por ello sus mutaciones tendrán una penetrancia elevada. Además, para agravar el panorama, las mutaciones de estos genes suelen ser del tipo de pérdida de función. De forma más sutil, estos genes tienen un efecto sobre la dinámica de la evolución, parece que la selección natural no es idéntica en los genes maternos y en los paternos (22)

Como describe Giradot y col (22), en los mamíferos los genes con impronta se distribuyen al azar por todo el genoma, pero están agrupados en dominios conservados evolutivamente que comprenden varias megabases de ADN. Cada uno controlado por una región reguladora denominada ICR "*imprinting control region*".

Los dominios con impronta transcriben cientos de genes "*small non-coding RNA*" de menos de 100 bases de tamaño, incluyendo microRNAs y snoRNAs "*small nucleolar RNAs*". Incluso parece existir una cierta especialización ya que estudios recientes sugieren que algunos microRNAs con impronta contribuyen a la tumorigenesis (23), mientras que los snoRNAs con impronta pueden contribuir a enfermedades relacionadas con la impronta (24).

Un claro ejemplo de los efectos patológicos de la ausencia o doble presencia de genes con impronta es el de los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Ambos síndromes se pueden producir por dos mecanismos principales: la microdelección del cromosoma 15 o la disomía uniparental de dicho cromosoma.

Se había observado que una delección muy pequeña en los brazos largos del cromosoma 15, cerca del centrómero, 15q11-q13, acompañaba en unos casos al síndrome de Prader-Willi y en otros casos al síndrome de Angelman. Finalmente, se estableció que esa delección era la causante de ambos síndromes. Pero lo que no se conocía era la clave de qué hacía que fuera uno u otro síndrome, tan diferentes entre sí.

El síndrome de Prader-Willi descrito por primera vez por Prader en 1956 consiste en hipotonía durante el primer año de vida, retraso mental, obesidad, hiperfagia, estatura corta y manos y pies pequeños. La delección descrita por Butler y col en 1986 (25) se encuentra en el 70% de los pacientes. Posteriormente Nicholls y col en 1989 (26) encontraron que los casos en los que no había delección había una disomía uniparental

materna en aproximadamente 25-28%. El resto de los pacientes, 2-5%, tienen una mutación en el centro del improntado del cromosoma 15.

El síndrome de Angelman, descrito en 1965 por Angelman (27), también se le conoce como síndrome de *'happy puppet'*. Se caracteriza por un retraso motor e intelectual grave, ataxia, hipotonía, convulsiones, ausencia de lenguaje y facies característica en la que destaca prognatismo y boca abierta con protrusión lingual. Magenis y col en 1987 (28) describen una delección del cromosoma 15 similar a la del síndrome de Prader-Willi que se observa en un 70% de los pacientes. Posteriormente Malcolm y col y Engel en 1991 (29, 30) describen que un 3-5% tienen una disomía uniparental paterna. Como en el síndrome de Prader-Willi, un 2-5% tendrán mutación en el centro de impronta del cromosoma 15, pero a diferencia de aquél, entre un 10 y un 15% de los pacientes con síndrome de Angelman tienen una mutación en el gen *UBE3A*.

La explicación de por qué una misma delección cromosómica es capaz de inducir dos síndromes polimalformativos diferentes o por qué una disomía uniparental del cromosoma 15 origina esos dos mismos síndromes, está en que en la región q11-q13 del cromosoma 15 hay varios genes que tienen una impronta genómica con memoria de origen parental. Los genes *SNRPN* y *NDN* tienen una impronta materna, mientras que el gen *UBE3A* tiene una impronta paterna. Esto quiere decir que los genes *SNRPN* y *NDN* están activos exclusivamente en el cromosoma 15 de origen paterno y el gen *UBE3A* está activo en el cromosoma 15 de origen materno. Estos genes, en consecuencia, tienen una expresión monoalélica.

Un individuo con una delección 15q11-q13 del cromosoma paterno es nulisómico funcional para los genes *SNRPN* y *NDN* ya que ambos están silenciados en el cromosoma materno, la única copia presente para esa zona delecionada. Si lo que ha ocurrido es una disomía uniparental materna, aunque hay dos copias de los genes *SNRPN* y *NDN*, ambas están silenciadas, por lo que de nuevo hay una nulisomía funcional. En ambos casos, la resultante es un síndrome de Prader-Willi.

Similarmente, un individuo con una delección 15q11-q13 del cromosoma materno es nulisómico funcional para el gen *UBE3A* ya que está silenciado en el cromosoma paterno, la única copia presente para esa zona delecionada. Si lo que ha ocurrido es una disomía uniparental paterna, aunque hay dos copias del gen *UBE3A*, ambas están silenciadas, por lo que de nuevo hay una nulisomía funcional, en ambos casos, la resultante es un síndrome de Angelman.

¿TIENEN LAS LEYES GENÉTICAS UNA INTERPRETACIÓN SOCIOLÓGICA?

Teorías evolutivas sobre la impronta genómica

Dado que la impronta genómica es exclusiva de los mamíferos, debe haber alguna explicación evolutiva basada en que pueda aparecer alguna característica beneficiosa. Dentro de las teorías evolutivas de la impronta genómica, las que más éxito han tenido desde el principio son las que buscan una interpretación sociológica, que se pueden resumir en dos:

- Hipótesis del “conflicto genómico” (*kinship*)
- Hipótesis de la “coadaptación”

La hipótesis del “conflicto genómico” (*kinship*) se basa en el hecho de que en muchas especies de mamíferos hay desigual provisión de recursos parentales después de la concepción y los genes paternos activos tratan de obtener el máximo de recursos maternos en los descendientes con “alelos paternos”, mientras que los genes maternos activos tratan de distribuir por igual los recursos maternos limitados

Esta teoría se basa en que los primeros genes que se improntan o se marcan con memoria parental se refieren a los sistemas de aprovisionamiento. Así, el silenciamiento materno disminuye el flujo de recursos mientras que el silenciamiento paterno los aumenta. El otro aspecto en la etapa fetal influido por la impronta genómica es el del crecimiento fetal en los mamíferos placentarios. Un ejemplo sería el del sistema *Igf2-Igf2r*. *Igf2*, que se expresa en la copia de origen paterno, aumenta el crecimiento fetal. Por el contrario, *Igf2r*, el receptor *Igf2* que se expresa en la copia de origen materno, inhibe el crecimiento fetal.

Por lo tanto, la hipótesis del “conflicto genómico” (*kinship*) intenta explicar que la provisión pre y postnatal se mejora con genes de expresión monoalélica, esta sería una forma de evolución ya que aunque la expresión haploide aumenta los efectos deletéreos, los genes recesivos de alteraciones graves tendrían efecto en los portadores debido a la pérdida de heterocigosidad pero tiene la ventaja de una fijación rápida si se trata de mejoras evolutivas ya que un solo alelo basta. El monoalelismo facilita la adaptación haciendo que sea más rápida y eficiente. Un ejemplo es el de los genes *peg1* y *peg3*, de expresión paterna, que mejoran la función placentaria y la capacidad de mamar en ratones.

Esta teoría que puede ser válida en muchas especies de mamíferos en los que el macho dominante intenta perpetuar –fijar– sus genes, no tiene

una explicación similar en la especie humana. No parece que sea importante la expresión de genes placentarios en la especie humana ya que no hay mucha presión adaptativa ni tampoco hay multipaternidad. Pero sí podría haber otras razones que apoyaran esta teoría en la especie humana como la de la bipedestación. El hecho de la bipedestación que confiere un cambio importante en la pelvis humana y, en consecuencia, obligaría a acortar los embarazos para que el cráneo, más grande en la especie humana, pase por el canal del parto, la presión evolutiva estaría hacia el lado de producir fetos pequeños regulando los genes con impronta que tienen un efecto en el crecimiento fetal y placentario (31).

Las premisas de esta teoría *kinship*, sociológica y etológica, han cambiado con los conocimientos moleculares actuales, de forma que se la puede denominar como la hipótesis de demografía, evolución y “kinship” (32). Según Brandvain y col (32) estarían implicados genes que tienen que ver con el aspecto del fenotipo más que con el de crecimiento. Los aspectos en los que influiría la impronta genómica son tales como los fenotipos cognitivo y conductual, la reacción a ambientes nuevos, la dominancia social y la consolidación de la memoria.

Brandvain y col proponen que el improntado puede contribuir a mejorar los mecanismos de la eficacia/adaptación biológica, el denominado *fitness*. Los factores demográficos que ocasionan asimetría, como la razón sexual, la migración sexo específica y el sistema de emparejamiento, favorecen la evolución del improntado. El efecto de la selección natural en la frecuencia alélica depende no solo del efecto del alelo en el *fitness* individual sino de cómo este *fitness* se afecta por las copias del alelo en otros miembros de la población. Cuando dos individuos se cruzan y difieren en los alelos materno y paterno, la selección puede favorecer la impronta de genes de forma que se suprime el menos favorable.

Tercera historia: Regulación epigenética durante el desarrollo

De los aproximadamente 22.000 genes que posee un individuo, tan solo unos pocos centenares, en algunos casos varios miles, están activos en una célula adulta diferenciada. En cambio, en la etapa embrionaria caracterizada por un fuerte desarrollo y diferenciación celular están activos de forma secuencial muchos más genes. Esta activación-silenciamiento de los genes de acuerdo a la estructura y función de la célula están regulados por mecanismos epigenéticos. Los mecanismos epigené-

ticos, por lo tanto, regulan la accesibilidad del ADN a lo largo de la vida de un individuo (3).

Inmediatamente después de la fertilización, el genoma paterno sufre una rápida desmetilación del DNA y modificación de las histonas. El genoma materno, por el contrario, se desmetila gradualmente, y eventualmente se inicia una nueva ola de metilación embrionaria que establece la marca del desarrollo de los tejidos embrionarios (33). Como resultado, cada célula tiene su patrón epigenético propio que se debe mantener cuidadosamente para regular la expresión génica apropiada (3).

Donde puede verse mejor el papel de la epigenética es en las enfermedades comunes o enfermedades de herencia multifactorial en las que determinadas características solo pueden explicarse satisfactoriamente a través de la epigenética. En este sentido Petronis (34) enumera las siguientes características de las enfermedades comunes que pueden explicarse mediante la epigenética:

La discordancia en gemelos monocigóticos se entiende dado que la influencia epigenética probablemente sea distinta a medida que van teniendo situaciones vitales diferentes. La razón sexual diferente, esto es la mayor afectación de un sexo determinado en diferentes enfermedades, se explicaría por el impacto hormonal en la regulación de determinados genes. La diferente penetrancia o herencia según el progenitor afectado se explica por el fenómeno de la impronta genómica citado más arriba. La edad de comienzo y la fluctuación (recaídas de la enfermedad) se explican por la disregulación epigenética y la tolerancia.

ESTABILIDAD MITÓTICA

Se denomina estabilidad mitótica a la capacidad del epigenoma de replicarse y transmitirse durante la proliferación celular a través de la mitosis. Es la forma de mantenerse el epigenoma, esto es el patrón de activación e inactivación de los genes a través de las diferentes generaciones celulares. Esto es lo que suele llamarse herencia epigenética, pero siguiendo a Skinner, este término de herencia epigenética debe reservarse a la transmisión del epigenoma a través de generaciones (35).

En condiciones normales, el epigenoma de un tejido o de un órgano debe mantenerse constante a lo largo de la vida. Variaciones del epigenoma o del patrón de activación-silenciamiento de los genes se relacionan

con enfermedad y sobre todo con cáncer. Estas variaciones habitualmente se producen por factores ambientales.

El patrón epigenómico va cambiando a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo quedando constante una vez alcanzada la diferenciación adulta. Los factores ambientales capaces de producir alteraciones epigenéticas pueden actuar en cualquier momento, pero una de las ventanas críticas está durante la etapa de desarrollo.

Siguiendo el modelo propuesto por Skinner, en un momento determinado de la división celular durante el desarrollo, se produce una modificación epigenética de forma que a partir de ese momento habrá dos generaciones celulares, una que mantiene el epigenoma original y otra con el epigenoma alterado. La línea celular normal tiene una actividad genómica normal. Es decir su transcriptoma es normal, y por lo tanto la biología celular es normal. Por el contrario, las células modificadas epigenéticamente tienen un transcriptoma alterado lo que hace que la biología o fisiología celular esté modificada cuyo resultado puede ser el desarrollo de una enfermedad o simplemente ser la causa de una variación fenotípica. En resumen, la alteración del epigenoma puede resultar en una enfermedad o en una mayor susceptibilidad a una enfermedad, pero también puede contribuir a fenómenos de adaptación al ambiente a través de las variaciones fenotípicas. Por lo tanto, la variación epigenética puede tener tanto ventajas como inconvenientes adaptativos, siempre como resultado a variaciones ambientales (35).

EPIGENÉTICA TRANSGENERACIONAL

Llegados a este punto y teniendo en cuenta algunas observaciones, ¿pueden heredarse las variaciones epigenéticas? Dicho de otra forma, ¿existe una herencia epigenética? De nuevo, Skinner, propone el término epigenética transgeneracional, que consistiría en la modificación epigenética de las células germinales lo que posibilitaría su transmisión a generaciones posteriores. Deben ser cambios epigenómicos como el del improntado para evitar el proceso de desmetilación y se puede producir en los espermatozoides a lo largo de la vida de un individuo o en las células primordiales femeninas en el estadio embrionario (35).

Al igual que la modificación epigenética en las células somáticas, se modifica el epigenoma y la actividad genómica –transcriptoma– en las siguientes generaciones lo que facilitaría la adaptación e influiría en la selección.

En resumen, considerando al genoma como algo estable, el epigenoma se caracteriza por su plasticidad y es responsable de la influencia del ambiente sobre el individuo posibilitando tanto la enfermedad como la capacidad evolutiva.

Entre los posibles factores ambientales con efecto epigenético transgeneracional se pueden citar al bisfenol A (36), la vinclozolina, las dioxinas (35), pero también factores nutricionales e incluso el estrés (37).

Lim y Brunet (37) resumen los siguientes mecanismos implicados en la herencia epigenética: metilación del ADN, modificación de las histonas y ARNs no codificantes (piRNAs, miRNAs). Ambos autores añaden que la herencia epigenética puede estar inducida por cambios metabólicos en los progenitores o por cambios ambientales en éstos, aunque todas las evidencias están aún en el lado animal. A modo de ejemplo, relatan cómo los cambios metabólicos inducidos por la sobrenutrición o por la restricción nutritiva en los padres, inducen cambios epigenéticos. Así, la exposición de ratas a una dieta rica en grasas produce una alteración en el metabolismo de la insulina y una expresión alterada de los genes de la célula pancreática en la siguiente generación (38). Por el contrario, la restricción en la dieta induce la herencia de fenotipos metabólicos alterados como el de los lípidos (39). Lim y Brunet (37) también apuntan al estrés ambiental como factor de la herencia epigenética en *Drosophila* así como las modificaciones epigenéticas heredables a través del ARN que deriva de secuencias virales, como se ha observado en *C. Elegans*.

Estos mismos autores proponen que los mecanismos de la herencia epigenética se han seleccionado a lo largo de la evolución ya que la capacidad de pasar información sobre el ambiente a los descendientes puede tener una ventaja evolutiva. En este sentido, refiriéndonos a la capacidad evolutiva de un individuo, las marcas de la herencia epigenética pueden afectar a la cromatina en determinados loci mas o menos accesibles a los enzimas de reparación del ADN y hacer que esos loci sean más o menos propensos a mutaciones (40, 41)

EPILOGO DE LA TERCERA HISTORIA: EPIGENÉTICA Y CÁNCER

La importancia de los cambios epigenéticos en la aparición y el desarrollo del cáncer es crucial. Las células malignas van acompañadas de una hipometilación global (20-60%) y una hipermetilación local en las islas CpG y ambos sucesos son graduales (42). La hipometilación daría

cuenta de la inestabilidad cromosómica y de la activación de oncogenes. En el otro lado, la hipermetilación sería la causante de la inactivación de genes supresores de tumores.

Se puede ver una revisión muy importante de Esteller y Heyn (43, 44) sobre los cambios epigenéticos tanto en diferentes tumores como en algunas otras enfermedades comunes.

CONCLUSIÓN:

Ahora ya se pueden encontrar argumentos para responder a las preguntas que se plantearon al inicio de este artículo:

- A) ¿Por qué no hay demasiada diferencia entre hombres y mujeres en la especie humana? La inactivación del cromosoma X compensa la dosis génica entre hombres y mujeres.
- B) ¿Por qué aún no se han conseguido clones humanos? El calendario de activación e inactivación de genes, fundamental para el desarrollo embrionario y la diferenciación celular, se debe a modificaciones epigenéticas que pueden no estar conservadas cuando se alteran los mecanismos de reproducción para conseguir una clonación.
- C) ¿Por qué algunos gemelos difieren en aspectos relevantes? Las modificaciones epigenéticas inducidas por factores ambientales pueden explicar de forma clara estas diferencias, dado que el ambiente no siempre será el mismo.
- D) ¿Por qué hay dificultades para entender la evolución? ¿Quién tenía razón, Lamarck (1744-1829) o Darwin (1809-1882)? El conocimiento de la herencia epigenética o de la epigenética transgeneracional hace que en parte puedan ser válidas ambas teorías evolutivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
2. Cummings M.R. Herencia Humana: Principios y conceptos. 3 ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1995 1995.
3. Rodenhiser D., Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. C.M.A.J.: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2006;174(3):341-8.

4. Harper P. A short history of Medical Genetics. New York: Oxford University Press; 2008 2008.
5. Lyon M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature*. 1961;190:372-3.
6. Bachtrog D. Y-chromosome evolution: emerging insights into processes of Y-chromosome degeneration. *Nature reviews Genetics*. 2013;14(2):113-24.
7. Reik W., Lewis A. Co-evolution of X-chromosome inactivation and imprinting in mammals. *Nature reviews Genetics*. 2005;6(5):403-10.
8. Ohno S. *Sex Chromosomes and Sex-linked Genes.*: Springer-Verlag; 1967.
9. Wright C.F., Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Human reproduction update*. 2009;15(1):139-51.
10. Papageorgiou E.A., Karagrorgiou A., Tsaliki E., Velissariou V., Carter N.P., Patsalis P.C. Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21. *Nature medicine*. 2011;17(4):510-3.
11. Heard E., Chaumeil J., Masui O., Okamoto I. Mammalian X-chromosome inactivation: an epigenetics paradigm. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. 2004;69:89-102.
12. Mak W., Nesterova T.B., de Napoles M., Appanah R., Yamanaka S., Otte A.P., et al. Reactivation of the paternal X chromosome in early mouse embryos. *Science*. 2004;303(5658):666-9.
13. Graves J.A. Sex chromosome specialization and degeneration in mammals. *Cell*. 2006;124(5):901-14.
14. Graves J.A., Gecz J., Hameister H. Evolution of the human X--a smart and sexy chromosome that controls speciation and development. *Cytogenetic and genome research*. 2002;99(1-4):141-5.
15. Graves J.A. How to Evolve New Vertebrate Sex Determining Genes. *Developmental Dynamics*. 2013;242:354-9.
16. Marshall Graves J.A. Human Y chromosome, sex determination, and spermatogenesis- a feminist view. *Biology of reproduction*. 2000;63(3):667-76.
17. Mizuno K., Kojima Y., Kamisawa H., Moritoki Y., Nishio H., Kohri K., et al. Gene expression profile during testicular development in patients With SRY-negative 46,XX testicular disorder of sex development. *Urology*. 2013;82(6):1453 e1-7.
18. Xiao B., Ji X., Xing Y., Chen Y.W., Tao J. A rare case of 46, XX SRY-negative male with approximately 74-kb duplication in a region upstream of SOX9. *European journal of medical genetics*. 2013;56(12):695-8.
19. Surani M.A., Barton S.C., Norris M.L. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature*. 1984;308(5959):548-50.
20. Engel E. A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. *Am J. MedGenet*. 1980;6(2):137-43.
21. Wilkins J.F., Ubeda F. Diseases associated with genomic imprinting. *Progress in molecular biology and translational science*. 2011;101:401-45.
22. Girardot M., Cavaille J., Feil R. Small regulatory RNAs controlled by genomic imprinting and their contribution to human disease. *Epigenetics: official journal of the DNA Methylation Society*. 2012;7(12):1341-8.

23. Valleron W., Laprevotte E., Gautier E.F., Quelen C., Demur C., Delabesse E., et al. Specific small nucleolar RNA expression profiles in acute leukemia. *Leukemia*. 2012;26(9):2052-60.
24. de Smith A.J., Purmann C., Walters R.G., Ellis R.J., Holder S.E., Van Haelst MM, et al. A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Human molecular genetics*. 2009;18(17):3257-65.
25. Butler M.G., Meaney F.J., Palmer C.G. Clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with Prader-Labhart-Willi syndrome. *American journal of medical genetics*. 1986;23(3):793-809.
26. Nicholls R.D., Knoll J.H., Butler M.G., Karam S., Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature*. 1989;342(6247):281-5.
27. Angelman H. 'Puppet' children. A report on three cases. *Developmental medicine and child neurology*. 1965;7:681-8.
28. Magenis R.E., Brown M.G., Lacy D.A., Budden S., LaFranchi S. Is Angelman syndrome an alternate result of del(15)(q11q13)? *American journal of medical genetics*. 1987;28(4):829-38.
29. Malcolm S., Clayton-Smith J., Nichols M., Robb S., Webb T., Armour JA, et al. Uniparental paternal disomy in Angelman's syndrome. *Lancet*. 1991;337(8743):694-7.
30. Engel E. Chromosome 15 uniparental disomy is not frequent in Angelman syndrome. *American journal of human genetics*. 1991;49(2):459-60.
31. Isles A.R. Evolution of genomic imprinting in humans: does bipedalism have a role? *Trends Genet*. 2009;25(11):495-500.
32. Brandvain Y., Van Cleve J., Ubeda F., Wilkins J.F. Demography, kinship, and the evolving theory of genomic imprinting. *Trends Genet*. 2011;27(7):251-7.
33. Surani M.A., Hayashi K., Hajkova P. Genetic and epigenetic regulators of pluripotency. *Cell*. 2007;128(4):747-62.
34. Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends Genet*. 2001;17(3):142-6.
35. Skinner M.K. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics: official journal of the DNA Methylation Society*. 2011;6(7):838-42.
36. Yeo M., Berglund K., Hanna M., Guo J.U., Kittur J., Torres M.D., et al. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(11):4315-20.
37. Lim JP, Brunet A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends Genet*. 2013;29(3):176-86.
38. Ng S.F., Lin R.C., Laybutt D.R., Barres R., Owens J.A., Morris M.J. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature*. 2010;467(7318):963-6.
39. Carone B.R., Fauquier L., Habib N., Shea J.M., Hart C.E., Li R., et al. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell*. 2010;143(7):1084-96.
40. Borde V., Robine N., Lin W., Bonfils S., Geli V., Nicolas A. Histone H3

- lysine 4 trimethylation marks meiotic recombination initiation sites. *The EMBO journal*. 2009;28(2):99-111.
41. Buard J., Barthes P., Grey C., de Massy B. Distinct histone modifications define initiation and repair of meiotic recombination in the mouse. *The EMBO journal*. 2009;28(17):2616-24.
 42. Esteller M. Epigenetics in cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;358(11):1148-59.
 43. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *NatRevGenet*. 2010;8:286-98.
 44. Heyn H., Esteller M. DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. *Nature reviews Genetics*. 2012;13(10):679-92.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Muchas gracias al Prof. García Sagredo no sólo por su magnífica conferencia, sino por haber traído este tema tan actual a la Academia.

Tengo tres preguntas. La primera es muy sencilla: ¿Cómo es posible que tengamos el mismo número de genes que el ratón?

La segunda está relacionada con lo que sabemos de las proteínas, que controlan y gobiernan el organismo. ¿Cómo es posible que sólo un 4% de genes codifiquen proteínas?

La tercera está en relación con las diatribas e hipótesis antitéticas que se suelen dar en la historia de la ciencia. Por ejemplo, en física, la discusión de si las partículas se comportan como corpúsculos u ondas. O en biología la que se dio entre Cajal y Retzius en relación con la contigüidad o continuidad entre las células nerviosas.

Y la que se planteó entre Charles Darwin y Jean-Baptiste Lamarck.

Generalmente, cuando se plantean estas hipótesis contrarias, el tiempo suele dar la razón a las dos. La física cuántica dice que las partículas se comportan tanto como corpúsculos como ondas. En el caso de Cajal, tuvo razón, pero existen sinapsis eléctricas que hacen que muchas células funcionen como un sincitio, y aparte de ello, desde el punto de vista trófico existe una continuidad entre células.

Mi pregunta es pues: ¿Estamos asistiendo a una herencia lamarckiana débil, como dicen algunos autores?

Prof. Seoane Prado

“De los interesantes aspectos epigenéticos que nos ha presentado, destacan las metilaciones y acilaciones. En relación con ello, que relación pueden tener con los efectos atribuidos a sustancias como el bisfenol-A”

Prof. Blázquez Fernández

Considero como un gran acierto la elección del tema de la Epigenética para la sesión científica que nos ocupa. Asimismo quiero felicitarle por por la excelente presentación sobre un tema de gran actualidad e interés. Entre los temas tratados en su conferencia me ha interesado especialmente lo relacionado con los genes con impronta y particularmente con el responsable de la expresión del gen del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo II (IGF-II) y los cambios del tamaño corporal en función del sexo. Relacionado con esto quiero saber si ello se debe a cambios en el patrón de crecimiento o solo a modificaciones del peso corporal. Como segunda pregunta me gustaría conocer si los recién nacidos pequeños para su edad están influenciados con alteraciones de genes con impronta.

Repito mis felicitaciones por su excelente conferencia.

**DOCTOR JOSEPH CERVI (1663-1748). MEDICO
REAL. PRIMER PRESIDENTE DE LA ACADEMIA
MEDICA MATRITENSE**

***DOCTOR JOSEPH CERVI (1663-1748) ROYAL DOC-
TOR. FIRST PRESIDENT OF THE MATRITENSE ME-
DICAL ACADEMY***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL PÉREZ GARCÍA

Académico Correspondiente

Resumen

En la comunicación se repasa de manera concisa la biografía del doctor Joseph Cervi (1663-1748), hasta su llegada a España en 1714, en el séquito de Isabel de Farnesio, segunda esposa del rey Felipe V, como médico real. Recordar el nacimiento en 12 de julio de 1733, de la Tertulia Literaria Médico Matritense, y un año más tarde, por Real Decreto de 12 de agosto de 1734, su conversión en Academia Médica Matritense, siendo nombrado su Presidente Perpetuo el doctor Cervi. Dar igualmente noticia documental de su actividad en ella hasta su fallecimiento.

Abstract

In the communication is concisely reviewed the biography of Dr. Joseph Cervi (1663-1748), until his arrival in Spain in 1714, in the retinue of Isabel de Farnesio, second wife of King Felipe V, as royal physician. Remember the birth on July 12, 1733, of the Medical Matritense Literary Gathering, and a year later, by Royal Decree of August 12, 1734, its conversion into Matritense Medical Academy, being appointed Dr. Cervi as Perpetual President. Also give documentary notice about his activity into it until his death.

Excmo señor Presidente, Cuerpo Académico. Señoras y Señores.

INTRODUCCIÓN

La primera vez que oí el nombre de Cervi, fue hace muchos años al profesor D. Valentin Matilla de feliz recuerdo, Académico de Número y Secretario Perpetuo de esta Corporación, durante más de cuatro décadas, en uno de nuestros frecuentes paseos matinales por la cercana plaza de Oriente, donde se hablaba de hechos y recuerdos varios. D. Valentin era una persona de conversación amena y siempre enriquecedora.

En una ocasión me señaló con humor que en la Academia había dos personajes melencoliosos: uno bajo dosel carmesí, se refería al rey Felipe V, nuestro fundador que preside, el salón de actos de la Academia, y el otro, era un encopetado médico Real, que había sido el primer presidente de la Academia Médica Matritense, que su retrato, era poco conocido, por no estar visible a los asistentes a los actos académicos, que había tenido una ubicación muy itinerante en la Corporación. Desde hace varios años, está ubicado su cuadro en el despacho del Secretario. D. Valentin conocía muy bien, como es de suponer, la historia de la Academia que plasmó en una bonita obra de fácil lectura, en 1984; además de otras de contenido académico.



JOSE CERVI (1663-1748)

Nació el 14 de octubre de 1663, en Parma (Italia), donde se graduó y doctoró en Medicina, discípulo del destacado catedrático Giuseppe Pompeyo Sacco (1634-1718), quien afirmaba que “El nuevo sistema médico, solo es observación y experimentación”. Fue médico rural en Castri Arquati, pueblo de la Emilia-Romaña.

El profesor Sacco envió a Cervi a España en 1707 (la primera vez que vino a tierras españolas), con el fin de que contactara con la Regia Sociedad de Medicina y otras Ciencias de Sevilla, fundada en 1697, con el nombre de Veneranda Tertulia Hispalense Médico-Chimica. Cervi en este viaje, también estuvo en Madrid, para conocer a los médicos de Felipe V y María Luisa de Saboya, su joven primera esposa, que murió con 26 años el día 14 de febrero de 1714, por tuberculosis ganglionar, que derrotó su precaria salud. Su físico era espigado y débil. Sus hijos, fueron Luis, el primero y Fernando (tercero) ocuparon el trono de España, Luis en 1724, duró ocho meses escasos. Fernando, reinó como Fernando VI. Parece que Cervi no fue recibido por los reyes, ni otros personajes de la Corte.

Felipe V, después de siete meses de viudedad, celebró su segunda boda por poderes, en 1714, con Isabel de Farnesio, en Parma su ciudad natal, la misma de Cervi, a la cual vio nacer, y asistió en su nacimiento. Ella tenía veintidós años y el novio casi treinta y uno. Felipe V se casó con Isabel de Farnesio, al poco de concluir la guerra de Sucesión (1702-1713). En 1714, fundó por Real cédula de 3 de octubre de este año la Real Academia Española de la Lengua.

CERVI DE NUEVO EN ESPAÑA. SEGUNDO VIAJE

Llegó en el séquito de la nueva reina de España, Isabel de Farnesio, pues era su médico personal, paisanos y de antiguo conocimiento y amistad.

Terminada la ceremonia de esponsales en la Corte española, Cervi y el capitán Ruiz, que mandaba la guardia personal de Isabel de Farnesio, regresaron a Parma.

Cervi, se ha escrito que taciturno y reservado, se incorporó al servicio de la casa ducal Farnesio, y a su cátedra en la Universidad, reiniciando una vida metódica y tediosa de estudio y documentación.

La reina sola en España, primero reclamó a su fiel nodriza, Laura Piscatori, que nunca se movería de su lado, y al Dr. Cervi su rendido amigo, que permaneció a su lado hasta la muerte, que fue acompañante perenne, conversador ameno, con don de gentes y de fuerte influjo, se dedicó de lleno a la reina. Estos sirvientes a Isabel de Farnesio le proporcionaban comodidad social y palaciega.

Isabel de Farnesio, de por sí impositiva, no cesaba en su empeño de dominar la situación en el ambiente palaciego, y su poder se va ampliando. Se ha afirmado por los historiadores que consigue una Corte a su medida.

SU TERCER VIAJE A ESPAÑA

Su llegada a Barcelona fue en octubre de 1718 tenía cincuenta y cinco años. Volvía reclamado por la reina que le necesitaba como médico y consejero. El señalaba que iba a servir a su Señora. Llegó como médico de Cámara de la reina. Vivió en Palacio y diariamente a la hora del almuerzo se sentaba a la mesa a comer con los reyes.

Felipe V, le nombra Médico Real, con el título de Consejero y Meritísimo Médico Primario de la Reina.

El médico Primario del Rey era el doctor don Juan Higgins, al que Felipe V, tenía en gran aprecio.

Parece que Isabel de Farnesio, guiada y tutelada por Cervi, estudió historia, retórica y geografía, ya tenía conocimientos de música y pintura, además de alemán, francés, latín y algo de español, que pronto adquirió soltura.

El rey Felipe V nunca llegó a hablar correctamente nuestra lengua.

RETRATO DE FELIPE V

Realizado por su pintor de Cámara, el famoso Jean Ranc, que llegó a España por deseo del rey. El pintor nació en Montpellier, en 1664 y murió en 1735, en Madrid. Perdió su estudio en el incendio del Alcázar de Madrid, ocurrido en 1734, que le provocó tristeza, llevándole a la muerte un año después, con problemas oculares.

Tuvo papel importante en la Corte española, pintando a todos los miembros. No mostraba las huellas de viruela que salpicaban el rostro de

Isabel de Farnesio, además le marcaba un busto que no era el verdadero, muy generoso.

CERVI Y LOS PINTORES. SU ASPECTO FÍSICO

Fue uno de los que más se entusiasmaron con la idea de ver como los pinceles de Ranc, le plasmaran en un lienzo. A él le gustaba, le apasionaba, que el artista de Cámara del rey, dulcificara un poco su semblante algo duro y severo, hiciera desaparecer su más que incipiente vientre, estilizando su figura, y alisara convenientemente la papada, que Cervi disimulaba con un pañuelo blanco, ingeniosamente anulado al cuello, como se aprecia en los grabados.

No lo consiguió ni con Ranc, ni con el también pintor Luis Meléndez. No se conoce si fue, porque ambos estaban muy ocupados o no llegaron a un acuerdo económico pues es sabido que Cervi era muy mirado en el gastar. Era grato para el no pagar, prefería que se lo regalaran. Estaba acostumbrado a recibir.

SU DIBUJO-GRABADO DE LA ACADEMIA

Se conocen cuatro grabados con la efigie de Cervi, firmados por el mismo artista y concebidos prácticamente igual. En un recuadro del mismo está enmarcado un óvalo, a guisa de marco que contiene una efigie del Médico Real. En la anchura del óvalo se lee una leyenda latina: "Caballero Jose Cervi Parmesano. Filosofo y Profesor de Medicina. A la edad de sesenta y cuatro años". En la parte baja se observa el escudo, simplemente un ciervo levantado sobre las patas posteriores. Rampante. Se aprecia su peluca rizada como siempre. Su ropaje austero. Firmados todos los grabados por Valerius Iriarte: pintor, grabador y tasador oficial de cuadros y Ascisclo Antonio Palomino, autor del grabado. Fue tratadista de Arte, pintor y grabador de gran fama en Madrid y en la Corte, donde recibió la influencia de Carreño y de Coello. Nació en Bujalance (Córdoba).



CERVI Y SUS CARGOS

Desde su llegada a España ostentó los siguientes: Médico Primario o Primer Médico, Médico Real del rey. (1729). Presidente del Real Protomedicato. Protomédico de sus Ejércitos o Primer Médico. Protomédico de Cataluña. Consejero del Rey y la Reina. Consejero de Hacienda (12-1-1724). Presidente de las Academias Médica de Sevilla, después de la Madrileña. Presidente de la Associazione Médica di Parma. Examinador de médicos, cirujanos y boticarios. Atendió a los Reyes durante las jornadas fuera de palacio. Todos los cargos señalados le fueron generosamente remunerados y además, vivía como se ha señalado en Palacio, comía en él, dispuso de carruaje de las cocheras reales e incluso se alumbró con cera de la intendencia oficial. Es fácil suponer la fortuna que reunió.

Destacó en Cervi su natural inclinación y aptitud para presidir los más dispares organismos, corporaciones o entidades, como las referidas. El tribunal del Protomedicato durante su presidencia, aumentó su prestigio y autoridad, sobre cuyas funciones y prerrogativas dictó disposiciones Felipe V en 1737. El Protomedicato desapareció en 1822.

CERVI Y SU BUEN HACER. PROTECCIONES

Su protección se hizo notar en instituciones que iban a tener protagonismo en la reforma de la medicina española de la época, como la Regia Sociedad Médica de Sevilla y la Academia Médica Matritense y otras. La autoridad y gestión de Cervi influyó en la salud e higiene de la población, y en su preparación teórica y práctica. Fueron surgiendo sistemas de prevención de epidemias y en el seno del Consejo de Castilla, nació la Junta Suprema de Sanidad (1720), que más adelante se fue ampliando en Juntas provinciales y locales. Los médicos alcanzan un papel protagonista, a través del Protomedicato, incluso en el campo de la higiene pública y privada. Se creó una inspección de epidemias que luchó contra la enfermedad en su mismo origen y desarrollo, muy especialmente la fiebre amarilla. La medicina se hizo pública, estatal y municipal. La práctica de los cirujanos romancistas y flebotomanos apoyada por el estudio de pequeños manuales, comenzó a mejorar en España con la llegada de Cervi. También protegió la enseñanza anatómica y quirúrgica de algunos cirujanos franceses e irlandeses, y también influyó entre los cirujanos y prácticos.

ELOGIOS

Los que recibió Cervi fueron ilimitados, a veces desmedidos y según la moda del momento casi siempre ampulosos. Algunas citas: “Todo se debe a Joseph Cervi”, otro dice: “Sabio, celebre, zeloso y liberal patricio, grande hombre”, etc, etc.

Uno muy curioso, cuando Cervi ya estaba muy anciano y enfermo, se le dedicó al fundarse la academia de Oporto, y su presidente Don Manuel Gomes da Lima, elogia a Cervi así: “Corifeo de las ciencias, Ampliador del arte, Atlante de la Medicina, Ingenio Imitador de la Naturaleza Autor de las más selectas máximas, Alma de las más sólidas sentencias y fuente de los más profundos Aphorismos”.

Los médicos más famosos de la época le apoyan, le dedican sus libros y también sus elogios: Vicente Gilabert, su “Exámen medicum per diálogos” (1736), Ortiz Barroso, “La Anatomía: luciente antorcha” (1739), Martin Martínez (1684-1734), anatomista madrileño graduado en Alcalá de Henares y médico de Felipe V, su “Anatomia completa” (1728), otras obras suyas fueron: “Philosophia Scéptica” (1730) y “Medicina Sceptica” (1722). Escribió también “Cirugia Moderna” (1725), y reeditadas

“Medicina Sceptica” y “la Cirugia”, en 1748 y 1727. “Medicina Sceptica”, ha sido reimpresa por esta Real Academia Nacional de Medicina, con amplio estudio introductorio del prof. Luis S. Granjel, en la Colección Biblioteca Histórica de la misma, como segundo volumen, de la edición de 1748. El citado Martin Martínez, llamó a Cervi “Protector y Caudillo ilustre de nuestra Facultad, Crédito de su Patria”. Los tres tomos de la “Floresta de disertaciones histórico-prácticas” (1741), de Baguer Oliver. Igualmente el médico palaciego Vicente Gilabert, dedicó a Cervi su obra “Exámen medicum per diálogos” (1736). Constaba de cinco tomos. También la “Formacopoeia Matritensis” (1739), fue dedicada a Cervi, quien ordenó al Protomedicato su publicación. En ella figura un retrato de Cervi, Presidente Perpetuo de la Academia. Se publicó con la aprobación de Cervi, y abonó los gastos el Colegio de Boticurios de Madrid, que pidió un préstamo. Fue reeditada en 1762, que dirigió don José Ortega, fundador de la Tertulia Médica en su casa de la calle de la Montera, nº10.

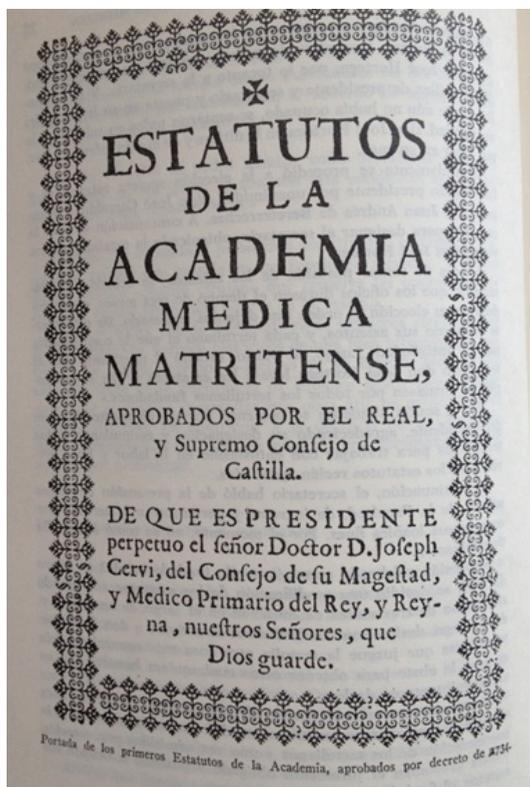
Cervi sentía gran admiración por D.Gregorio Mayans y Ciscar, bibliotecario de Felipe V, desde 1733 a 1739, y recomendaba la lectura de las “Epístolas latinas”, de Mayans a personas de la Corte. Como un honor, en 1739, le fue dedicada una planta de la familia de las Rochelias, la “Cerviana Satureiafolia”. En Parma, en 1733, el futuro rey Carlos III, en nombre de Felipe V y de Isabel de Farnesio, dedica a Cervi una placa conmemorativa, que se coloca en uno de los claustros de la Universidad, donde todavía se encuentra.

DISTINCIONES

Fue nombrado Miembro corresponsal extranjero de la Real Sociedad de Londres, la Academia de Ciencias de Paris también le incluyó en la nómina de sus miembros extranjeros. Los médicos de la Regia Sociedad Médica de Sevilla en agradecimiento a sus ayudas y apoyo, como Primer Médico de Cámara y Presidente del Protomedicato, le nombraron Presidente Perpetuo de la Sociedad.

NACE LA TERTULIA MÉDICA MATRITENSE

En el año 1733 profesores de medicina, cirugía y farmacia de los más cultivados ó preparados con inquietudes, empezaron a reunirse en



la biblioteca de la Casa-farmacia de D. Joseph Hortega, acreditado profesor de Farmacia, fundador de esta Tertulia a la que bautizaron con el nombre de Tertulia Literaria Médico-Química-Física, y redactaron unos Estatutos que formalizaron ó refrendaron con sus firmas.

A solicitud de los tertulianos, el Consejo Real de Castilla elevó al Rey la propuesta y dado el prestigio que había alcanzado esta Tertulia, el rey Felipe V, expidió una Real Cédula con fecha 13 de Septiembre de 1734, firmada en el Real Sitio del Buen Retiro, que aprobaba los Estatutos de la nueva Academia Médica Matritense, la cual desde aquella fecha se comenzó a considerarse y denominarse Real Academia Médica Matritense. Así se comprueba en documentos y publicaciones académicas de estos años, dedicatorias y en títulos que incorporaban los académicos en sus estudios.

Desde esta lejana fecha, esta vieja Corporación, ha desarrollado tarea continuada y eficaz, como consta en sus archivos y Anales.

La nueva Academia Médica Matritense quedó subordinada por sus Estatutos fundacionales, de 1734, a la autoridad de los Presidentes perpetuos nombrados por el Rey, como responsables del Protomedicato. Pues a él perteneció un buen número de académicos, existiendo pruebas de que estos solicitaron los beneficios que reportaba la condición de “criados de la Casa Real”, que ya se habían otorgado a los académicos de la Lengua, pues suponía beneficiarse de privilegios y gracias, preeminencias y exenciones, según un Real Decreto recogido en la Novísima Recopilación.

En la Nochebuena del año 1734 fue destruido por un incendio el Alcázar de los Austrias de Madrid, sede de los Reyes.

CERVI PRIMER PRESIDENTE PERPETUO

Por su cargo en el Protomedicato y ser el Primer médico de la Corte, le correspondió al todopoderoso Cervi, la Presidencia Perpetua de la Academia Médica Matritense. Hubo conformidad y unanimidad de todos los académicos fundadores, según consta en el acta correspondiente de 1734, que le llenaron de extremadas lisonjas y elogios.

Esta documentado que Cervi delegaba en bastantes ocasiones la Presidencia de la Academia, en las Juntas de Gobierno, ordinarias, académicas (literarias), en cumplimiento de los Estatutos. No obstante su control era efectivo sobre la Academia, como después haría su sustituto el Dr. José Suñol, a partir de la muerte de Felipe V en 22 de agosto de 1746.

La relación de Cervi con la Academia fue principalmente por carta, epistolar, con su Secretario D. José Hortega, alguna se puede consultar en el Archivo de esta Corporación entre 1741 y 1743. Cervi tuvo poder en los nombramientos de la Academia, designando personalmente profesionales que servían en Palacio, que incorporaba en ocasiones a la Junta de Gobierno, así nombraría el Dr. Baltasar de Torre y Ocón, como Vicepresidente, que lo impuso a la Academia, en quien delegó su autoridad, con título de Presidente anual. Igualmente designó varios médicos extranjeros destacados, como académicos.

La Academia heredó el rigor de actividad de la Tertulia: actuación académica, publicaciones etc. En nuestro archivo se conserva todavía algún trabajo y documento de la época. Se ha escrito que los Estatutos de la Academia Médica Matritense estuvieron inspirados y corregidos por Cervi, quizás siguiendo el modelo sevillano. Fueron posteriormente modificados en tres ocasiones.

Cervi no consiguió sede independiente para la Academia Médica Matritense, y quizás por ello su presidencia se realizó con menor brillantez que la obtenida por su gestión al frente de la Regia Sociedad Médica Hispalense. Fue Cervi importante protagonista en la vida social y sanitaria, así como académica de su época.

- Empeños: Recomendaciones

Durante el siglo XVII, se denominaban empeños a las recomendaciones, que el Dr. Cervi las utilizaba con frecuencia. Fue prudente, hábil, sutil, exquisito. Su comportamiento le hizo merecedor del respeto de todos en Palacio y fuera de él. Fue autoritario.

AÑO 1738. PROTECCIÓN REAL A LA ACADEMIA

En la sesión académica de 19 de julio de 1738, comunicaron los comisarios nombrados al efectivo; que fueron: Sr. Bereterrechea, director, Carralón y el Secretario, Sr. Hortega, de la audiencia que les había concedido el Rey Felipe V, en la que les fue entregada por su Majestad, la Real Cédula expedida en el Palacio del Buen Retiro, de fecha 15 de julio de 1738, dando a la Academia su Real Protección, y le concedía licencia para usar de sello particular y poder nombrar impresor. La Academia comunicó esta Protección real concedida por Felipe V, a las Academias de la Lengua, fundada por Real Cédula de 3 octubre de 1714, y de la Historia, con fecha 17 de junio de 1738, con los que ya tenía relación. Cesó en la Presidencia de la Academia en 1746 al morir Felipe V.

SELLO ACADÉMICO

Se describe en acta de 1739 “un espejo ustorio con cavo, que recoge los rayos del sol y prende fuego a un haz de leña, rodeando una corona de hojas de roble y laurel con la divisa: Mayor collectis viribus exit, es parte de un verso del poeta romano Claudiano.



RELACIONES DE LA ACADEMIA

Tuvo la Regia Academia Médica Matritense relación con el mundo científico europeo, en especial desde el viaje autorizado por el Rey, a iniciativa de Cervi, del Secretario don José Hortega por Francia, Inglaterra y Holanda.

SU BIBLIOTECA

Cervi la donó y dividió entre la Regia Sociedad de Sevilla y la Academia Médica Matritense.

MUERTE DE CERVI

Murió en el Palacio del Buen Retiro, el 25 de enero de 1748. Desde 1741, estuvo inválido sin salir de sus habitaciones ubicadas en el patio de oficios del Buen Retiro, iba siendo un anciano decrepito, asistido por solícitos criados y por el médico sevillano D. Diego Gaviria. Al morir contaba 85 años. Había estado 31 años al lado de los reyes, y médico privado de Isabel de Farnesio. Fue enterrado en la intimidad en la Iglesia de San Jerónimo de la Corte. Nuestra gratitud al actual párroco de ella, D. Julián Melero, por sus atenciones a nuestra visita para recoger datos sobre Cervi. También al gerente D. Francisco José Fernández García y todo el personal de administración, fundación, biblioteca y servicios de esta Academia por su información y tiempo dedicado.

EPÍLOGO

Lo hacemos con lo escrito por el inolvidable Doctor. D. Gregorio Marañón, sobre las Academias:

Señaló que las “Academias en general son las únicas instituciones españolas que pueden equivocarse en sus juicios, pero que carecen de prejuicios en todos los ordenes.

Cumplen su admirable obra con autoridad, eficacia y actualidad. El papel trascendental de las Academias es establecer el inmediato y matizado control del pensamiento de cada hombre que precisa con el pensamiento de los demás. Y aún más que el pensamiento, todas aquellas vivencias, intelectuales, afectivas y orgánicas que constituyen la personalidad del investigador”.

PALABRAS FINALES

Ha sido un honor ocupar esta tribuna, y por haberme ocupado del Dr. Cervi, figura médica en la Corte de Felipe V, de la Medicina de la España de la época y lo más importante, ser el Primer Presidente de la entonces denominada Academia Médica Matritense.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALBARRACÍN TEULÓN, A. El Espejo Ustorio, Símbolo de la Academia de Medicina. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*. Tomo CXI-2-1994. Madrid.
2. GONZÁLEZ DE POSADA, F. Historia Contextualizada de la Academia Médica Matritense en Relación con las Academias Sanitarias Coetáneas durante la Primera Etapa (2º Tercio del Siglo XVIII). *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*. Año 2010. Tomo CXXVII. Cuaderno Segundo. Madrid.
3. GUERRA, F. *Historia de la Medicina*. Tercera Edición. Ediciones Norma-Capitel. Madrid. 2007.
4. MARISCAL GARCÍA, N. Historia General de la Academia Nacional de Medicina. *Publicaciones Conmemorativas del II Centenario de su Fundación 1734-1934*. Conferencias Madrid. 1935.
5. MATILLA V. *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina* (Narrativa testimonial). Madrid. 1984.
6. MONTAÑA RAMONET, J.M. El Dr. José Cervi, Presidente Perpetuo de la Regia Sociedad de Medicina de Sevilla. Instituto de España. *Actos Conmemorativos del Tricentenario (1700-2000) de la Fundación de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla*. Año 2000.

7. MONTAÑA RAMONET, J.M. El Médico de la Reina. Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. (Segunda Edición). Sevilla 2009.
8. SÁNCHEZ GRAJEL, L. Historia de la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid. 2006.

INTERVENCIONES

Prof. González de Posada

La conferencia de nuestro académico José Manuel Pérez García me ha movido tres sentimientos. Primero, de gratitud. Segundo, de felicitación. Y tercero, de alegría. Y todo ello por mi convicción acerca de la *necesidad* que tiene esta Real Academia Nacional de Medicina de conocer correctamente la historia de su primera época: antecedentes, constitución primera y desarrollo durante el siglo XVIII.

Una historia consistente en la narración, aunque sea con adecuada interpretación, de los documentos existentes en sus archivos, en el mejor de los casos, es sólo una historia diacrónica e intrínseca. Además fue tildada de etapa *oscura*, precisamente por la escasez de documentación, por nuestro egregio compañero Luis Sánchez Granjel en su gran obra *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina*.

Por otra parte, hemos asistido previamente a una conferencia en la que se ha repetido el lema orteguiano “Yo soy yo y mi circunstancia”. Dada la concepción expuesta en ella de epigenética como “parte de la genética” (obviamente médica) no me ha parecido prudente intervenir en ella, pero sí ahora para felicitar, también, con este motivo, al Dr. García Sagredo. La circunstancia en la que nació y el contexto en el que vivió son elementos capitales para la construcción de la historia de una institución.

Digamos, pues, y básicamente que la RANM necesita, para su descripción durante el siglo XVIII, nuestro objeto hoy, una historia *contextualizada*, un conocimiento de lo que ocurría en el alrededor, de la realidad de la monarquía borbónica española, del desarrollo de las academias en ese siglo, de la proliferación inicial de las mismas en el segundo tercio, del fracaso de casi todas ante la aparición de nuevas expresiones de sociedades culturales –renovación científica de las academias militares, Real Colegio de Cirugía de Cádiz, Gabinetes de máquinas, Jardines botánicos, Sociedades de Amigos del País, etc.- También fueron de suma relevancia los procesos creadores de otras ‘academias’ que surgieron *desde*

ella ante el descontento de sus miembros por su inactividad, su ruptura con la forma triádica –constitución paritaria de médicos, boticarios y cirujanos- por el predominio expansivo, desde el poder ‘político’, del tercio de médicos, y su falta de autonomía: Real Colegio de Boticarios, Real Colegio de Cirujanos y Sociedad Médica Ntra. Sra. de la Esperanza. Y con este horizonte se presentan unos pequeños problemas complementarios acerca de los usos y desusos, esperados y aspirados, de los términos de Real, Regio y, sobre todo, del de Academia.

En síntesis, de nuevo, y sobre todo, gracias y enhorabuena.

Prof. Escudero Fernández

Gracias Sr. Presidente.

El hablar al final me obliga a repetir lo que ya se ha dicho. Yo me levanto muy gustoso a felicitar al Prof. Pérez García y a hacer algunas consideraciones.

Con motivo de que la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) me ha pedido recientemente una entrevista sobre la RANM tengo en mi memoria las fechas más recientes. Según ellas la "Tertulia Matritense" se inauguró en 1733 y por Célula Real de Felipe V en 1734 se contemplaba que los académicos podían ser de toda España por lo que se la confería la condición de "nacional". Vd. he creído entender que ha dicho que esto no ocurrió hasta 1738. Este dato que conoce muy bien como se ha visto en la intervención del Prof. González de Posada, viene en el anuario de la Academia y creo que debería corregirse.

Hay poca información, yo no sabía que era el médico de Isabel de Farnesio, segunda esposa de Felipe V, ni siquiera de su origen italiano.

También quiero unirme a lo que ha dicho el Prof. Díaz Rubio para agradecerle como hace las visitas guiadas, de forma extraordinaria, por lo que todo el mundo le reconoce su esfuerzo y entrega.

Muchas gracias y mi enhorabuena.

Prof. Luis Pablo Rodríguez

Deseo referir tres hechos concretos:

En primer lugar, como Secretario General de esta Corporación agradecer al Ilmo. Sr. D. José Manuel Pérez García la labor continuada en

la Guía de la visitas programadas a éste Real Academia y, agradecerle, igualmente la magnífica glosa que ha efectuado en recuerdo al primer presidente Dr. D. Joseph Cervi que lo fue, desde el reconocimiento como Corporación Regia, mediante sanción Real, del documento de 18 de septiembre de 1734 y transformar la inicial Tertulia Médica Chimica-Physica, e inmediatamente después Tertulia Médica Matritense de julio de 1733, condicionando la presidencia en el primer médico de Cámara.

En segundo lugar, recordar, por lo que ha mencionado el Dr. Pérez García, del secretario perpetuo, que ya hace unos quince años, que fui promotor de la supervisión de la perpetuidad de los cargos académicos y concretamente el del Secretario de la Academia, tal como figurará en las Actas de la misma, lo cual no impide, sino al contrario, que me parezca muy oportuno, como le decía D. Valentín Matilla, la sugerencia de intentar la posible localización de los restos del Dr. D. Joseph Cervi, en el Monasterio de El Escorial.

En tercer y último lugar, sobre la referencia que ha dado en la defensa que el presidente Cervi realizó sobre la intromisión que se produciría con la creación de otra Real Academia en Madrid y que fundamenta nuestro magnífico académico el Dr. D. Luis Sánchez Granjel, al relatar en su Historia de la Academia, como el académico D. Pedro Bedoya Paredes, en 1746, notificó a la misma que una Sociedad Médica de la Villa y Corte de Madrid aspiraba a alcanzar rango de Regia Academia, a partir de unas Constituciones, que habían aprobado en el Convento de las Recogidas. Son el primer secretario de la Tertulia y académico fundador el Dr. D. José Ortega, con el académico allegado al presidente el Dr. D. Tomás Francisco de Monleón, los encargados de comunicar este grave problema al presidente Dr. D. Giuseppe Cervi y Grasio, con total probabilidad, intervenciones y obtiene que el Real y Supremo Consejo de Castilla niegue la aprobación de la Constitución que pretendía esta Sociedad.

Mas todo ello, lo recuerdo, porque deseo documentarle con datos fidedignos que aparecen en el libro *Dicertación Physico-Medica de las Virtudes Medicinales, uso y abuso de las Aguas Termales de la Villa de Archeda* por el Dr. D. Francisco Cerdán; comunicada la Real Sociedad Médica de Nuestra Señora de la Esperanza de la Corte de Madrid (1760) (Real). En el mismo aparece probablemente al ser transcrito, o por el documento presentado, la licencia del consejo, donde el escribano de Cámara, manifiesta que ha sido dada licencia al Dr. Cerdán, Socio Honorario, de la Real Sociedad-Médica de Nuestra Señora de la Esperanza para que pueda imprimir y vender el libro. (Real).

Más el censor Médico examinador y Catedrático de Extraordinaria de la Universidad de Orihuela refiere y menciona que ha visto una disertación Physico-Médica de las Aguas Termales de Archena, siendo su autor D. Francisco Cerdá, socio honorario de la Sociedad Médica de Nuestra Señora de la Esperanza de Madrid (No Real).

Por el contrario, la licencia que otorga el Presbítero Arcediano de Alicante, de la Cátedra de Orihuela es para que el Dr. Cerdán, pueda imprimir la obra, que es Socio Honorario de la Real Sociedad Médica de Nuestra Señora de la Esperanza, de la Villa y Corte de Madrid. (Real).

El hecho que tal vez es el concluyente y que muestra la realidad sobre la discordancia de este libro, es el que consta en el mismo por las máximas autoridades de la Sociedad, su director y su secretario, los cuales dan permiso con el siguiente texto: Licencia de la Sociedad Médica de Nuestra Señora de la Esperanza de Madrid (1759).

No puedo concluir sin manifestarle de nuevo su magnífica comunicación.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

El Prof. Pérez García es un Académico ejemplar que de un forma absolutamente desinteresada y al margen de cualquier oportunismo, organiza visitas guiadas a este precioso edificio que nos alberga y además como ha sido el caso de hoy nos da preciosas conferencias que nos permiten conocer mejor el origen de nuestra institución y también y por supuesto del desarrollo de la medicina moderna.

El Prof. García Sagredo ha hecho un esfuerzo de síntesis absolutamente admirable porque en poco más de media hora ha resumido los avances más relevantes de su especialidad.

Como ocurre en muchas ocasiones en la Academia el debate posterior enriquece la conferencia original. El Prof. Rubia ha planteado una cuestión interesantísima porque hay un número relativamente pequeño de proteínas en relación al número de genes y García Sagredo nos ha expuesto de forma brillante el papel de los genes reguladores en la expresión genética.

Por último y antes de terminar quiero expresar públicamente mi agradecimiento al Prof. Usón de la Universidad de Cáceres que nos ha remitido para el Museo de Medicina Infanta Margarita una primera copia de la mascarilla mortuoria de Santiago Ramón y Cajal.

Se levanta la Sesión.

XXII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 3 DE DICIEMBRE DE 2013

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

RECETA MÉDICA. LEGISLACIÓN Y APLICACIÓN
PRESCRIPTION. LAW AND IMPLEMENTATION

Por la Ilma. Sra. D^a. ANA PATRICIA MOYA RUEDA

Académica Correspondiente

Resumen

La receta médica está regulada por el *Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre de 2010, sobre receta médica y órdenes de dispensación*. Después de un periodo de adaptación de las recetas, entró completamente en vigor en enero de 2013. La aplicación de la legislación ha generado cierta confusión que se ha visto incrementada por los cambios que se han producido paralelamente en la prestación farmacéutica de la sanidad pública en los últimos años. La revisión detallada de la normativa puede despejar dudas planteadas en la aplicación.

Abstract

Medical prescription is standardized after the *RD 1718/2010, de 17 de diciembre de 2010, sobre receta médica y órdenes de dispensación*. After an adaptation period, it came completely into force in January 2013. Implementation of law produced some confusion that has been increased with parallel changes in the public pharmacy benefit in the last years. The detailed review may clear up doubts in the implementation.

RECETA MÉDICA. LEGISLACIÓN Y APLICACIÓN

La práctica de la medicina requiere actualmente de unos recursos considerables. No sólo en instalación, dotación, investigación, formación, económicos y administrativos, sino también precisa de un gran esfuerzo personal de tipo intelectual por parte de los médicos. Todos estos recursos consiguen elevar el nivel de la asistencia sanitaria pero en ocasiones, no se mantiene el mismo nivel en el momento de dar el relevo en la continuación de los cuidados y tratamientos que requieren los pacientes. Las recetas médicas se pueden considerar el final de muchos actos médicos y el inicio de otra etapa en el curso de la asistencia sanitaria. Cada receta pretende vincular sin obstáculos al médico con el farmacéutico y con el paciente y su misión es que el tratamiento llegue a buen fin. La regulación legal de la receta médica ha evolucionado en los últimos tiempos por la necesidad de adecuarse a los niveles de seguridad que requiere el sistema sanitario español y a las posibilidades que facilita la tecnología de transmisión de información.

El 21 de enero de 2011 entró en vigor el *Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación*¹. Señala que la receta médica y las órdenes de dispensación como documentos normalizados, suponen un medio fundamental para la transmisión de información entre los profesionales sanitarios y una garantía para el paciente, que posibilita un correcto cumplimiento terapéutico y la obtención de la eficiencia máxima del tratamiento, ello sin perjuicio de su papel como soporte para la gestión y facturación de la prestación farmacéutica que reciben los usuarios del Sistema Nacional de Salud. Vino a regular todo tipo de receta médica tanto en soporte papel como en soporte electrónico (las recetas de estupefacientes siguen teniendo su propia normativa). En su disposición transitoria segunda, que se refiere al plazo de adaptación de recetas médicas, señalaba que durante de 24 meses podrían coexistir las recetas vigentes según la normativa anterior, pero que una vez transcurrido dicho plazo únicamente tendrían validez las recetas médicas que se adaptaran a lo dispuesto en la nueva norma.

El mismo Real Decreto, en el capítulo IX relativo al Régimen Sancionador, en el Artículo 20, sobre faltas y sanciones dice: "El incumplimiento de lo establecido en este Real Decreto tendrá la consideración de infracción en materia de medicamentos, y le será de aplicación el régimen sancionador previsto en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios". Por primera

vez se liga tan íntimamente en una norma específica la receta médica con la posibilidad de sanción por incumplimiento. Hasta ese momento era de aplicación el mismo régimen sancionador pero no venía indicado en la norma relativa a la receta, que era diez años anterior, y quizá por esa razón las sanciones a médicos fueron escasas.

Esas normas que regulaban la receta médica eran el *Real Decreto 1910/1984, de 26 de septiembre, de recetas médicas*², la *Orden de 30 de abril de 1986, por la que se establecen los criterios generales de normalización de recetas médicas*³, la *Orden de 25 de abril de 1994, por la que se regulan las recetas y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano*⁴ y la *Orden de 23 de mayo de 1994, sobre modelos oficiales de receta médica para la prestación farmacéutica del servicio nacional de salud*.⁵ En ellas, que abarcaban todo tipo de recetas médicas, estaba contemplado que fueran las organizaciones colegiales de médicos, farmacéuticos, odontólogos y estomatólogos quienes adoptaran las medidas para su cumplimiento y ejercieran su facultad disciplinaria en el orden profesional y colegial.

Real Decreto 1910/1984, de 26 de septiembre, de recetas médicas.

... toda clase de recetas que extiendan los médicos, comprendidas las que se utilicen en los hospitales, centros sanitarios y servicios médicos de las Administraciones Públicas, incluido el Instituto Nacional de la Salud y demás Entidades Gestoras de la Seguridad Social, servicios sanitarios e Instituto Social de las Fuerzas Armadas, Mutualidad de Funcionarios y demás Entidades, establecimientos o servicios similares, públicos o privados...

Orden de 30 de abril de 1986, por la que se establecen los criterios generales de normalización de recetas médicas.

... las recetas médicas utilizadas en la asistencia sanitaria que se desarrollaba fuera del ámbito hospitalario y no fueran recetas oficiales de la Seguridad Social.

Orden de 25 de abril de 1994, por la que se regulan las recetas y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano.

... en todos los casos, tanto en el ámbito de la asistencia sanitaria pública como en la que se practique con carácter privado.

Orden de 23 de mayo de 1994, sobre modelos oficiales de receta médica para la prestación farmacéutica del servicio nacional de salud.

... tratamientos establecidos en el ámbito extrahospitalario y aquellos que se establezcan en hospitales, pero destinados a pacientes no hospitalizados y dispensados en oficinas de farmacia abiertas al público.

Tabla 1. Legislación en materia de receta médica vigente hasta enero de 2013 por coexistencia con el RD 1718/2010.

Desde que se promulgó la *Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*⁶, la aplicación del régimen sancionador, que se recogía en la propia norma, pasó a ser potestad de las autoridades sanitarias, es decir, de las comunidades autónomas por estar la sanidad transferida a las mismas. Es posible que una de las razones de excluir a los colegios profesionales de dicha función fuese la poca eficacia en la implantación de la normativa, principalmente en lo que se refiere al formato de las recetas privadas y a cumplimentación adecuada de las recetas de la sanidad pública y privada y la facilidad con que se podían falsificar estas últimas. Es cierto que se autorizaba al farmacéutico a *dispensar el medicamento prescrito cuando, no obstante algún mero defecto o errata* podía comprobar que se trataba de una prescripción legítima y, quizá por ello, las recetas privadas en muchas ocasiones diferían de lo que se entiende por una prescripción responsable, que cumple con la misión de transmitir al farmacéutico el tratamiento farmacológico detallado que debe dispensar y también explicar al paciente las instrucciones que debe seguir para la correcta aplicación del mismo.

Muestra de ello es la campaña de concienciación dirigida a los usuarios que promovió la el Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Durante el año 2013 se ha ampliado notablemente dicho régimen sancionador con la *Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*⁷. Las infracciones que se refieren a la receta médica, aplicables a los médicos, están incluidas en la tabla 2.

Art. 101 Infracción

a)	7 ^a	No cumplimentar correctamente los datos y advertencias que deben contener las recetas normalizadas.
b)	5 ^a	Prescribir fórmulas magistrales y preparados oficinales incumpliendo los requisitos legales establecidos.
	19 ^a	Incumplir el personal sanitario el deber de garantizar la confidencialidad y la intimidad de los pacientes en la tramitación de las recetas y órdenes médicas.
c)	14 ^a	La elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de productos, preparados, sustancias o combinaciones de las mismas, que se presentan como medicamentos sin estar legalmente reconocidos como tales.
3.		La comisión de una infracción, precedida de otras dos de grado inmediatamente inferior o igual sancionadas en firme en el plazo de un año previo a dicha comisión, incrementará de leve a grave, o de grave a muy grave, dicha infracción.

Tabla 2. Infracciones de medicamentos en relación con la receta médica. La graduación se corresponde con los grados a)-leve, b)-grave y c)-muy grave^{6,7}.



Imagen 1. Campaña: Por su salud, exija una receta debidamente cumplimentada⁸.

Las sanciones son económicas y de cuantía considerable.

infracciones	grado	Importe (€)
Leves	Mínimo	6.000
	Medio	6.001 a 18.000
	Máximo	18.000 a 30.000
Graves	Mínimo	30.001 a 60.000
	Medio	60.001 a 78.000
	Máximo	78.001 a 90.000
Muy Graves	Mínimo	90.001 a 300.000
	Medio	300.001 a 600.000
	Máximo	600.001 a 1.000.000

Tabla 3. Correspondencia entre infracciones y sanciones en relación con la receta médica.

La graduación en mínimo, medio y máximo se determinará en función de la negligencia e intencionalidad del sujeto infractor, fraude, connivencia, incumplimiento de las advertencias previas, cifra de negocios de la empresa, número de personas afectadas, perjuicio causado, beneficios obtenidos a causa de la infracción, permanencia o transitoriedad de los riesgos y reincidencia.

De lo anterior se puede interpretar que, el hecho de no cumplimentar bien la receta (datos y advertencias) normalizada (según el modelo indicado en el anexo del RD 1718/2010), puede ser motivo de sanción. Además, si la receta no es válida, por no cumplir las normas vigentes, no podrá ser dispensada en las oficinas de farmacia por suponer el hacerlo una infracción grave y tener asociada una sanción. Con el cambio de legislación ya no está vigente la norma que autorizaba al farmacéutico a dispensar el medicamento prescrito aunque existiera algún mero defecto o errata.

El médico puede ser sancionado con una cantidad entre 6.000 y 30.000 € y, si además es reincidente, el importe de la sanción se puede disparar a 90.000 € o más. Afortunadamente existe la posibilidad de control y en caso de que una receta de estas características llegue a la oficina de farmacia será revisada y podrá ser devuelta al médico para que la subsane antes de ser dispensado el medicamento. La farmacia, si dispensa el medicamento sin receta o sin estar completa, puede ser sancionada con 30.001 a 90.000 € por ser una infracción grave. Si además la receta pertenece al Sistema Nacional de Salud o asimilados (MUFACE, ISFAS, MUJEJU, etc.), no se le abonará la cantidad correspondiente a la aportación de la administración en el precio del medicamento.

En la sanidad pública, las consejerías de sanidad correspondientes, han adaptado sus recetas y procedimiento de cumplimentación y, salvo excepciones como las escritas a mano procedentes de talonarios antiguos, cumplen los requisitos y no suelen plantear problemas para el prescriptor. La receta privada en soporte papel, aun habiendo dispuesto de veinticuatro meses para adaptarse, no ha sido objeto de interés para la mayoría de los prescriptores de la asistencia sanitaria privada hasta el vencimiento del plazo de adaptación.

En el pasado, el régimen sancionador se ha aplicado con mucha laxitud a los prescriptores pero no así a los farmacéuticos, que ven actualmente en las recetas que no cumplen la norma una fuente de conflicto y un riesgo de sanción.

Veamos a continuación las características que han de cumplir las recetas médicas.

1. Responsables de confección, edición y distribución de las recetas médicas.

La ley vigente actualmente señala que el *Sistema Nacional de Salud, MUFACE, ISFAS, MUJEJU, así como las demás entidades, consultas médicas, establecimientos sanitarios o servicios sanitarios similares públicos o privados, incluidos los dependientes de la Red Sanitaria Militar de Defensa, así como centros socio-sanitarios y penitenciarios y los consejos generales de las organizaciones colegiales corporativas de médicos, odontólogos, podólogos y enfermeros con actividad privada y/o libre ejercicio profesional, serán responsables de la edición, gestión, control e inspección de la impresión, distribución y entrega de sus talonarios e impresos de recetas médicas y órdenes de dispensación. Asimismo, adoptarán cuantas medidas resulten necesarias con el fin de evitar o corregir cualquier fraude, abuso, corrupción o desviación en esta materia.*

La definición legal de consulta médica, según el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios, es: *Centros sanitarios donde un médico realiza actividades sanitarias⁹. También se consideran consultas, aunque haya más de un profesional sanitario, cuando la atención se centra fundamentalmente en el médico y los restantes profesionales actúan de apoyo a éste.* Se puede considerar la consulta médica como la unidad más básica en el ejercicio de la medicina. Por

tanto, no existe impedimento legal para que cada médico en su consulta encargue sus recetas a una imprenta o las imprima el mismo mientras cumpla los requisitos.

2. Documento normalizado y obligatorio

La receta médica es el documento de carácter sanitario, normalizado y obligatorio mediante el cual los médicos, odontólogos o podólogos, legalmente facultados para ello, y en el ámbito de sus competencias respectivas, prescriben a los pacientes los medicamentos o productos sanitarios sujetos a prescripción médica, para su dispensación por un farmacéutico o bajo su supervisión, en las oficinas de farmacia y botiquines dependientes de las mismas o, conforme a lo previsto en la legislación vigente, en otros establecimientos sanitarios, unidades asistenciales o servicios farmacéuticos de estructuras de atención primaria, debidamente autorizados para la dispensación de medicamentos¹. El modelo normalizado se puede ver en el anexo del RD 1718/2010 (Imagen 2.). Como quiera que las recetas médicas privadas son las que en un porcentaje más alto incumplen la normativa y previsiblemente disminuyan o desaparezcan a más largo plazo, se detalla a continuación la normativa para las mismas y se harán las puntualizaciones precisas para las recetas de la sanidad pública.

Receta médica privada en soporte papel:

- Se partirá del modelo publicado en el anexo (Imagen 2.)
- Dimensiones aproximadas: 22 por 12 centímetros.
- En el ángulo superior izquierdo podrán incluirse elementos de numeración y códigos de identificación de las recetas.
- En el espacio “contingencia”, se hará constar **Receta médica para asistencia sanitaria privada**.
- En el ángulo superior derecho, podrá constar la denominación de la institución, si procede.
- Los espacios correspondientes a “Régimen de uso” y “cupones precinto o asimilados” no se incluirán en el documento.
- El espacio “código de receta” estará reservado para la identificación codificada de la receta.
- El espacio “información al farmacéutico y visado en su caso”, estará reservado a la información que el prescriptor considere trasladar al farmacéutico, y en su caso de requerir visado de consignación.

ADMINISTRACIÓN U ORGANISMO COMPETENTE	CONTINGENCIA	SISTEMA NACIONAL DE SALUD
RECETA MÉDICA – FORMULARIO USO PRESCRIPCIÓN (Consigra el medicamento – forma farmacéutica, vía de administración, dosis por unidad y unidades por envase) Núm. envases/unidades <input type="text"/>	Duración de tratamiento <input type="text"/>	Paciente (Nombre y apellidos, año de nacimiento y número de identificación) Prescriptor (datos de identificación y firma) Fecha de la prescripción: ____/____/____
	Pasología <input type="text"/>	
	unidades pastas <input type="text"/> <input type="text"/>	Información al farmacéutico y visitado, en su caso
	CLIPÓN PRECINTO O ASIMILADO CLIPÓN PRECINTO O ASIMILADO	Nº orden dispensación <input type="text"/> Fecha prevista dispensación ____/____/____ Motivo de la sustitución <input type="checkbox"/> Urgencia <input type="checkbox"/> Desabastecimiento <input type="checkbox"/> Precio de referencia Firma del Farmacéutico
CLIPÓN PRECINTO O ASIMILADO CLIPÓN PRECINTO O ASIMILADO	CÓDIGO DE RECETA	En cumplimiento del art. 5 de la Ley Orgánica 15/99, se informa de que estos datos serán incorporados al fichero "... para la gestión y control de la prestación farmacéutica, cuyo órgano responsable es "... Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición ante "... o en el tel.
La validez de esta receta expira a los 10 días naturales de la fecha prevista para dispensación o en su defecto de la fecha de prescripción. La medicación prescrita no superará los tres meses de tratamiento. La receta es válida para una única dispensación en la farmacia.		

ADMINISTRACIÓN U ORGANISMO COMPETENTE	CONTINGENCIA	SISTEMA NACIONAL DE SALUD
INFORMACIONAL AL PACIENTE – FORMULARIO USO PRESCRIPCIÓN (Consigra el medicamento – forma farmacéutica, vía de administración, dosis por unidad y unidades por envase) Núm. envases/unidades <input type="text"/>	Duración de tratamiento <input type="text"/>	Paciente (Nombre y apellidos, año de nacimiento y número de identificación) Prescriptor (datos de identificación y firma) Fecha de la prescripción: ____/____/____
	Pasología <input type="text"/>	
	unidades pastas <input type="text"/> <input type="text"/>	Información al farmacéutico y visitado, en su caso
	Diagnóstico (si procede) Instrucciones al paciente (si procede)	Nº orden dispensación <input type="text"/> Fecha prevista dispensación ____/____/____ Motivo de la sustitución <input type="checkbox"/> Urgencia <input type="checkbox"/> Desabastecimiento <input type="checkbox"/> Precio de referencia Firma del Farmacéutico
El paciente conservará este documento de información durante el periodo de validez del tratamiento.	CÓDIGO DE RECETA	En cumplimiento del art. 5 de la Ley Orgánica 15/99, se informa de que estos datos serán incorporados al fichero "... para la gestión y control de la prestación farmacéutica, cuyo órgano responsable es "... Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición ante "... o en el tel.

Imagen 2. Modelo normalizado de receta médica según RD 1718/2010.

- Hoja de información al paciente: 22 por 12 centímetros o tamaño DIN-A4, adoptándose la que se estime más adecuada para facilitar al paciente la información de su tratamiento.
- Tanto en la receta en soporte papel como en la hoja de instrucciones al paciente se incluirá una cláusula que informe al paciente en los términos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

La parte denominada receta médica (antes conocida como cuerpo de la receta) va dirigida al farmacéutico que, tras dispensar el medicamento o producto sanitario, debe custodiarla en la oficina de farmacia durante el tiempo que corresponda según el tipo de medicamento incluido en la misma (atendiendo a los distintos convenios vigentes de las consejerías de sanidad; en los de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid los plazos son: medicamentos en general 3 meses, medicamentos psicótrópos 2 años, medicamentos veterinarios 5 años y medicamentos estupefacientes 5 años).

La parte denominada hoja de instrucciones al paciente (antes conocida como volante) es la que el paciente recibe obligatoriamente del prescriptor con la relación de medicamentos y todos los datos necesarios para asegurar un buen uso.

Debido a las modificaciones realizadas a partir de la receta diseñada para uso en la sanidad pública, la receta privada dispondrá de dos zonas para poner códigos de identificación (superior izquierda y central inferior). También quedará un gran espacio en blanco, previsto inicialmente para adherir los cupones precinto en las recetas de medicamentos financiados por el sistema público de salud. Este espacio se puede utilizar para ampliar el campo destinado al medicamento.

El formato de la hoja de instrucciones al paciente puede tener tamaño de 22 por 12 centímetros aproximadamente o de DIN-A4, según considere el prescriptor. Puede ser idéntica a la receta (incluso aparecer en el mismo papel, siendo separable) o una hoja independiente en la que se relacionen todos los medicamentos y productos sanitarios prescritos, y demás datos de consignación obligatoria, facilitando al paciente la información del tratamiento completo y el diagnóstico, si procede a juicio del prescriptor.

No se menciona en el texto nada sobre la obligatoriedad de incluir códigos de barras u otras identificaciones en las recetas médicas privadas en soporte de papel. Lo único que hay que hacer es poner los medios necesarios para facilitar su autenticidad. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, con la numeración correlativa de las recetas bien en los talonarios o en las impresiones que se hagan desde un programa informático. Si se considera oportuno, se puede apuntar la numeración de las recetas que se dan a cada paciente en su historia clínica. La numeración puede ser útil también para identificar las recetas que puedan extraviarse o ser sustraídas.

3. Datos

Los datos que obligatoriamente deben incluirse en las recetas se han mantenido, con respecto a la norma anteriormente vigente, y se han añadido algunos más. En la tabla 4 se pueden ver las similitudes entre la norma previa y la actualmente vigente.

DATOS OBLIGATORIOS PARA LA VALIDEZ DE LA RECETA	RD 1910/1984	RD 1718/2010
Nombre y dos apellidos del médico prescriptor		✓
Población y dirección donde ejerza	✓	✓
<i>Colegio profesional</i> , número de colegiado y especialidad oficialmente acreditada	✓	✓
Nombre y dos apellidos del paciente y año de nacimiento	✓	✓
Medicamento o producto	✓	✓
Forma farmacéutica, vía de administración, dosis por unidad	✓	✓
Formato o presentación (unidades por envase)	✓	✓
Número de envases que se prescriban	✓	✓
Posología indicando el número de unidades por toma y día y la duración del tratamiento	✓	✓
Lugar, fecha, firma y rúbrica.	✓	✓
Número de DNI del paciente o tutores, NIE o pasaporte		✓
Mención de los destinatarios: lactantes, niños, adultos.		✓
Fecha prevista de dispensación		✓
Número de orden para dispensaciones sucesivas		✓

Tabla 4. Datos de obligatoria consignación, Datos inexcusables para su validez y Datos obligatorios, básicos imprescindibles para la validez de la receta médica.

Parece que el legislador ha olvidado incluir como dato obligatorio el colegio profesional al que pertenece el prescriptor o la profesión del mismo, siendo obligatorio consignar la especialidad oficialmente acreditada. En la norma derogada si estaba previsto que se pusiera en la receta ese dato. Actualmente, si no se pone por no ser obligatorio, no se puede saber si el autor de la receta es médico, odontólogo o podólogo. El número

de colegiado comienza por las dos primeras cifras de la provincia pero no determina la profesión.

Hay que recordar que las recetas no deben presentar *enmiendas ni tachaduras en los datos de consignación obligatoria, a no ser que estas hayan sido salvadas por nueva firma del prescriptor.*

4. Criterios de prescripción

Con la normativa anterior, se permitía prescribir varios productos en cada receta privada. En el nuevo real decreto se restringe la prescripción a un solo medicamento y un solo envase del mismo por receta (salvo excepciones indicadas en RD 1718/2010 art 5.5). Las fórmulas magistrales y preparados oficinales no podrán prescribirse conjuntamente en una misma receta médica con otros medicamentos y en cada receta se podrá prescribir solo una fórmula magistral o un preparado oficial. Los productos sanitarios deberán prescribirse en recetas independientes cada uno. De este modo se pasa de una situación en la que el médico incluía en una única receta privada toda la medicación y los productos sanitarios, a tener que emitir muchas más recetas. Esto, además de consumir tiempo genera mayores gastos en papel e impresión.

Si es posible, como hemos visto anteriormente, incluir todos los medicamentos y productos sanitarios en la hoja de información al paciente o en la hoja de medicación activa.

La obligatoriedad de incluir la posología, las unidades y la pauta producen confusión en algunos casos. El Diccionario de Términos Médicos de la RANM¹⁰ define por posología la dosis y el intervalo de administración correctos y por pauta posológica, la distribución de las dosis y el momento adecuado de su administración. Señala también que, *el cumplimiento de la pauta posológica es uno de los factores más importantes del éxito terapéutico; su inobservancia, uno de los factores más importantes del fracaso terapéutico.* Parece razonable que los prescriptores sean rigurosos e indiquen claramente esta información de tan importante repercusión.

La receta electrónica privada también fue regulada en el RD 1718/2010, pero parece que no hay prisa por desarrollar la normativa de aplicación. De momento los formatos que se pueden aplicar son en papel. El primero es el clásico talonario de recetas impreso según los criterios establecidos, el segundo es en tamaño DIN A4 para cum-

plimentar a mano o en impresora y el tercero es la obtención de la receta por impresión de la misma a partir de una aplicación informática (archivo PDF). Tanto los talonarios y los modelos para emisión de recetas desde el ordenador están disponibles en los colegios profesionales aunque hay una sentencia del Tribunal Supremo que ratifica que los colegios profesionales no disponen de la capacidad para emitir (etc.) las recetas, sino que serían los consejos profesionales de médicos, odontólogos y podólogos, aparte de otras instituciones, los que tendrían potestad para ello. Hoy en día las recetas las edita el consejo y las distribuye el colegio, al menos es así en la Comunidad de Madrid. Existen empresas que han desarrollado aplicaciones para generar recetas privadas, tanto en papel como electrónicas, y para realizar una prescripción segura porque incluyen herramientas que además de englobar información sobre medicamentos permiten detectar problemas de contraindicaciones e interacciones para cada paciente. Realmente se puede considerar que son una herramienta que contribuirá a disminuir los errores de medicación. Estas empresas podrían facilitar este servicio a los titulares del derecho, es decir a los establecimientos sanitarios, consultas, etc.

CONCLUSIONES

I. Los pacientes se beneficiarán por recibir sus medicamentos y productos sanitarios de forma más segura y correcta.

II. Cada centro asistencial puede confeccionar y editar sus propias recetas médicas privadas normalizadas en papel siguiendo las indicaciones del RD 1718/2010.

III. Los prescriptores deben ser responsables y contribuir a un uso seguro de los medicamentos completando adecuadamente la receta médica normalizada en papel.

IV. Los prescriptores disminuirán el riesgo de ser sancionados con multas que comienzan en los 6.000 € y pueden llegar a 90.000 € o más en caso de reincidencia.

V. Los farmacéuticos disminuirán el riesgo de ser sancionados con multas que comienzan en los 30.001 € y pueden llegar a 1.000.000 € en caso de reincidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOE. 2011; 17 (I): 6.306.
2. BOE. 1984; 259: 31.339.
3. BOE.1986; 106: 15.759.
4. BOE. 1994; 105: 13.556.
5. BOE. 1994; 129: 16.901.
6. BOE. 2006; 178: 28.122.
7. BOE. 2013; 177: 54.488.
8. http://www.cacof.es/Por-su-salud-exija-una-receta-debidamente-cumplimentada_a46.html
9. BOE. 2003; 254: 37.893.
10. Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina. [En línea].

NOTA: Con fecha de 9 de febrero de 2014 entró en vigor el Real Decreto 81/2014, de 7 de febrero, por el que se establecen normas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza, y por el que se modifica el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. Esto ha supuesto algunas modificaciones en el modelo de receta médica en la que el prescriptor ha de incluir unos *datos básicos obligatorios, imprescindibles para la validez de la receta médica*, que previamente no eran precisos como la fecha de nacimiento del paciente; del prescriptor: su correo electrónico, teléfono o fax, éstos con prefijo internacional, dirección profesional incluyendo la población y el nombre de España y su cualificación profesional. Hasta el 9 de febrero de 2015 coexistirán los modelos de ambos reales decretos pero posteriormente sólo será válido el modelo que cumpla los requisitos del RD 81/2014 y que se incluye en su anexo. No ha habido modificación del régimen sancionador.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

“Su presentación a supuesto una magnífica puesta al día legislativa sobre la receta médica y cabe preguntarse cual es el grado de penetración que la nueva normativa ha logrado en la práctica clínica actual y que formas de control existen para , o contra, médicos y farmacéuticos que sustenten las posibles denuncias. De otro lado, y respecto al tiempo de conservación de las recetas, sorprende la “zoofilia” del legislador al

exigir un plazo mayor a las recetas veterinarias que a la mayoría de las uso humano”

Prof. Ribera Casado

"Quiero agradecer a la Dra Moya su presentación y comentarla que me ha dejado literalmente aterrado. De acuerdo con lo expuesto lo habitual en casi todos los casos es omitir datos o fallos en la confección de la receta. Habida cuenta de la cuantía de las sanciones, cabe pensar en que si la norma se aplica de forma estricta casi todos los médicos vamos a tener que vender la casa para poder pagar las sanciones correspondientes. Mi pregunta es: ¿en los tres años transcurridos se está aplicando con cierto rigor esa norma?"

Prof. Pedro Lorenzo Fernández

Felicitar a la Dra. Moya por su interesante y oportuna comunicación sobre un tema de gran interés práctico para los médicos y los prescriptores de medicamentos.

Asimismo señalar la conveniencia de que los enfermeros puedan prescribir medicamentos, en el ámbito de sus competencias, dado que los estudios de Enfermería ya son considerados estudios superiores con rango de Licenciatura con un contenido mas amplio en sus programas y mayor capacidad y competencia para la prescripción de determinados medicamentos.

Prof. Luis-Pablo Rodríguez

La precisa y clara comunicación de la Dra. Moya, refleja aspectos positivos y negativos, en relación con la receta de la prescripción médica. Me referiré exclusivamente a los aspectos controvertidos.

¿Se puede presumir que tal acúmulo de datos que se han de transcribir, a no ser que estén previamente estandarizados y de un registro informatizado, tendrá, en el tiempo que dispone por consulta un médico del sistema de salud pública, posibilidad de realizarlo?

Tal vez el legislador no haya ponderado la cadena por la que transcurre la receta; desde el médico y el paciente al farmacéutico o al auxiliar de farmacia; desde el administrador que las archiva o el que las registra por uno u otro procedimiento; o desde los que realizan el análisis estadístico de las prescripciones del médico, o de los fármacos que emplea, al inspector que comprueba si los datos están completos, etc., etc.

¿Puede estar vulnerada la privacidad otorgada, en la relación médico paciente y en la del ejercicio profesional individual?

Por último ¿es coherente ante una omisión de datos alguna cuantía de multa y mucho más existe coherencia entre la cuantía impuesta y la falta?

Felicitación expresa por su intervención.

PALABRAS FINALES SR. VICEPRESIDENTE PROF. ESCUDERO

Muchas gracias, yo obviamente quiero también felicitar a la Dra. Patricia Moya, de “tal palo tal astilla”, me ha recordado mucho a su padre porque además la herencia genética se nota hasta en el físico, se parece muchísimo a Vicente Moya. No voy a decir ninguna pregunta pero si quiero hacer unas reflexiones, en primer lugar estamos con un nuevo marco jurídico que ya he visto que también a algunos miembros les ha asustado el castigo que pueden imponer a los médicos que me parece desproporcionado y no quiero hacer comparación con los farmacéuticos pero los farmacéuticos no deberían despachar sin receta y ahora por ejemplo despachan la píldora del día siguiente sin ella que es desde el punto de vista físico, de mecanismo en acción es claramente abortiva.

Entonces yo con esto no quiero pasarle la patata caliente a los farmacéuticos ni a los otros que pueden recetar las otras profesiones como veterinarios, podólogos, odontólogos, enfermeros, ya lo ha dicho el Prof. Lorenzo, también matronas que no pueden recetar pero de hecho lo hacen.

Parece que desaparece la prescripción en papel y hay una tendencia a la receta electrónica, yo a la receta electrónica no es que quiera ser contrario al futuro, el futuro como estaba hace un momento hablando con el Prof. Segovia de lo que yo estudié hace 30 ó 40 años a como se hace ahora la medicina no tiene nada que ver pero efectivamente hemos mejorado en todo aunque se ha complicado mucho más nuestro

trabajo, no cabe duda que los progresos en todo lo que sea electrónico, ahora mismo estoy sufriendo una avería y no tengo correo electrónico y estoy pasándolo fatal, cosa que no era comprensible cuando no existían todas estas cosas.

Por otro lado no sé si esto se enseña y por eso se lo quiero preguntar, en la licenciatura en el plan Bolonia, la verdad es que es un problema que debería de conocerse, no me refiero al médico, al licenciado sino también al que hace la residencia y sale ya especialista.

Pocas cosas me quedan más que decir, quiero felicitarla y recordar efectivamente al palo, porque de tal palo tal astilla. Muchísimas gracias y se levanta la Sesión.

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA
DEL CURSO ACADÉMICO

DÍA 10 DE DICIEMBRE DE 2013

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

**REPROGRAMACIÓN CELULAR Y
MEDICINA REGENERATIVA**
*CELLULAR REPROGRAMMING AND
REGENERATIVE MEDICINE*

Por el Dr. D. MANUEL SERRANO MARUGÁN

Director del programa de Oncología Molecular (CNIO)

Resumen

Se está empezando a entender la plasticidad celular y a manipularla de manera controlada. Este nuevo campo de investigación puede suponer una revolución para la medicina celular regenerativa. Aquí repaso algunos de los temas pendientes, incluida la posible relación entre plasticidad celular y cáncer.

Abstract

Scientists are starting to understand the plasticity of cellular identity and to manipulate it in a controlled manner. This emerging field of research may open new strategies in regenerative medicine. Here, I discuss some of the pending issues, including the possible connection between cellular plasticity and cancer.

BIOGRAFÍA

Manuel Serrano se doctoró en la Universidad Autónoma de Madrid (1991). Entre 1992- 1996 trabajó en el Cold Spring Harbor Laboratory (Nueva York, USA), donde caracterizó el gen p16. Volvió a España en 1997 para dirigir un grupo de investigación en el Centro Nacional de Biotecnología, y a partir de 2003 en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), donde actualmente es Director del Programa de Oncología Molecular. Es reconocido internacionalmente como uno de los líderes en el campo de la supresión tumoral. Su grupo fue pionero en la generación de ratones modificados genéticamente para que sean resistentes al cáncer, y también en la conexión entre los genes protectores del cáncer y la protección contra el envejecimiento. Más recientemente, su laboratorio ha hecho importantes descubrimientos sobre el papel que tienen los genes protectores del cáncer en la reprogramación celular. Sus trabajos han acumulado 17.000 citaciones, incluidas 22 publicaciones en las revistas Nature, Science y Cell.

LA REPROGRAMACIÓN CELULAR

Hace tan sólo 6 años, Shinya Yamanaka sorprendió a la comunidad científica al descubrir que era posible convertir cualquier tipo celular diferenciado en células madre embrionarias (Takahashi and Yamanaka, 2006). De un plumazo se eliminaron todas las barreras técnicas y éticas que habían frenado la investigación sobre este tipo de células humanas, y a la vez comenzó un campo de investigación fascinante sobre la plasticidad de las células.

Hoy día es posible convertir células de piel (por ejemplo, fibroblastos de la endodermis que suelen ser las células más usadas por su fácil acceso y cultivo) en tipos celulares tan diversos como neuronas, hepatocitos o cardiocitos, y esto puede hacerse directamente, sin pasar por el estado de célula madre embrionaria, es lo que se llama “reprogramación directa” (Ladewig et al., 2013). Sin embargo, la “reprogramación embrionaria” original de Yamanaka sigue siendo el método más prometedor para una futura medicina celular regenerativa debido a que las células madre embrionarias se multiplican con enorme rapidez y facilidad y mantienen intactas sus propiedades y su integridad genética, algo que no pasa con los tipos celulares adultos

que no crecen con la misma rapidez y que tienen tendencia a acumular alteraciones genéticas.

En las siguientes líneas repaso algunos de los temas pendientes que concentran gran parte de la investigación en el campo de la “reprogramación embrionaria” y que afectan en igual medida a la “reprogramación directa”.

Reprogramación química. Una limitación muy importante de la reprogramación celular, tanto la embrionaria como la directa, es el hecho de que requiere introducir genes exógenos en las células parentales. Estos genes son en su mayoría factores de transcripción y muchos de ellos tienen propiedades oncogénicas. Además, estos factores sólo se pueden introducir de manera eficiente y poco inmunogénica usando vectores de tipo retroviral que tienen la propiedad de integrarse al azar en el genoma y esto se sabe que conlleva un riesgo de producir lesiones oncogénicas. Por estos motivos hay un enorme interés en conseguir la reprogramación usando exclusivamente suplementos en los medios de cultivo, tanto péptidos activos como factores de crecimiento o citoquinas, como compuestos químicos que imiten la función de los factores de reprogramación genéticos (Li et al., 2012). Se ha avanzado mucho en esta dirección. Por ejemplo, algunos de los factores originales de Yamanaka se han podido sustituir por compuestos químicos, se han descubierto otros compuestos químicos que potencian la reprogramación, pero aún no se ha conseguido la “reprogramación embrionaria” completa sin usar factores genéticos.

Reprogramación por pasos. Hasta ahora sólo es posible la “reprogramación embrionaria” cuando se introducen simultáneamente todos los factores genéticos (generalmente cuatro). Sin embargo hay muchas sospechas de que la reprogramación no ocurre en un solo paso (Polo et al., 2012). De hecho, la reprogramación suele implicar un plazo de tiempo extrañamente dilatado, normalmente 2 semanas. Qué pasa durante todo este tiempo es algo que se está empezando a diseccionar pero que todavía es muy oscuro. Uno de los grandes objetivos es conseguir una reprogramación por etapas, con sucesivas paradas en estados intermedios estables, pero esto aún no se ha conseguido. El deconstruir la reprogramación en etapas permitiría analizar separadamente cada etapa y optimizarla.

Reprogramación eficiente. La baja eficiencia del proceso de reprogramación es una dificultad añadida para la caracterización bioquímica del proceso de reprogramación. Las eficiencias más altas de

reprogramación conseguidas están en el orden del 10% (es decir, una de cada diez células tratadas alcanzan el estado de célula madre embrionaria, mientras que el resto son procesos abortivos que terminan en apoptosis o senescencia celular). Nosotros hemos contribuido a este problema identificando a los genes supresores de tumores p16Ink4a, p19Arf y p53 como barreras importantes para la reprogramación (Li et al., 2009; Marion et al., 2009). Estos genes se pueden silenciar transitoria y reversiblemente y de este modo conseguir eficiencias del 10% sin por ello perder la funcionalidad posterior de estos genes supresores.

Reprogramación intermedia. Las células madre embrionarias, a pesar de sus ventajas, como crecer rápida y establemente, presentan algunas limitaciones. Una de ellas es la dificultad, todavía no resuelta, de diferenciarlas in vitro de manera controlada y homogénea (es decir, conseguir diferenciaciones de todas las células parentales y únicamente en el tipo celular deseado). Una solución a este problema podría ser el renunciar a la reprogramación embrionaria y conformarse con reprogramaciones parciales o intermedias que hipotéticamente podrían ser ventajosas. Estos estadios intermedios no están bien caracterizados ni son estables, pero sí que hay evidencias experimentales de que una exposición transitoria de las células parentales a los factores de reprogramación las convierte por un tiempo en un estado “plástico” desde el cual es posible dirigir su diferenciación de manera más eficiente (Kurian et al., 2013). Como quizás se pueda intuir por lo anterior, una gran pregunta aún sin resolver es si la reprogramación embrionaria recapitula “marcha atrás” los procesos de diferenciación, o si por el contrario es un camino totalmente independiente que lleva al punto de partida embrionario por un “atajo”.

Reprogramación y cáncer. Finalmente, aún hay muchas preguntas pendientes sobre qué papel juega la reprogramación celular en el cáncer (Suva et al., 2013). Hay dos visiones no necesariamente en conflicto sobre este punto. Según una de ellas, el cáncer implica un proceso aberrante e incompleto de reprogramación (reprogramación oncogénica). Según otra visión, inducir la reprogramación en células cancerosas puede permitir a la célula tumoral reconducirse por un proceso de diferenciación que cancelaría el fenotipo tumorigénico (reprogramación anti-oncogénica). Todavía se sabe demasiado poco como para aventurar si alguna de estas posibilidades será relevante.

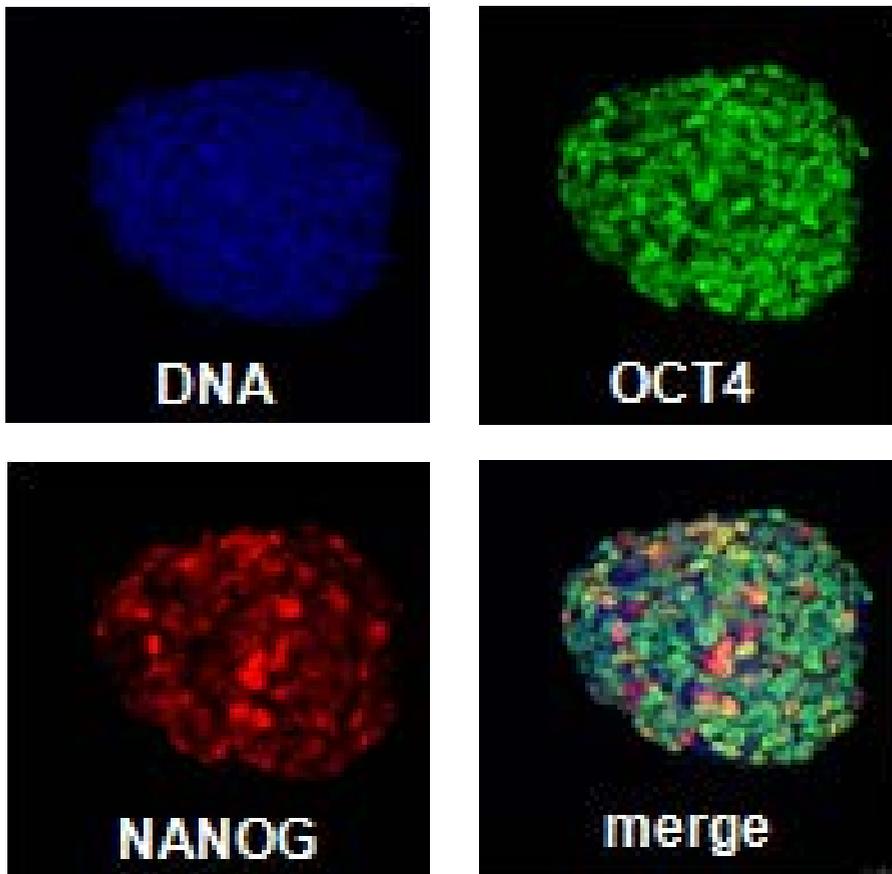


Figura. La imagen corresponde a una colonia de células embrionarias obtenidas por reprogramación de células de la piel. Las células fueron teñidas con varios compuestos fluorescentes. El núcleo de las células (DNA, azul), los niveles de la proteína de pluripotencia OCT4 (verde, homogéneos en todas las células), y los niveles de la proteína de pluripotencia NANOG (rojo, heterogéneos). La heterogeneidad de NANOG refleja estados transitorios de la células madre: altos niveles de NANOG favorecen la autorrenovación; bajos niveles de NANOG favorecen la diferenciación. La imagen de la derecha muestra la mezcla (merge) de las tres imágenes precedentes. El experimento fue realizado por Lucía Morgado-Palacín (CNIO).

REFERENCIAS

1. Kurian, L., Sancho-Martinez, I., Nivet, E., Aguirre, A., Moon, K., Pendaries, C., Volle-Challier, C., Bono, F., Herbert, J.M., Pulecio, J., et al. (2013). Conversion of human fibroblasts to angioblast-like progenitor cells. *Nat Methods* 10, 77-83.

2. Ladewig, J., Koch, P., and Brustle, O. (2013). Leveling Waddington: the emergence of direct programming and the loss of cell fate hierarchies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14, 225-236.
3. Li, H., Collado, M., Villasante, A., Strati, K., Ortega, S., Canamero, M., Blasco, M.A., and Serrano, M. (2009). The Ink4/Arf locus is a barrier for iPS cell reprogramming. *Nature* 460, 1136-1139.
4. Li, W., Jiang, K., and Ding, S. (2012). Concise review: A chemical approach to control cell fate and function. *Stem Cells* 30, 61-68.
5. Marion, R.M., Strati, K., Li, H., Murga, M., Blanco, R., Ortega, S., Fernandez-Capetillo, O., Serrano, M., and Blasco, M.A. (2009). A p53-mediated DNA damage response limits reprogramming to ensure iPS cell genomic integrity. *Nature* 460, 1149-1153.
6. Polo, J.M., Anderssen, E., Walsh, R.M., Schwarz, B.A., Nefzger, C.M., Lim, S.M., Borkent, M., Apostolou, E., Alaei, S., Cloutier, J., et al. (2012). A molecular roadmap of reprogramming somatic cells into iPS cells. *Cell* 151, 1617-1632.
7. Suva, M.L., Riggi, N., and Bernstein, B.E. (2013). Epigenetic reprogramming in cancer. *Science* 339, 1567-1570.
8. Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126, 663-676.

INTERVENCIÓN

Prof. Blázquez Fernández

Esta es la segunda ocasión en la que imparte una brillante conferencia en nuestra Real Academia Nacional de Medicina. La primera de ellas fue hace unos años en nuestro Curso "Fundamentos Moleculares de la Medicina", y siendo aquélla una brillante charla, la conferencia de hoy ha superado con creces la anterior, por su originalidad, desarrollo y trascendencia. De hecho la importancia de los hallazgos presentados han estimulado mi curiosidad en múltiples temas, de los cuales he seleccionado tres para realizarle las correspondientes preguntas.

Resulta sorprendente la facilidad con la que las células de la piel pueden transformarse a neuronas. No obstante los tipos de estas son numerosos y tan variados como corresponde a las múltiples funciones que desarrollan en el cerebro. Por esta razón me gustaría saber que tipo de ellas se desarrollaron o si la población de neuronas fue heterogénea.

También me gustaría conocer si en los ratones tratados con el cocktail de los factores de transcripción se expresaron un mayor número de tumores. Finalmente me pregunto si las células transformadas desde las

células de la piel se mantuvieron en el nuevo tipo celular, quiescentes y sin ningún tipo de nuevas transformaciones.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

La conferencia de Serrano Marugán ha reunido profundidad científica y una gran calidad pedagógica, se comprende que el trabajo que hoy nos ha presentado haya sido considerado por alguna revista científica de primer nivel el mejor trabajo del año.

Ha sido un broche brillante a nuestro año académico y solo me resta agradecer al Prof. Serrano Marugán que haya aceptado nuestra invitación, así como a todos aquellos que han contribuido a los trabajos de la Academia a lo largo de todo este curso que hoy se clausura.

Se levanta la Sesión

SUMARIO

Páginas

XIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE JUNIO DE 2013

«Reivindicando la clínica en el tiempo de la cardiología invasiva. Algunas explicaciones a los errores médicos», por el Excmo. Sr. D. José Ramón de Berrazueta Fernández.....	461
Intervenciones:	
Del Prof. Díaz-Rubio García	479
«La riña de gallos como ludopatía adictiva», por el Ilmo. Sr. D. Carlos Rojas Malpica	481
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	493
Del Prof. González de Posada	494

XIV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 11 DE JUNIO DE 2013

«Presente de las infecciones de transmisión sexual», por el Excmo. Sr. D. Gonzalo Piédrola Angulo.....	499
Intervenciones:	
Del Prof. García-Sancho	507
Del Prof. Rey Calero	508
«Micosis en la actualidad», por la Excma. Sra. D ^a . María del Carmen Maroto Vela.....	511
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	518

SESIÓN ACADÉMICA DE ENTREGA DE TÍTULO Y MEDALLA DE ACADÉMICO CORRESPONDIENTE HONORARIO.—EL DÍA 18 DE JUNIO DE 2013

«El milagro de los trasplantes: el modelo español», por el Ilmo. Sr. D. Rafael Matesanz Acedos.....	527
---	-----

XV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 1 DE OCTUBRE DE 2013

Prevención efectiva de la diabetes tipo 2, por el Excmo. Sr. D. Jesús A. Fernández-Tresguerres.....	547
Intervenciones:	
Del Prof. Blázquez Fernández	570
De la Dra. Moya Rueda.....	571

Del Prof. Serrano Ríos	571
¿Se puede retrasar el envejecimiento del cerebro?, por el Ilmo. Sr. D. Francisco Mora Teruel.....	575
Intervenciones:	
Del Prof. Blázquez Fernández	584
Del Prof. Seoane Prado	585

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 8 DE OCTUBRE DE 2013

Cirujanos Premios Nobel (II parte), Por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín	589
Epidemiología del dolor en los hospitales infantiles españoles. Papel de la unidad de dolor infantil, por el Ilmo. Sr. D. Francisco Reinoso Barbero	617
Intervenciones:	
Del Prof. García-Sancho	628
Del Prof. Rodríguez.....	628

XVII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 15 DE OCTUBRE DE 2013

Presencia y acción de la insula en cerebro. Implicaciones en estados de resistencia central a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedad de alzheimer, por el Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández (Académico de Número), Esther Velázquez, Verónica Hurtado-Carneiro y Juan Miguel Ruiz-Albusac.....	631
--	-----

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE OCTUBRE DE 2013

Células cromafines: el cerebro periférico, por el Prof. ANTONIO GARCÍA GARCÍA	663
Tumores del estroma gastrointestinal, por el Ilmo. Sr. D. Luis García-Sancho Téllez	677

XX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 19 DE NOVIEMBRE DE 2013

Estado de la medicina 2013. Neurocirugía siglo XXI, Por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado	701
Intervenciones:	
Del Prof. García Sagredo	717
Del Prof. Blázquez Fernández	718
Del Prof. Rubia Vila.....	718
Del Prof. Manuel Díaz-Rubio García.....	719

XXI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 26 DE NOVIEMBRE DE 2013

Epigenética: visión evolutiva e implicación en la enfermedad, por el Excmo. Sr. D. José Miguel García Sagredo	725
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila.....	742
Del Prof. Seoane Prado	743
Del Prof. Blázquez Fernández	743
Doctor Joseph Cervi (1663-1748). Medico Real. Primer Presidente de la Academia Medica Matritense, por el Ilmo. Sr. D. José Manuel Pérez García.....	745

Intervenciones:

Del Prof. González de Posada	758
Del Prof. Escudero Fernández.....	759
Del Prof. Luis Pablo Rodríguez.....	759

XXII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 3 DE DICIEMBRE DE 2013

Receta médica. Legislación y aplicación, por la Ilma. Sra. D^a. Ana Patricia

Moya Rueda.....	763
-----------------	-----

Intervenciones:

Del Prof. Seoane Prado	776
Del Prof. Ribera Casado.....	777
Del Prof. Pedro Lorenzo Fernández	777
Del Prof. Luis-Pablo Rodríguez	777

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA

DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 10 DE DICIEMBRE DE 2013

Reprogramación celular y medicina regenerativa, por el Dr. D. Manuel

Serrano Marugán.....	781
----------------------	-----

Intervencion:

Del Prof. Blázquez Fernández	786
------------------------------------	-----

