

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

---

AÑO 2014 - TOMO CXXXI

CUADERNO PRIMERO

SOLEMNE SESIÓN

SESIONES CIENTÍFICAS



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

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

---

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

## SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2014

DÍA 14 DE ENERO DE 2014

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



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

- Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández, Vicepresidente de la RANM.
- Excmo. Sr. D. Alberto Galindo Tixaire, Presidente del Instituto de España, Presidente de la Real Academia de Ciencias y Académico de Número de la RANM.
- Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto, Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina.
- Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García, Presidente de Honor de la RANM.
- Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez, Académico Secretario General de la RANM.

## MEMORIA DE SECRETARÍA 2014

Prof. LUIS PABLO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ  
Académico Secretario General

Con la venia Sr. Presidente:

La Academia es la corporeidad de sus Académicos. Fallece uno de sus miembros y desestructura la Corporación. Así sucedió en el 2013 con el fallecimiento del Excmo. Sr. D. Julián Sanz Esponera, eminente anatomopatólogo y querido Académico, cuyo discurso necrológico dictó el Académico Prof. D. Enrique Moreno González.

De igual forma tuvo lugar Sesión Necrológica Solemne a cargo del Académico Prof. D. Enrique Casado de Frías, que había de glosar y honrar a su querido discípulo fallecido el Excmo. Sr. D. Ángel Nogales Espert.

También han fallecido Académicos de número de las Reales Academias autonómicas, que por ello eran a su vez Académicos Correspondientes de esta Corporación, y los Académicos Correspondientes Nacionales: D.<sup>a</sup> Laura Ángeles Lastra Santos y D. Francisco Vasallo Matilla, que lo eran desde 1974 y 1973 respectivamente y D. Pablo E. Gil Loyza-ga, desde 1996.

Más la integración e innovación de la Academia se reestructura, y así, obtenida la elección por coaptación ingresa como Académico de Número el Excmo. Sr. D. Gabriel Téllez de Peralta, que a su discurso de ingreso «Corazón: mitos y leyendas. Simbolismo y realidad. De la intangibilidad al trasplante», le responde por esta Corporación el Académico Prof. D. Luis García-Sancho Martín.

A su vez ha tomado posesión como Académico de honor el Prof. Paul Zimmet y como Académico Correspondiente Honorario del Dr. D. Rafael Matesanz. Igualmente se proclamó Académico de Honor electo al Prof. Josep Fins.

Mención aparte merece el acuerdo adoptado por la Junta de Gobierno de conceder la Medalla de Honor de nuestra Corporación a S.A.R. la Infanta Margarita de Borbón en atención a sus grandes méritos y contribuciones a la Academia.

Por obtener el Premio de la Academia y por elección se han incorporado en el año 2013, once nuevos Académicos Correspondientes, resaltando dicha incorporación, por la diversidad y novedad de las disciplinas en que ejercen, ya que según el nuevo Reglamento, que aprobó esta Cor-

poración precisamente en este año 2013, la Academia considera como criterio prioritario el que exista, al menos, un Académico correspondiente con titulación de médico especialista en cada una de las especialidades médicas oficialmente reconocidas.

La Real Academia Nacional de Medicina comenzó su actividad con el discurso inaugural del Académico Prof. D. Manuel Díaz-Rubio García sobre «La úlcera gastroduodenal. Una enfermedad terrible con un final feliz», en enero del 2013 en un acto similar al que hoy celebramos en el que se hizo entrega de los Premios del Curso Académico 2012, siendo la Doctora Carmen Cavada la galardonada con el Premio de la Academia. Por su parte el Académico de Número, Prof. Gracia Guillen fue reconocido por su antigüedad académica.

Clausuró su actividad la Real Academia el mes de diciembre pasado con la intervención sobre «Reprogramación celular y medicina regenerativa» dictada por el Dr. D. Manuel Serrano Marugán, Director del Programa de Oncología Molecular del CNIO.

En la vida académica del año 2013, se han celebrado 11 sesiones por las cuatro Secciones de la Academia y 13 reuniones de las Comisiones de la misma, además se han producido 8 sesiones de Junta Directiva y 8 de Junta de Gobierno.

Se ha publicado —obra de los Señores Académicos— los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina en tomo CXXIX (129), cuadernos primero y segundo con un total de 717 páginas. A su vez se ha publicado un nuevo ejemplar de la Serie Monografías, en esta ocasión sobre Neurociencia, dirigido por el Académico de Número Prof. D. Francisco Rubia Vila.

Han visto la luz a su vez los dos Boletines semestrales de la Academia, coordinados, al igual que la Serie de Monografías, por el Académico de Número Prof. D. Eduardo Díaz-Rubio García.

Mensualmente ha aparecido on-line la Gaceta del Museo de Medicina Infanta Margarita (MMIM), que me honro en presidir, donde se da noticia de piezas del Museo, y de las donaciones recibidas, así como de las novedades acontecidas, tales como la de haber alcanzado la datación y catalogación de 1.035 objetos de sus fondos de más de 2.800 piezas.

La Biblioteca de la Academia, con sus más de cien mil volúmenes, ha recibido 105 nuevos fondos, ha diseñado un Reglamento del mismo y ha sido requerida por 1.573 investigadores.

La obra cumbre del Diccionario de términos médicos (DTM) de esta Corporación, que contiene más de 50.000 lemas, ha sido difundida en

presentación técnica, además de la específica en Facultades y Hospitales Universitarios, con intervención sobresaliente del Académico Bibliotecario Prof. D. Luis García-Sancho Martín.

También en este ámbito de la terminología hay que destacar el acuerdo con la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid para el uso de nuestra Base de Datos Terminológica en pro del desarrollo e implantación de la Historia Clínica Electrónica.

Además se han incorporado a la base de datos terminológica 1.633 términos nuevos, se han recibido y contestado más de un centenar de consultas y realizado recomendaciones sobre uso correcto del lenguaje médico a través de la web de la Unidad de Terminología Médica.

Se han desarrollado 7 informes jurídicos y 2 informes legislativos solicitados por el Ministerio de Sanidad.

Se han recibido más de 13.000 visitas al Banco de Imágenes de la Medicina Española, que contiene en la actualidad 5.092 documentos gráficos.

Esta Academia ha recibido en su Sede, visitas programadas y guiadas por el Académico Correspondiente Dr. D. José Manuel Pérez García, y como expresión de esta actividad, basta señalar que durante la X Semana de la Arquitectura —evento organizado por el Colegio Oficial de Arquitectos de Madrid (COAM) y en el que nuestro edificio fue seleccionado un año más por su valor artístico y arquitectónico— nos visitaron en sólo dos días (y en grupos de 25 personas) más de 600 personas.

En términos de impactos en prensa, superó la RANM en 2013 por primera vez el umbral del millar de noticias (1.020 exactamente). Mantiene así un nivel de visibilidad que es alto desde hace tres años y en el que cabe destacar la constancia de la cobertura con prácticamente un centenar de noticias generadas en el año.

A su vez la sede de la Corporación ha sido requerida para albergar un importante número de actos, concretamente 28 han sido los eventos de otros organismos públicos y privados que son una muestra más del prestigio, colaboración y atención con que nuestra institución sirve a la Sociedad.

Entre ellos por ejemplo cabe mencionar la presentación del libro: «*Una historia de la Medicina*» del que son autores los Académicos de la Real Academia Española, D. Antonio Mingote (ya fallecido) y D. José Manuel Sánchez Ron y que contó con la participación de nuestro Académico Profesor Campos Muñoz.

Cabe, como no, también reseñar la presencia en dos actos académicos de miembros del Gobierno, en este caso la de la actual Ministra de

Fomento, Dña. Ana Pastor Julián, y la titular del Ministerio de Sanidad, Dña. Ana Mato Adrover.

Así mismo, y con gran orgullo, asistimos invitados el pasado 18 de diciembre al acto castrense de la Brigada General de Sanidad de nuestro Ejército Español, cuyos representantes nos honran hoy con su presencia.

Además la Real Academia ha participado en jurados de Premios Nacionales, y ha recibido, en la figura de su Presidente, el Master de Oro del Real Fórum de Alta Dirección.

Por esta relación, hasta ahora enunciada, nos podrían señalar que somos una Corporación de amplia actividad y eficiencia y que por sí sola justificaría su existencia después de casi 280 años de su Regia creación.

Y sin embargo no es sino una sola parte de las realizaciones efectuadas durante este año 2013 por esta Real Academia Nacional de Medicina.

Externamente es más conocida su fecunda labor por su Sesiones Científicas.

Se han desarrollado 34 conferencias en las *Sesiones Científicas Ordinarias*, que tenemos desde las siete de la tarde, todos los martes lectivos. La diversidad temática, su actualidad, su interés científico, hacen que sean una de las actividades más seguidas y más conocidas, ya que son Sesiones públicas, de aforo libre en este Salón de Actos y con retransmisión directa a través de la RANM-TV. Donde además son seguidas no solo las dos intervenciones de los dos ponentes académicos de cada día, sino además las interpelaciones y discusiones académicas posteriores a las ponencias efectuadas, así como el cierre por la presidencia de la Academia.

### **CONFERENCIAS 2013**

«Conmemoración del Bicentenario de las Cortes de Cádiz, entre el asedio y las epidemias», por el Prof. Juan DEL REY CALERO.

«Regulación Homeostática y Circadiana del Ciclo Vigilia-Sueño», por el Prof. Fernando REINOSO SUÁREZ.

«Carcinoma de cabeza y cuello en la era del virus del papiloma humano», por el Prof. Antonio CARDESA GARCÍA.

«Ese tiempo, que ni vuelve ni tropieza», por el Prof. Alberto GALINDO TIXAIRE.

«eSalud: ordenadores, internet y Medicina», por el Prof. Julio MAYOL MARTÍNEZ.

«Tratamiento quirúrgico radical del cáncer de páncreas. Mito o realidad», por el Prof. Enrique MORENO GONZÁLEZ.

«La adherencia terapéutica: un problema en el paciente mayor», por el Prof. José Manuel RIBERA CASADO.

»1948: un Año de Oro», por el Prof. Pedro SÁNCHEZ GARCÍA.

«Cirujanos Premio Nobel. I parte», por el Prof. Luis GARCÍA-SANCHO MARTÍN.

Presentación del libro «Historia personal de la monja Teresa de Jesús», por el Prof. Francisco ALONSO FERNÁNDEZ.

«Novedades sobre fisiopatología inflamatoria en esquizofrenia», por el Prof. Juan Carlos LEZA CERRO.

«Piel artificial. Nuevos modelos y nuevos retos», por el Prof. Antonio CAMPOS MUÑOZ.

«Panorámica clínica pediátrica de las enfermedades raras», por el Prof. Enrique CASADO DE FRÍAS.

«La ilusión del yo», por el Prof. Francisco JOSÉ RUBIA VILA.

«La Medicina como herramienta imprescindible de la administración de Justicia: La pericia Médica», por la Prof.<sup>a</sup> María CASTELLANO ARROYO.

«Investigación traslacional de las arritmias cardiacas determinadas por canalopatías», por el Prof. Juan TAMARGO MENÉNDEZ.

«Salud, salud, cuantos crímenes se cometen en tu nombre», por el Prof. Manuel DOMÍNGUEZ CARMONA.

«La ingeniería sanitaria ante el problema del agua», por el Prof. Francisco GONZÁLEZ DE POSADA.

«De la biología molecular al desarrollo de terapias dirigidas en tumores raros», por el Prof. Eduardo DÍAZ-RUBIO GARCÍA.

«El vencedor de la viruela: Edward Jenner (1749-1823)», por el Prof. Juan José FERNÁNDEZ TEIJEIRO.

«Reivindicando la clínica en el tiempo de la Cardiología invasiva», por el Prof. José Ramón BERRAZUETA FERNÁNDEZ.

«La riña de gallos como ludopatía adictiva», por el Prof. Carlos ROJAS MALPICA.

«Presente de las infecciones de transmisión sexual», por el Prof. Gonzalo PIÉDROLA ANGULO.

«Micosis en la actualidad», por la Prof.<sup>a</sup> María del Carmen MAROTO VELA.

«Prevención efectiva de la Diabetes tipo 2», por el Prof. Jesús A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ.

«¿Se puede retrasar el envejecimiento del cerebro?», por el Prof. Francisco MORA TERUEL.

«Cirujanos Premio Nobel. II parte», por el Prof. Luis GARCÍA-SANCHO MARTÍN.

«Epidemiología del dolor en los Hospitales Infantiles Españoles», por el Prof. Francisco REINOSO BARBERO.

«Presencia y acción de la insulina en cerebro. Implicaciones en estados de resistencia central a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedad de Alzheimer», por el Prof. Enrique BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ.

«Células cromafines: el cerebro periférico», por el Prof. Antonio GARCÍA GARCÍA.

«Tumores del estroma gastrointestinal», por el Prof. Luis GARCÍA-SANCHO TÉLLEZ.

«La Obesidad «Metabólicamente sana»: ¿La verdad en las mentiras?», por el Prof. Manuel SERRANO RÍOS.

«Una Utopía Quirúrgica en Bolivia», por el Prof. Carlos VARA THORBECK.

«Estado de la Medicina 2013. Neurocirugía siglo XXI», por el PROF. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.

«Epigenética: Visión evolutiva e implicación en la enfermedad», por el Prof. José Miguel GARCÍA SAGREDO.

«Doctor Joseph Cervi (1663-1748). Médico Real. Primer Presidente de la Academia Médica Matritense», por el Prof. José Manuel PÉREZ GARCÍA.

«Receta médica. Legislación y aplicación», por la Prof.<sup>a</sup> Patricia MOYA RUEDA.

Por otra parte se han desarrollado, preferentemente los jueves, aunque también en lunes y miércoles e incluso viernes y sábado, las Sesiones Científicas Extraordinarias.

Así cabe destacar los cuatro **Ciclos de conferencias** sobre: «Envejecimiento activo, calidad de vida y hábitos saludables» coordinado por el Académico Prof. Ribera Casado; y el dedicado al «Sistema robótico Da Vinci: aplicaciones en diferentes especialidades quirúrgicas» coordinado por el Académico Prof. Garcia-Sancho.

Así mismo el Académico Prof. Serrano Ríos dirigió uno sobre «¿Es posible un tratamiento de la obesidad que sea eficaz y eficiente?» y finalmente el ciclo de tres sesiones sobre Medicina y Deporte que ha contado con la coordinación del Académico Prof. Berrazueta en la Sesión dedi-

cada a la muerte súbita del deportista, del Académico Prof. Rodríguez (quien les habla) en la Sesión dedicada al «Ejercicio físico, adelgazamiento y deshidratación» y una tercera sesión, coordinada por el Académico Prof. Serrano Ríos, sobre «Alimentación y actividad física» que por razones de agenda ha quedado pospuesta para este primer trimestre de 2014.

Se han organizado asimismo sendas Jornadas Científicas como la dedicada a la «Nutrición e Hidratación» que dirigió el Académico Prof. Manuel Díaz-Rubio, y la dedicada a la «Medicina personalizada en oncología» coordinada, en este caso, por el también Académico Prof. Eduardo Díaz-Rubio que contó con la colaboración con la Fundación ECO.

Se han celebrado también **Sesiones Monográficas**, en este caso destacar las dedicadas a la Dependencia (coordinada por el Académico Prof. Ribera Casado), la dedicada a las Tecnologías de la información y las comunicaciones (TIC) en Medicina que tuve el placer de coordinar en este caso además con la colaboración de la Fundación Tecnología y Salud.

Dos Sesiones coordinó el Académico Prof. Calatayud Maldonado, la primera destinada a hacer un repaso de los últimos avances en relación a la enfermedad de Alzheimer y la segunda titulada «El cerebro activado» que además estuvo ilustrada por una exposición de obra pictórica con el mismo nombre. Finalmente, y en lo que a Sesiones monográficas se refiere, hay que destacar la dedicada al «Aceite de oliva y la salud» que coordinó con gran éxito el Académico Prof. Serrano Ríos.

Hemos celebrado en el 2013 **Sesión Conmemorativa** en torno a la figura del Dr. Federico Olóriz que auspició el Académico Prof. Jiménez Collado y una **Sesión Científica Informativa** (diseñada por el Académico Prof. Pedraza) en torno al proyecto Anna Sullivan.

En el apartado de Cursos se han realizado cuatro **Cursos de Actualización en Medicina Clínica para médicos de Atención Primaria** sobre temáticas tales como «Manejo de la ansiedad y depresión» (dirigido por el Académico Prof. López-Ibor), Fibrilación auricular y anticoagulación oral (dirigido por el Académico Prof. Berrazueta, Diabetes (por el Académico Prof. Serrano Ríos y Dolor crónico y neuropático (por el Académico Correspondiente Prof. López Timoneda.

Así mismo y en este caso para postgraduados se organizo bajo la coordinación del Prof. Enrique Blázquez Fernández la X edición del curso «Fundamentos Moleculares de la Medicina».

Por segundo año consecutivo hemos celebrado el Foro de Debate sobre «La terminología médica en la historia clínica: del médico a la socie-

dad», coordinada por la Comisión Académica y Unidad de terminología médica de la RANM.

Con motivo de los Días Mundiales auspiciados por el Organización Mundial de la Salud (OMS) se han celebrado **Sesiones Conmemorativas** en relación con el Glaucoma (bajo la coordinación del Académico Prof. Garcia Sanchez), Tuberculosis (por el Académico Prof. del Rey Calero), Diabetes (por el Académico Prof. Serrano Ríos) y Parkinson (por quien les habla).

Dentro del **Ciclo «La Sanidad Española en 2013»**, participaron los Consejeros de Sanidad de Castilla-La Mancha, D. José Ignacio Echániz, el Consejero de Cataluña, D. Boi Ruiz y el de la Comunidad Valenciana, D. Manuel Llombart. Este ciclo continuará en el 2014 con otros Consejeros invitados.

Asimismo dentro del **Ciclo sobre «La aportación de la tecnología sanitaria»** que organizamos en colaboración con la Fundación Tecnología y Salud, se han tratado los siguientes temas: Innovación tecnológica en Diabetes (Académico Prof. Serrano Ríos) e Innovación tecnológica en salud de la mujer (Dr. Pluvio Coronado).

En el apartado de las relaciones con otras Reales Academias destacar que en el día 12 del mes de junio se realizó una nueva **Reunión de Reales Academias de Medicina de España** sobre «Problemática y papel actual de las Reales Academias». En esta importante reunión los máximos representantes de todas la Reales Academias de Medicina de ámbito autonómico firmaron un documento de adscripción e impulso al Museo de Medicina «Infanta Margarita» con un respaldo expreso para la obtención de un edificio-sede para el mismo acorde con su importante función.

Asimismo hemos realizado un **Encuentro con Parlamentarios**, conjuntamente con la Real Academia de Farmacia y en continuidad con las que ya veníamos realizando en años anteriores tanto con Sres. Diputados como con Sres. Senadores.

Es importante mencionar asimismo que en el mes de junio se celebró en nuestra Academia y con gran éxito el **Annual Medical Pilgrims Meeting**, un evento coordinado por el Académico Prof. Pedro Sánchez y que reunió a prestigiosos jóvenes científicos españoles con los miembros de esta selecta institución británica.

En el apartado de representación institucional es de destacar también que el Académico Prof. Fernández-Tresguerres ha ostentado durante todo este año la presidencia de la FEAM (Federación Europea de Academias de Medicina) y por su parte nuestro también Académico, el

Prof. Galindo Tixaire preside en la actualidad el Consejo Rector del Instituto de España por su condición de Presidente de la Real Academia de Ciencias.

Por su parte, el Museo de Medicina «Infanta Margarita» (MMIM), que tengo el honor de dirigir, ha contado este año con la eficaz incorporación, como Director Técnico del mismo, del Prof. Javier Sanz Serrulla, Académico Correspondiente de nuestra Corporación.

Iniciativas del Museo este año 2013 han sido dos exposiciones temporales una sobre «El cerebro activado», cuyo comisario ha sido el Académico D. Vicente Calatayud, y otra de homenaje a la figura del Dr. Federico Olóriz del cual en este año se celebra su centenario, (el mismo cuya denominación lleva una calle de Madrid y otra avenida en Granada), cuyo comisario ha sido el Académico Prof. D. Juan Jiménez Collado.

Estas actividades del Museo de Medicina han nacido con sólidos fundamentos de continuidad. Así han podido comprobar, como desde hoy mismo ya inauguramos una nueva exposición, en este caso con obras de la pintora Enma Cano (que también hoy nos honra con su presencia) donde plasma la expresión en el ámbito de la salud y de la relación médico-paciente.

Es obvio que toda la labor de Sesiones Científicas extraordinarias no se hubiese producido sin haber tenido el patrocinio de un gran número de entidades e instituciones y fundaciones. Su enumeración sería interminable pero no por ello queremos dejar de hacer mención expresa a su apoyo y mostrarles públicamente nuestro agradecimiento.

Diversos hechos transcendentales quiero hacer resaltar para concluir esta profusa Memoria: en la que sin duda por error habré omitido algún dato relevante.

En primer lugar el Premio de la RAE a nuestro Diccionario de términos Médicos por el reconocimiento a su extraordinaria calidad lexicográfica, que con tan fecunda labor ha dirigido nuestro Presidente de Honor D. Hipólito Durán Sacristán, quien recientemente ha recibido la distinción de la Antigüedad Académica por el Instituto de España, así como la ingente y activa labor que sobre el Diccionario realizó nuestro otro Presidente de Honor, el Prof. Manuel Díaz-Rubio, a quien se le ha concedido también muy recientemente la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio por petición unánime de toda la Corporación y la adhesión de otras Instituciones.

En segundo lugar resaltar la Primera Sesión Científica Extraordinaria conjunta que se celebró por esta Real Academia Nacional de Medici-

na con las Reales Academias de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y la de Farmacia sobre «Criterios actuales sobre virología en el VIH/SIDA» y en la que intervinieron un académico por cada Corporación: los Profesores D.<sup>a</sup> Carmen Maroto Vela (RAN Medicina), D. Esteban Domingo Solans (RA Ciencias) y D. Mariano Esteban Rodríguez (RAN Farmacia)

En tercer y último lugar, manifestar que estamos en deuda de gratitud con todo el personal de Gestión, Administración y Servicios de esta Corporación, sin cuyo esfuerzo y entrega permanente, en una época tan difícil como la que vivimos, no hubiese podido realizar todo lo desarrollado. Y quiero significarlo en dos personas, D.<sup>a</sup> Inés y D. Apolinar, de las que después de 23 años de servicio nos despedimos de ellos al alcanzar su merecida jubilación.

Querido Presidente, creo que puede estar orgulloso, como así lo estamos todos los Académicos de esta Corporación.

Muchas gracias.

De todo lo dicho, como Secretario, doy fe.

Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez  
Académico Secretario General

## **ENTREGA DE PREMIOS**

### **ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2013**

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

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

«EFICACIA DE LA DEGUELINA COMO AGENTE QUIMIOSENSIBILIZANTE EN UN MODELO PRECLÍNICO DE LEUCEMIA LINFÓIDE CRÓNICA», presentado por D. Juan Antonio Vargas Núñez.

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

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

«PARÁMETROS DE FUNCIÓN ORGÁNICA TRAS CIRUGÍA, UNA MEJORA EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO», presentado por D. Juan Bustamante Munguira.

Accésit al Premio Conde de Cartagena al trabajo:

«A NOVEL MURINE MODEL TO DEplete HEPATIC STELLATE CELLS UNCOVERS THEIR ROLE IN AMPLIFYING LIVER DAMAGE IN MICE», presentado por D. Juan Enrique Puche García.

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

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

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

D.<sup>a</sup> María del Carmen Lavilla Salgado.

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

D. Guillermo González López.

*Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid a:*  
D. Carlos García Saiz.

*Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela a:*  
D.<sup>a</sup> Marilina Puente Hernández.

*Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares a:*  
D.<sup>a</sup> María Sierra Morales.

### **Premio de Doctorado al autor de la mejor tesis doctoral aprobada durante el curso 2012-2013**

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

«POLIMORFISMOS TLR EN LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C», de la que es autora D.<sup>a</sup> Anna Katerina Lee Brunner.

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

«EFFECT OF MALE SEX HORMONES ON NEURONAL FUNCTION AND VASCULAR REMODELING IN THE MESENTERY ARTERY», de la que es autora D.<sup>a</sup> Lara del Campo Millán.

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

«VALIDEZ DE LOS ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS EN ENDOMETRIOSIS», de la que es autor D. Fernando Gonzalo Rúperez.

### **Premios Fundación López Sánchez**

*Premio para el pago de los derechos de expedición del Título de Doctor al autor de la mejor tesis presentada con menos de cuatro años de antelación a las Tesis:*

«FACTORES PRONÓSTICOS DE LA TROMBOSIS VENOSA DEL INJERTO EN EL TRASPLANTE DE PÁNCREAS», de la que es autor D. Alejandro Manrique Municio.

***Premio al mejor trabajo presentado por un médico español sobre el tema Regulación del Apetito a:***

«NEUROESTIMULACIÓN ELÉCTRICA PERCUTÁNEA DEL DERMATOMA T6 PARA REDUCCIÓN DEL APETITO Y PÉRDIDA DE PESO EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS», Presentado por D. Jaime Ruiz-Tovar Polo.

### **Premio Obieta**

Otorgado por la Junta Directiva de la Real Academia Nacional de Medicina al Dr. Arsacio Peña Yáñez, médico español que se ha distinguido en el ejercicio de su profesión.

\*Recoge el premio en su nombre su hijo Rafael Peña.

### **Premio Doctor Díaz-Rubio**

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

«SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA EN REMISIÓN: ESTUDIO DE SENSIBILIDAD VISCERAL», presentado por D.<sup>a</sup> Dulce María Cruz Santamaría.

### **Premio Doctor Cardeñosa**

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

«TIMING, PREDECTIVE FACTORS AND PROGNOSTIC VALUE OF CEREBROVASCULAR EVENTS IN A LARGE COHORT OF PATIENTS UNDERGOING TRANSCATHETER VALVE IMPLANTATION», presentado por D. Luis Nombela Franco.

### **Premio Doctor Laguna Serrano**

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

«ESTUDIO SOBRE LA PRESENCIA DE ECTASIA DURAL Y DOLOR LUMBAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE MARFAN. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA E INCAPACIDAD EN ESTA POBLACIÓN», presentado por D.<sup>a</sup> María Paz Sanz Ayán.

### **Premio Profesor Rey Calero**

*Al mejor trabajo científico sobre vacunas a:*

«ACTITUDES, PERCEPCIONES Y FACTORES ASOCIADOS A LA VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL EN LOS PROFESIONALES DE ATENCIÓN PRIMARIA DE NAVARRA, 2011-2012», presentado por D. Iván Martínez Baz.

## DISCURSO INAUGURAL

### RESPUESTA SANITARIA FRENTE A EPIDEMIAS PRODUCIDAS POR VIRUS. SEGUIMIENTO, CONTROL Y ERRADICACIÓN

Prof. GUILLERMO SUÁREZ



#### **Resumen del discurso del Prof. Guillermo Suárez Fernández en la inauguración del curso 2014.**

Por tratarse del Discurso a pronunciar en la Solemne Sesión Inaugural del Curso Académico 2014 de la RANM se eligió en su día, un tema de gran actualidad e impacto científico titulado «Respuesta sanitaria frente a epidemias producidas por virus. Seguimiento, control y erradicación».

El interés humano de luchar frente a epidemias que han venido asolando al género humano es tan antiguo como su propia historia pero hay que llegar al siglo XX en que se aclara la etiopatogenia de las enfermedades infecciosas al tiempo que se describen los virus, hasta entonces desconocidos, como causa infecciosa.

El impulso de la aportación científica de Pasteur y Koch y sus Escuelas al mundo microbiológico en la segunda mitad del siglo XIX cristaliza en el siglo XX, con una auténtica revolución en la Patología Infecciosa

humana y animal, con gran perfeccionamiento del seguimiento y control antiepidémico.

Es en los países nórdicos y de Europa Occidental en donde primero se logran erradicaciones parciales de varias enfermedades infecciosas humanas, tales como viruela, poliomelitis, sarampión, rubeola y donde nace la idea de lograr algún día una erradicación global a nivel universal y nacen Programas a este fin propiciados por la propia Organización de Naciones Unidas (ONU), la Asamblea Mundial de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización para la Agricultura y Alimentación (FAO).

La posibilidad de eliminar de una forma definitiva una de las enfermedades que venían asolando el género humano vino a ser el Santo Grial de la Epidemiología y se logró tras sendos fracasos con la Fiebre Amarilla y la Malaria o Paludismo, declarada, como enfermedades no erradicables después de cuantiosas inversiones llevadas a efecto en la 2ª mitad del siglo XX. No solamente fracasó la Asamblea Mundial de la Salud si no algunas Fundaciones como Rockefeller o Carter de Atlanta.

Finalmente, tras largas discusiones entre partidarios y no partidarios de la Erradicación Global en los años 60 del pasado siglo, se acuerda por la Asamblea Mundial de la Salud un Programa para la Erradicación de la viruela humana que finaliza en 1977 con la eliminación definitiva de la viruela, certificada por la OMS en 1979 y ratificada por la Asamblea Mundial de la Salud en 1980.

La viruela o varriola es «el mayor azote para el género humano» (E. Jenner 1796).

Han transcurrido 35 años de su erradicación y se continua escribiendo sobre dicha enfermedad habiéndose publicado más de cincuenta libros y un sinnúmero de publicaciones de carácter histórico y científico.

La segunda enfermedad erradicada es la Peste bovina o «Rindespest», enfermedad devastadora para los animales Artiodactilos, siendo especialmente sensibles los bóvidos y búfalos, con niveles de letalidad superior al 90 por cien.

Su erradicación global fue anunciada por la FAO en 2010, certificada en 2011 y ratificada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2012.

La enfermedad no es patógena para el hombre de forma directa aunque pertenece al grupo de virus ARN de la familia de los Paramyxovirus a la que pertenecen el virus del Sarampión, Parotiditis, Moquillo canino y de los cetáceos, Foca y Delfín. En algún momento en la evolución de los Paramyxovirus del género Morbillivirus han sido capaces de romper

la barrera de especie, cosa que no pudo hacer el virus de la Peste bovina, ni lo podrá hacer en el futuro tras su erradicación.

La Peste bovina es una enfermedad devastadora, determinante mayor de empobrecimiento humano, miserias, hambre y enfermedad en amplias zonas geográficas.

En su erradicación no ha intervenido el mundo sanitario sino el Agrícola-Ganadero de la FAO, OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal) y varias Asociaciones Africanas.

El hecho histórico de que los Gobiernos alemán e inglés, conjuntamente solicitaron la presencia de Robert Koch en Africa del Sur en 1896, a fin de combatir la «Rinderpest» que assolaba el país revela el interés mundial en controlar la temida enfermedad.

Esta segunda eliminación mundial de una enfermedad ha creado un estado de optimismo para conseguir nuevas erradicaciones como Poliomielitis, Sarampión, Parotiditis, Rubeola, Difteria, Lepra, y Dracunculiosis.

La mayor parte de estas enfermedades se hallan erradicadas en la mayor parte de los países occidentales y la aspiración de lograr su definitiva desaparición, a nivel universal está tocando con inconvenientes inesperados como en el caso de la Poliomielitis en Pakistán pese a la actuación directa de la OMS en dicho país.

Pese a los inconvenientes surgidos la erradicación global de una epidemia seguirá siendo el Santo grial de la Epidemiología.

Los títulos de los diferentes capítulos del mencionado discurso, son los siguientes:

- Introducción.
- Elección del tema y su indicación
- La Real Academia Nacional de Medicina como estímulo de la enseñanza e investigación médica.
- Estado actual del seguimiento y control epidémico.
- Los caminos hacia el control y erradicación de las enfermedades infectocontagiosas.
- Programas de erradicación
- Emergencia y reemergencia en la enfermedad infecciosa de origen viral.
- Semblanza histórica de la erradicación de la viruela.
- La eliminación de la viruela por la voluntad del hombre se hizo posible por una intensa reducción y extremado control del virus variólico

- España y su actitud post-erradicación mundial de la viruela. Resumen histórico y del proceso de erradicación de la Peste bovina.
- Etiopatogenia de la Peste bovina
- Reservorios y erradicación mundial permanente.
- El programa final de la erradicación a nivel mundial de la Peste bovina.
- El control sanitario antiepidémico
- Variabilidad genética de los virus.
- El retorno de la grave enfermedad erradicada a nivel nacional, la rabia.

## HOMENAJE POR ANTIGÜEDAD ACADÉMICA AL PROF. D. FÉLIX PÉREZ PÉREZ



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

**PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE, PROF. JOAQUÍN  
POCH BROTO**

Como han visto a través de la memoria de nuestro Secretario, 2013 ha sido un año de gran actividad académica, superando incluso la actividad de años anteriores. No sería justo en destacar unas acciones sobre otras, si es sin embargo, el momento de señalar un valor fundamental como es el de la perseverancia y en este sentido la Academia ha actuado en todo momento con diligencia y con una constancia que se viene repitiendo a lo largo de los años en aras a su objetivo de ocupar un lugar de privilegio dentro del discurso médico español.

Son ciertamente muchas iniciativas nuevas las que se pueden emprender, son muchos los proyectos que se podrían iniciar y creo además firmemente que debe ser así porque son el germen de nuestra renovación. Sin embargo, hoy no quiero insistir tanto en el «vamos a hacer», tan español por otra parte, como en el vamos a seguir haciendo con constancia lo que mejor sabemos hacer, que es escuchar y discutir con respeto por supuesto, pero sobre todo y porque es la esencia de la Academia escuchar y discutir con profundidad y con rigor.

No quiero terminar, sin dejar de agradecer a los diferentes miembros de la Brigada de Sanidad del E.T., su presencia en este acto, ni tampoco a la Fundación Dr. Pascual y a la autora Enma Cano, que nos han cedido su obra, que embellece hoy nuestra Academia, exposición que les invito a contemplar al finalizar este acto.

En nombre de Su Majestad del Rey, Don Juan Carlos I, declaro abierto el Curso Académico 2014.



I SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 21 DE ENERO DE 2014

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

**DESCRIPCIÓN DE UNA VÍA DE ACCESO  
RETROPERITONEAL A LOS VASOS DEL BAZO  
PARA LAS ANASTOMOSIS ESPLENORRENALES  
ARTERIALES Y VENOSAS**

***DESCRIPTION OF A RETROPERITONEAL ACCESS  
ROUTE TO THE VESSELS OF THE SPLEEN  
FOR SPLENORENAL ARTERIAL AND  
VENOUS ANASTOMOSIS***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA GIL-VERNET VILA

Académico de Número

**CUERPO Y CORPORALIDAD EN EL HOMBRE:  
ALGUNAS REFLEXIONES INTERDISCIPLINARES**

***BODY AND CORPORALITY IN THE HUMAN BEING:  
SOME INTERDISCIPLINARY REFLECTIONS***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL GIMÉNEZ AMAYA

Académico Correspondiente



**DESCRIPCIÓN DE UNA VÍA DE ACCESO  
RETROPERITONEAL A LOS VASOS DEL BAZO  
PARA LAS ANASTOMOSIS ESPLENORRENALES  
ARTERIALES Y VENOSAS**

***DESCRIPTION OF A RETROPERITONEAL ACCESS  
ROUTE TO THE VESSELS OF THE SPLEEN  
FOR SPLENORENAL ARTERIAL AND  
VENOUS ANASTOMOSIS***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA GIL-VERNET VILA

Académico de Número

**Resumen**

Para la realización de las anastomosis espleno-renales arteriales o venosas, los cirujanos vienen utilizando sistemáticamente la vía transperitoneal gravada por un alto porcentaje de mortalidad y morbilidad. Hemos encontrado una vía de abordaje retroperitoneal al hilio del bazo a través de la region lumbar, realizándose en 1972 la primera anastomosis arterial esplenorrenal por esta vía, y en 1974 la primera anastomosis esplenorrenal venosa por hipertensión portal, que se ha mostrado como la menos agresiva al evitar la lesión del páncreas, la más quirúrgica y directa para llegar a los vasos esplénicos lo que facilita una mejor exposición y más fácil realización de las anastomosis. Al ser retroperitoneal, se evita en el cirrótico la perdida o la infección del liquido ascítico.

**Abstract**

To perform arterial or venous spleno-renal anastomoses, surgeons have so far systematically used the transperitoneal way which is burdened by a high mortality an morbidity percentage. On the basis of anatomo-surgical considerations, a retroperitoneal approach has been found reaching the hilus of the spleen via the lumbar region; the first arterial spleno-renal anastomosis by this way was performed in 1972 and the first venous spleno-renal anastomosis due to portal hipertensión also by this way was performed in 1974, the alter proving to be the least aggressive by avoiding damaging the páncreas, the most

surgical and direct for reaching the splenic vessels thereby enabling a better exposure and an easier performing of the anastomoses. By being retroperitoneal, the loss or infección of the ascitic liquid in the cirrhotic patient is prevented.

Fue a mediados del pasado siglo cuando los cirujanos vasculares empezaron a interesarse por los vasos del riñón y por los del bazo.

La arteria esplénica fue utilizada para la revascularización del riñón en la hipertensión arterial de causa renovascular (HARV) es decir, por enfermedad oclusiva de la arteria renal. Pero debido a dificultades técnicas y a complicaciones graves la utilización de esta arteria pasó al olvido hasta que en 1965 aparece el trasplante renal y avances como los que hoy presentamos, la arteria esplénica se revaloriza ocupa un lugar hegemónico en la cirugía de la HARV y en el trasplante renal ortotópico (RTO).

La anastómosis de la vena renal con la esplénica se desarrolló cuando Warren en 1967(1) describe una nueva técnica de anastómosis portosistémica, el shunt esplenorenal venoso distal selectiva (Fig. 1) en termino-lateral con el que se descomprime de forma selectiva el territorio esófago gástrico manteniendo el flujo portal, con una baja frecuencia de encefalopatía en comparación con otros tipos de shunts y no interfiere al trasplante hepático.

La operación de Warren representó una aportación al tratamiento quirúrgico para la protección de la hemorragia digestiva por ruptura de varices esofágicas en la hipertensión portal.

Los cirujanos para acceder a los vasos del bazo y también a los del riñón utilizaron sistemáticamente la vía anterior transperitoneal a través de laparotomía media o transversa, (Fig. 2 y 3) esta vía está gravada por un alto porcentaje de mortalidad y morbilidad, complicaciones dependientes en gran parte a la agresividad de esta vía que exige la movilización de vísceras y su exteriorización, previo despegamiento y como consecuencia en el postoperatorio aparece el íleo paralítico y complicaciones pulmonares.

Hay otros problemas utilizando esta vía, que no se refleja en estos esquemas de Warren, es la posibilidad de lesión del páncreas en el momento de entrar en el epiplon pancreático-esplénico, en donde es fácil la identificación de la arteria esplénica después de abandonar la cola del páncreas y su disección hasta el hilio del bazo.

Pero si hay problemas para utilizar la vena esplénica puesto que hay que movilizar el páncreas izquierdo y reclinarlo constantemente (Fig. 4. A) hacía el operador, para disecar con dificultades la vena en su trayecto

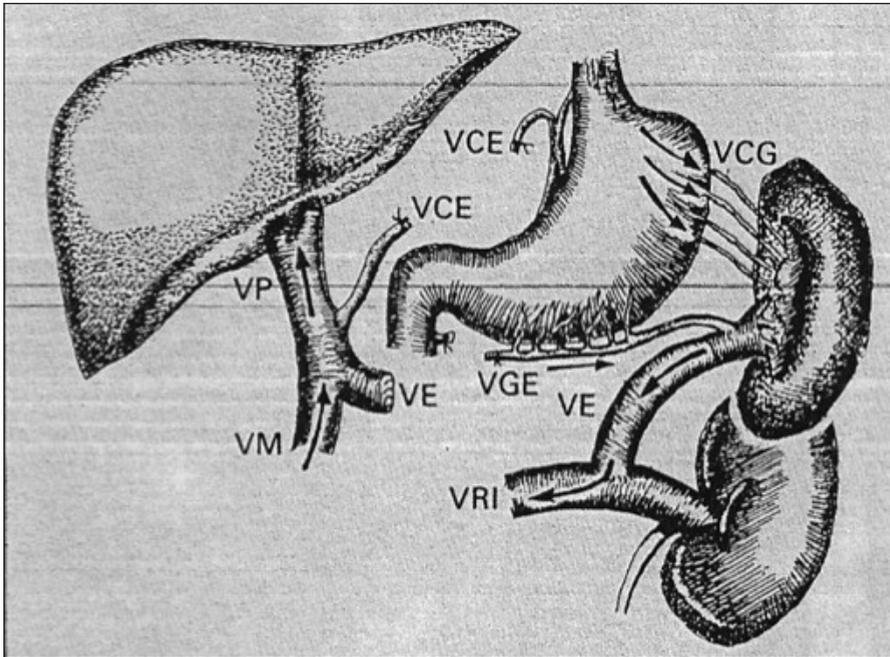


Figura 1. Esquema de la anastomosis esplenorenal distal selectiva Warren 1967.

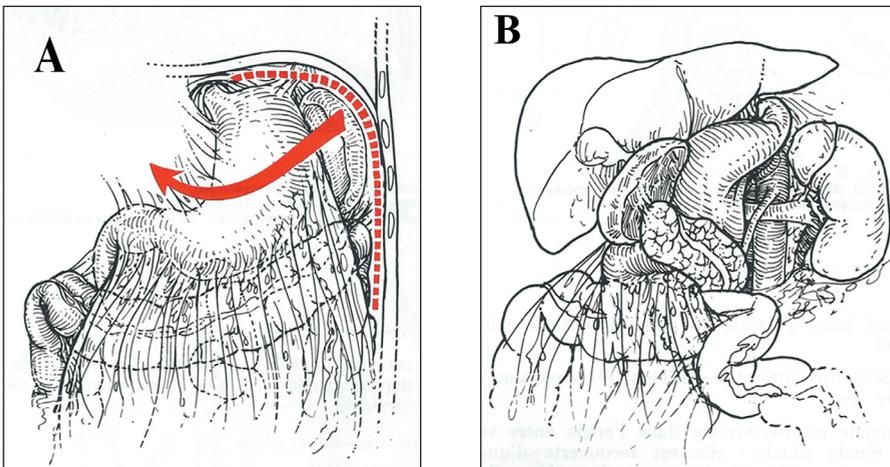


Figura 2A. Acceso a la arteria renal izquierda por la vía transperitoneal y despegamiento del mesogastrio posterior. 2B. Exposición conseguida sobre el riñón izquierdo y sus vasos. De *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Paris, 1988).

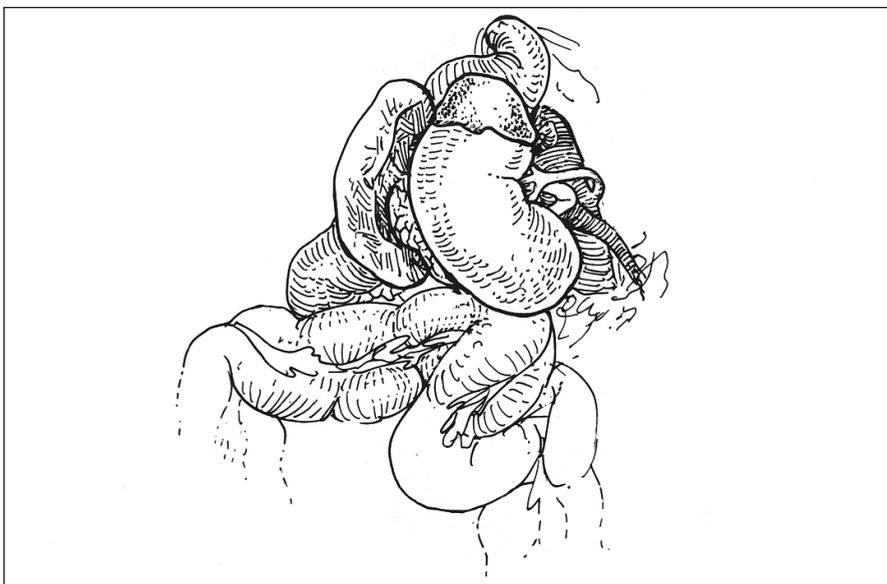


Figura 3. Acceso a la arteria renal izquierda por vía transperitoneal y despegamiento retrovisceral. De *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Paris, 1988).

retropancreatico y ligar 8 o 10 vénulas que la fijan al páncreas hasta la vena mesentérica inferior.

Después hay que incidir el peritoneo parietal posterior y entrar en la celda renal (Fig. 4. B) para disecar con dificultades los elementos de su hilio e individualizar y clampar la arteria o la vena renal para la realización de una anastómosis sea arterial o venosa de siete u ocho milímetros de diámetro asegurándose que es permeable, que no está a tensión, ni hay acodaduras y todo ello en lo mas profundo del campo operatorio y realizarla en menos de 20 minutos, tiempo máximo de anoxia que tolera el riñón. Mas allá de este tiempo de hipoxia aparecerán lesiones de tubulopatía isquémica.

Por otra parte la oclusión brusca de la vena renal a su salida del riñón o su ligadura, lleva a la hipertensión venosa, al infarto hemorrágico y estallido renal. No puede argumentarse que la arcada exorrenal sea una vía supletoria en todos los casos, sólo sucede cuando la obstrucción es gradual como en los carcinomas renales avanzados o en trombosis de la vena renal.

De las publicaciones consultadas hemos deducido que ha sido la dificultad en la realización del shunt de Warren a través de la vía transperitoneal y su mortalidad, que limitaron su generalización.

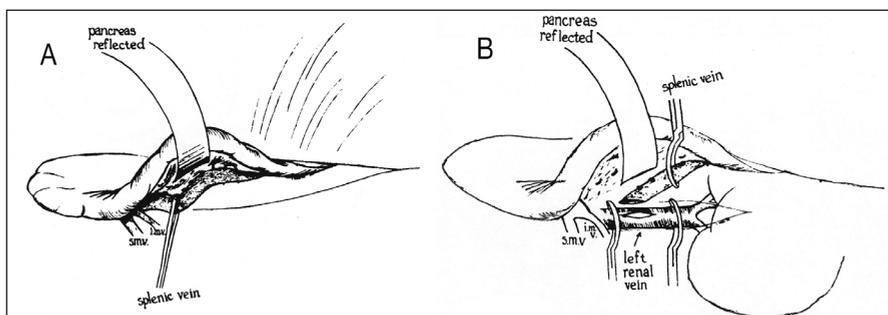


Figura 4A. Reclinación constante del páncreas izquierdo para la disección de la vena esplénica y ligadura de las vénulas retropancreáticas. 4B. Oclusión de la vena renal a su salida del hilo del riñón.(de Warren y Cols).

En nuestra opinión, desde el punto de vista urológico, la operación de Warren no es una técnica quirúrgicamente reglada, ya que es causa de importante yatrogenia quirúrgica que puede llevar a la pérdida anatómica o funcional del riñón izquierdo, como ha sido reiteradamente observado.

Esta era la situación hasta que en 1972, en función de la reiterada observación de hallazgos operatorios y en consideraciones anatómicas, avaladas por Domingo Ruano encontramos una vía lumbar retroperitoneal para acceder a los vasos esplénicos y renales (2,3) realizando la primera anastomosis esplenorrenal arterial con éxito por esta vía comprobando que es la más anatómica, y directa, la más fácil la menos agresiva, que permite la exposición simultanea de los vasos esplénicos y renales, sin mortalidad ni complicaciones, y sin íleo paralítico en el postoperatorio tanto en las anastomosis arteriales como en las venosas .

Y también por ésta vía en 1974 realizamos con éxito el shunt esplenorrenal venoso distal selectivo en T-L, de Warren al que añadimos la hipotermia renal «in situ» (5) con dos objetivos: preservar el riñón de la anoxia y de la trombosis de las pequeñas arterias del órgano, y para proporcionar al cirujano un tiempo ilimitado de isquemia en la confección de la anastomosis venosa sin prisas, con microtécnicas vasculares con suturas radiales entrecortadas del 7 ceros procurando la eversión de los endotelios lo que se logra con puntos sueltos y potenciadas con el Microscopio operatorio (8).

De la información obtenida sobre el tema hemos deducido que el Warren tuvo un papel importante durante unos veinte años, al final de los cuales se desarrollaron nuevas opciones en el tratamiento de las hemorragias por las varices esofágicas.

Como nuevos fármacos vasoactivos; la endoscopia para la esclerosis o las ligaduras con bandas elásticas de las varices, y finalmente los radiólogos intervencionistas consiguen una anastomosis portocava no quirúrgica. Es la derivación portosistémica percutánea intrahepática que no tiene la mortalidad de los shunts quirúrgicos.

Como el shunt esplenorrenal venoso parece estar obsoleto me limitaré a la descripción de la vía extraperitoneal para el acceso a la arteria esplénica.

### **BASES ANATÓMICAS: (FIG. 5)**

El pedículo del bazo está alojado en el eiplón pancreático-esplénico, que constituye la celda de los vasos esplénicos. Este eiplón, está constituido por dos hojillas: la ventral, formada por el peritoneo, es la hojilla derecha del mesogastrio posterior. La dorsal es la hojilla izquierda no soldada del mesogastrio posterior. Por dentro existe una fascia de coalescencia (de Treitz), que adosa la cara posterior del páncreas al peritoneo parietal posterior. La sección de éste y de la fascia de Treitz, permite poner al descubierto los vasos esplénicos, que se pueden seguir fácilmente

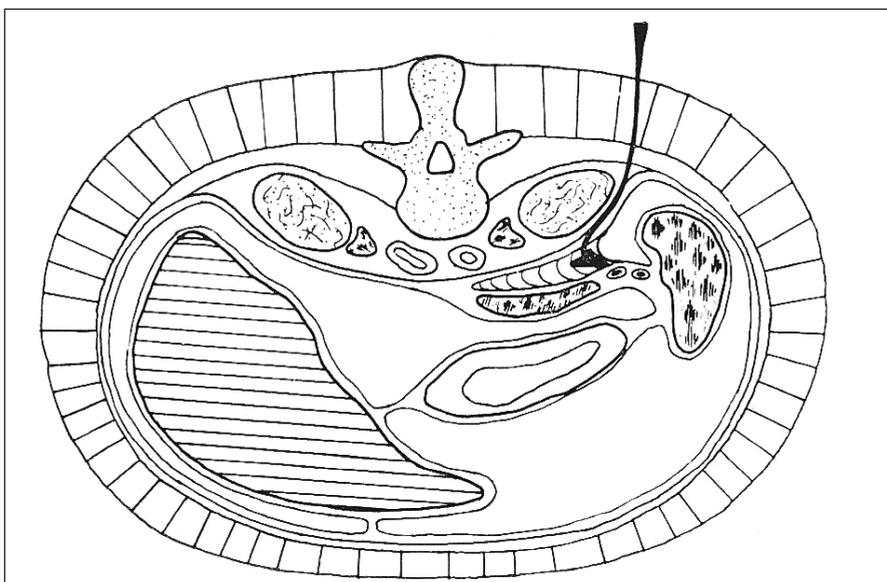


Figura 5. Corte esquemático horizontal pasando por el polo superior de los riñones. La flecha señala la vía de abordaje retroperitoneal al hilio del bazo.

tanto proximal como distalmente al hilio del bazo y siempre por el retroperitoneo.

### TÉCNICA:

El enfermo se sitúa en posición dorsolateral combada. A través de una lumbotomía clásica (postero-lateral), se reseca la 12<sup>a</sup> costilla (Fig. 6), se abre la celda renal y el riñón y la suprarrenal son reclinados hacia la pared posterior del espacio lumbar. Después de esta maniobra, en los individuos delgados, inmediatamente por encima de la cola del páncreas, se transparenta o hace relieve la arteria esplénica (Fig.7) y es muy fácil identificarla con la vista a través del peritoneo parietal posterior. En los individuos obesos se localiza fácilmente por palpación. Es precisamente a nivel del relieve de la arteria esplénica, que se incide sucesivamente el peritoneo parietal posterior y la fascia de Treitz (Fig. 8). Aparece entonces la arteria esplénica y se la sigue en el espesor del epiplon pancreático-esplénico hasta el hilio del bazo, disecándose su bifurcación o sus ramas si se estima necesario (Fig. 9).

Normalmente, a este nivel, la vena esplénica se encuentra inmediatamente por detrás y en el mismo canal que la arteria, pero cuando existe una hipertensión portal, la vena adquiere el tamaño del pulgar, se sitúa entonces al lado de la arteria, se transparenta a través de la hoja dorsal del epiplón pancreático-esplénico (Fig. 10) y hace mayor relieve que la arteria, por lo que su identificación es sumamente fácil y previa ligadura

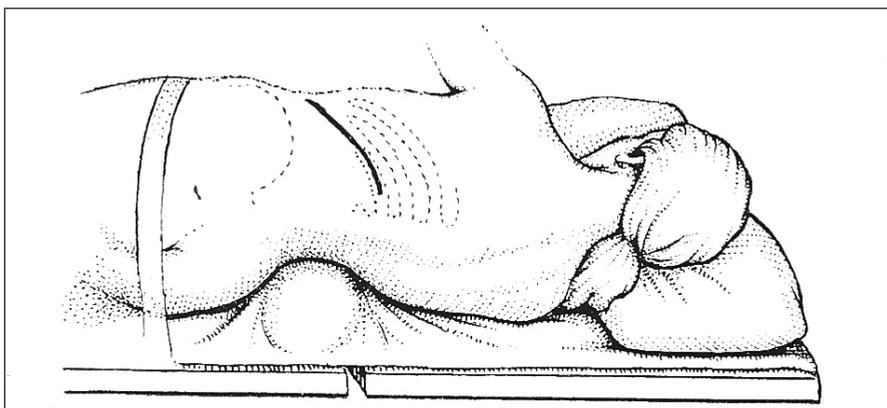


Figura 6. Incisión de lumbotomía clásica con resección de la 12.<sup>a</sup> costilla.

de 6-8 pequeñas vénulas pancreáticas, se le puede disecar en toda su circunferencia hasta por detrás del páncreas (Fig. 11), lo que proporciona una suficiente longitud de la misma para proceder a la anastomosis terminolateral de la vena esplénica a la renal (Fig. 12).

Hemos observado que en los casos de esplenomegalia, la distancia entre los vasos esplénicos y los renales es muy corta. Este descenso y alargamiento del pedículo esplénico, facilita la anastomosis venosa. En casos de anastomosis esplenorrenal por hipertensión portal, no hemos observado circulación de suplencia en el campo operatorio. No ha habido hemorragias ni problemas en la hemostasia.

Esta vía de acceso ha demostrado gran utilidad en el tratamiento de la HARV por patología del tronco de la arteria renal y de sus ramas de bifurcación las arterias pre y retropiélica sustituyendo la arteria renal y sus ramas de división (Fig. 13 y 14).

La situación actual de esta vía de acceso retroperitoneal, es que ha sido universalmente aceptada para utilizar la arteria esplénica en la revascularización del riñón izquierdo por HARV y en el TRO.

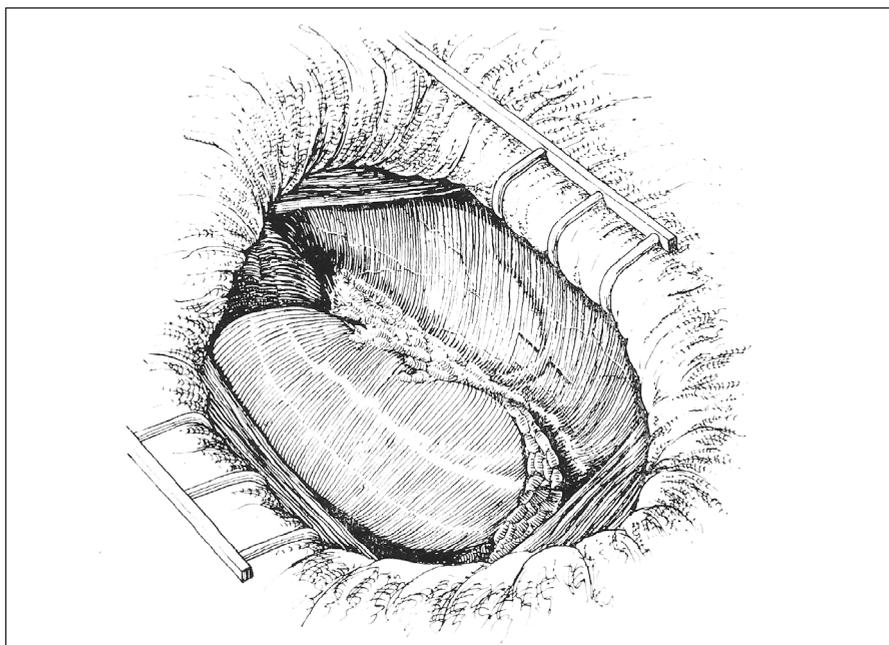


Figura 7. Reclinados el riñón y la suprarrenal, aparece el relieve de la arteria esplénica por encima de la cola del páncreas. En el caso de hipertensión portal es la vena esplénica la que hace relieve o se transparenta.



Figura 8. Incisión del peritoneo parietal posterior y de la fascia de Treitz

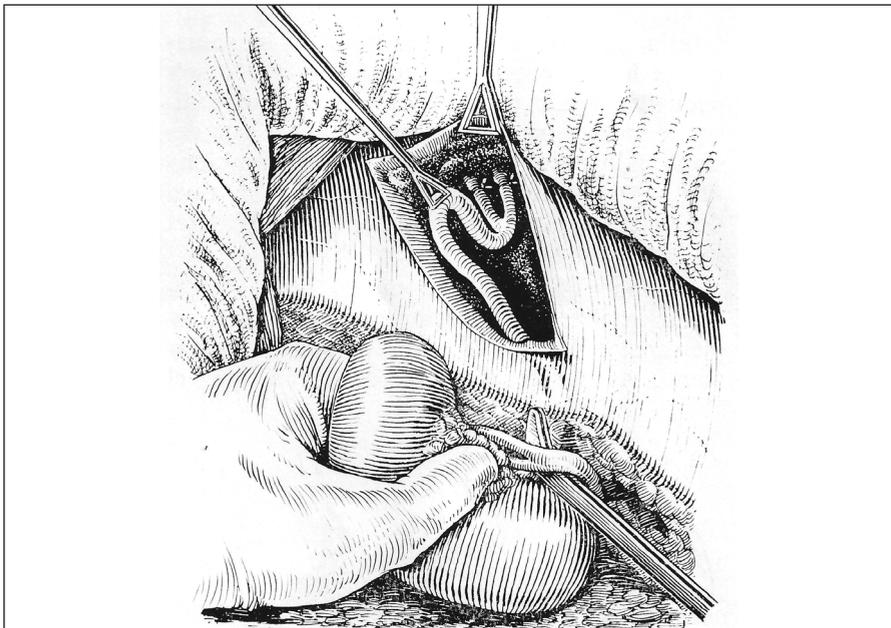


Figura 9. Se diseña el segmento paraesplénico de la arteria, o bien el segmento para-portal de la vena esplénica.

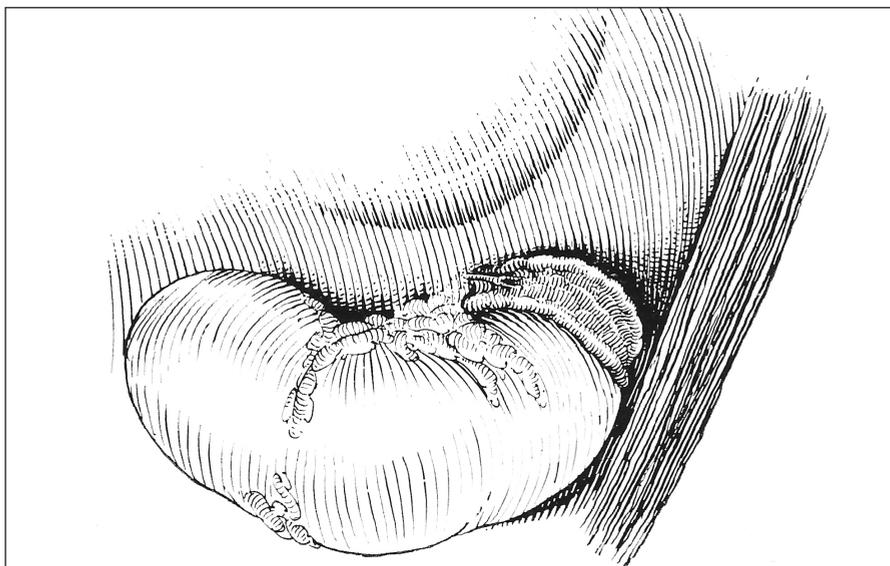


Figura 10. En la hipertensión portal es la vena esplénica la que hace relieve o se transparenta.

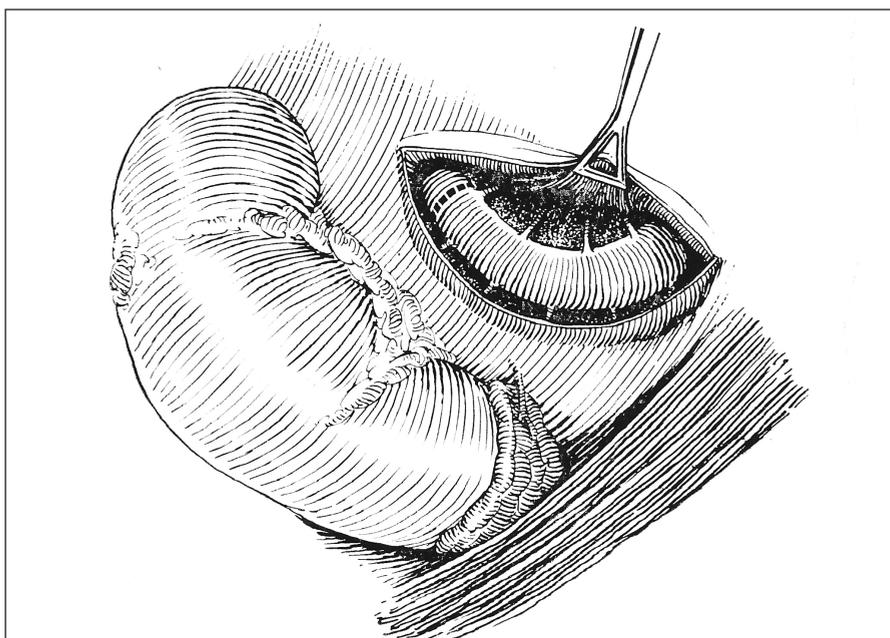


Figura 11. Incisión del peritoneo parietal posterior y de la fascia de Treitz y disección del segmento de la vena esplénica.

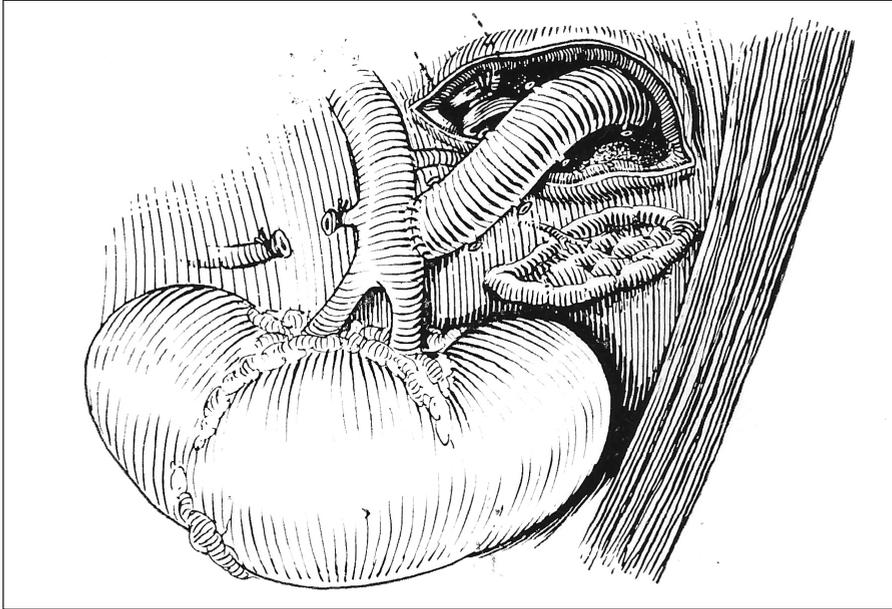
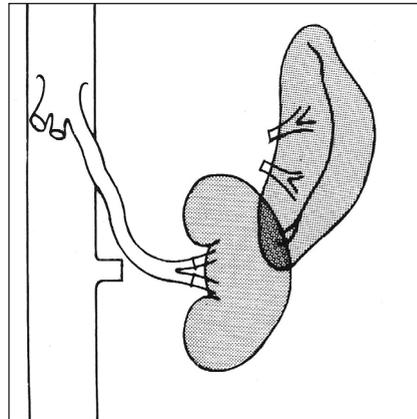
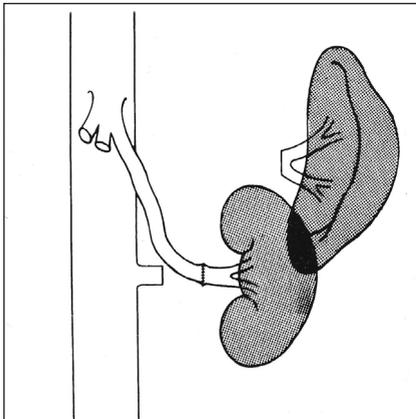


Figura 12. Anastomosis venosa espleno renal término lateral previa hipotermia renal selectiva «in situ».



Figuras 13 y 14.

El conocimiento exhaustivo de determinados puntos anatómicos precisos, que no habían tenido relevancia en la anatomía clásica, dieron carácter y dimensión científica a la cirugía del siglo veinte.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- 1- WARREN, et al: Selective transplenic decompression of gastroesophagéal varices by distal splenorenal shunt. Ann. Surg. 166: 437,1967.
- 2- GIL-VERNET, J. M<sup>a</sup>.: «Sixteenth Congress of the International Society of Urology», Ámsterdam, July 1973 (abstr).
- 3- GIL-VERNET, J. M<sup>a</sup>.: Nuevos avances en la cirugía de la hipertensión vascularrenal». Curso de Urología. Fund. «Jiménez Díaz», Madrid, diciembre 1975.
- 4- GIL-VERNET, J. M<sup>a</sup>. y CARALPS, A.: «Renal autotransplantation in the treatment of renovascular hipertensión». Lancet, 7,968, 1.081, 1976.
- 5- Gil-Vernet, J. M<sup>a</sup>.: Nuevo método para la preservación del riñón en cirugía vasculo-renal. Cir. Esp., 26: 179, 1972.
- 6- PEREZ CONTIN, M. , RABADÁN, L., et al.: Retrasplantes. Cli. Urol. Uni. Complutense, 7, 379-384, 1999.
- 7- GIL-VERNET, J. M<sup>a</sup>., CARALPLS, A., RUANO, D.: Descripción de una nueva vía de abordaje a los vasos esplénicos, para las anastómosis espleno-renales arteriales y venosas. Cir. Esp., 31: 3-8,1977.
- 8- GIL-VERNET, J. M<sup>a</sup>.: Microscopic surgery in Urology. World J. of Surgery, 1979. 3: 81-89.

**INTERVENCIONES****Prof. Moreno González**

En primer lugar quiero expresar mi enhorabuena al Prof. J.M. Gil Vernet por la extraordinaria aportación que realizó a la cirugía con el desarrollo clínico de su idea en la realización de una nueva técnica de anastómosis espleno-renal por vía postero-lateral, extraperitoneal.

Permítame realizar solo mínimas observaciones en cuanto a las derivaciones porto-sistémicas en enfermos cirróticos. Dean Warren, siendo jefe del Departamento de Cirugía de la Universidad de Emory en Atlanta, describió un procedimiento al cual ha aludido el Prof. Gil Vernet, que enfatizaba el carácter selectivo de esta derivación mediante el cual la incidencia de encefalopatía porto-sistémica descendió al 6%, siendo del 50-60% en la derivación porto-cava (M. Orloff, 1967) o del 14% en derivación que describimos como meso-cava en «H» con injerto yugular autólogo (E. Moreno, 1973).

Los puntos básicos de esta derivación fueron: 1) Laparotomía subcostal bilateral (para seccionar toda la circulación hepatófuga parieto-abdominal). 2) Esqueletización de la V. Esplénica para desconectar el

territorio portal de esta vena. 3) Sección de la V. Esplénica para desconectar el eje espleno-portal. 4) Ligadura y sección de los vasos retroperitoneales para evitar los shunts espleno-renales espontáneos. 5) Devascularización esófago-gástrica máxima dejando solo los vasos gástricos cortos del ligamento gastro-esplénico, que conectan el plexo periesofágico y submucoso con la pulpa esplénica.

Por este motivo la derivación espleno-renal selectiva de Warren, indicada en la hemorragia digestiva del enfermo cirrótico, ha de realizarse siempre por vía transabdominal intraperitoneal. Si el cirujano posee suficiente experiencia este procedimiento no ha de dar lugar a una mortalidad superior al 2 ó 4%, como así referimos en nuestros primeros 116 casos publicados. Esta derivación selectiva ha sido, por los buenos resultados obtenidos, aceptada por la mayor parte de los cirujanos con experiencia en cirrosis hepática e hipertensión portal; los mismos que en la actualidad tratan a estos enfermos mediante trasplante hepático, quedando la derivación de Warren reducida a aquellos enfermos que no pueden o no deben trasplantarse.

De nuevo mi enhorabuena la Prof. Gil Vernet, innovador constante en la cirugía urológica y mi especial agradecimiento por esta excelente conferencia.

### **Prof. Téllez de Peralta**

En primer lugar quiero felicitar al Prof. José María Gil-Vernet por su magnífica lección de anatomía quirúrgica y técnica operatoria. Tenía intención de hacer algún comentario sobre las anastomosis esplenorreñales, en el tratamiento de la hipertensión portal, pero ya el Prof. Enrique Moreno ha expuesto cumplidamente todo lo que hubiera podido exponer.

Si quiero llamar la atención sobre como la vía de acceso retroperitoneal izquierda es una vía poco utilizada entre los cirujanos cardio-vasculares, y los cirujanos vasculares en el tratamiento de los aneurismas de la aorta abdominal, a pesar de que fue la vía utilizada por Charles Dubost en 1951 por primera vez en la reparación con éxito de un aneurisma de la aorta infrarrenal, implantando un injerto preservado de aorta torácica, de 14 cms de longitud. Es una vía de elección en el tratamiento de los aneurismas yuxta y supra-renales, y también cuando hay anomalías, vasculares, en el riñón izquierdo, como en el anillo renal periaortico (vena

renal izquierda accesoria) o vena renal retroaortica, o en los casos de aneurismas aórticos abdominales acompañantes a un riñón en herradura.

Esta vía retroperitoneal tiene ventajas respecto a la más convencional de acceso transperitoneal, como es una disminución de la hipotenuria intraoperatoria, menor pérdida de líquidos por evaporación y menores problemas respiratorios y de ileoparalítico.

Nuevamente mi felicitación por su magnífica disertación Prof. Gil-Vernet.

**CUERPO Y CORPORALIDAD EN EL HOMBRE:  
ALGUNAS REFLEXIONES INTERDISCIPLINARES<sup>1</sup>**  
***BODY AND CORPORALITY IN THE HUMAN BEING:  
SOME INTERDISCIPLINARY REFLECTIONS***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL GIMÉNEZ AMAYA

Académico Correspondiente

**Resumen**

El principal objetivo de esta contribución es ilustrar algunos aspectos diferenciales entre el cuerpo humano y el cuerpo de los animales, que nos ayuden a entender la principal característica distintiva del hombre: su racionalidad. A continuación, exponemos de forma breve la importancia que tiene el cuerpo y la corporalidad para un adecuado entendimiento de características tan humanas como son la intimidad o la biografía de la propia persona. Aquí ilustramos algunos ejemplos significativos de la corporalidad humana enferma, que hacen hincapié en su importancia para entender que la función de nuestro cuerpo está principalmente encaminada a la relación con uno mismo y con los demás, aspecto este donde se expresa un elemento muy sustantivo y fundamental de esa corporalidad racional.

**Abstract**

The major purpose of this contribution is to illustrate some differential aspects between the human and the animal bodies, in order to understand the main distinctive characteristic of the human being: his or her rationality. Thus, we firstly deal with some considerations about the general anthropological framework in which the human body is going to be analysed. Next, we briefly explain the importance of the body for an adequate understanding of

---

<sup>1</sup> Agradezco muy sinceramente a mi maestro el profesor Fernando Reinoso Suárez de la Universidad Autónoma de Madrid y al profesor Sergio Sánchez-Migallón de la Universidad de Navarra su ayuda y estímulo para preparar esta conferencia y el manuscrito que ahora presento. En esta ayuda que acabo de señalar veo también, con profundo agradecimiento, a dos instituciones universitarias que han acogido siempre con gran generosidad mis investigaciones y mi docencia.

the intimacy and the biographical perspectives of the person. Here we show some examples of the altered human corporality to stress the importance of the relation to oneself and others as a key and fundamental aspect to look at our rational corporality.

La exposición que ahora iniciamos pretende ilustrar cómo el estudio de la antropología filosófica y biológica muestran profundas conexiones con aspectos esenciales del saber médico. En concreto, en la disertación de hoy, me voy a referir de manera muy particular al estudio del cuerpo y de la corporalidad en el ser humano. Sin embargo, antes de sistematizar las ideas que deseo transmitir, me gustaría hacer dos reflexiones preliminares.

La primera es una disculpa. Para alguno, o para muchos, de forma justa, estas consideraciones podrían resultar un tanto generales. Me acoyo a su comprensión, dada la limitación del tiempo de esta conferencia y la extensión disponible en la publicación preceptiva que se hace en nuestra revista. Aunque parece obvio, no quiero dejar de señalar que muchos de los temas que serán tratados o enunciados aquí podrían ser, por sí mismos, objeto de trabajos de investigación mucho más pormenorizados. La segunda reflexión es conceptual, y podría enunciarse diciendo que mis palabras tienen como principal objetivo dejar constancia de que la metodología interdisciplinar es un instrumento muy valioso para entender y profundizar, cada vez más, en los resultados de investigaciones obtenidos por la ciencia experimental; y también para enmarcarlos con más precisión y agudeza en los problemas antropológicos con los que se enfrentan disciplinas no experimentales como es el caso de la filosofía.

## ALGUNOS CONCEPTOS GENERALES<sup>2</sup>

Es ya clásica la distinción establecida por el filósofo alemán Edmund Husserl y la escuela fenomenológica entre las dos consideraciones que podemos hacer del cuerpo humano: *Körper* y *Leib*<sup>3</sup>. La primera describi-

---

<sup>2</sup> Para un estudio más amplio sobre una visión antropológica del cuerpo y la corporalidad se puede consultar nuestro trabajo: J.A. LOMBO y J.M. GIMÉNEZ AMAYA, «Cuerpo viviente y cuerpo vivido. Algunas reflexiones desde la antropología filosófica», *Naturaleza y libertad. Revista de estudios interdisciplinarios* 5: 357-385 (2015). Cfr. también P. LAÍN ENTRALGO, *El cuerpo humano. Teoría actual*, Espasa-Calpe, Madrid, 1989..

<sup>3</sup> Cfr. E. HUSSERL, *Meditaciones cartesianas. Quinta meditación*, trad. M.A. PRESAS,

ría el cuerpo en su consideración objetiva, física; mientras que la segunda haría más bien referencia al cuerpo percibido por la propia subjetividad.

Siguiendo a Arregui y Choza<sup>4</sup> también podemos analizar la corporalidad humana desde dos perspectivas diferentes, que delimitan cuatro ámbitos. Así tendríamos, en primer lugar, la distinción entre interioridad y exterioridad, que indicaría el cuerpo vivido (interioridad) o el cuerpo sujeto a cambios físicos (exterioridad). Por otra parte, un enfoque objetivo o subjetivo nos llevaría a considerar el cuerpo como una realidad distinta al propio sujeto (objetivo), o como el cuerpo propio (subjetivo). Por ello, en muchas ocasiones, se habla de «cuerpo» para resaltar su dimensión objetiva, y de «corporeidad» o «corporalidad» para indicar su dimensión subjetiva.

Siguiendo este esquema, el cuerpo/la corporalidad puede describirse en conjunto de cuatro maneras: la exterioridad objetiva, la exterioridad subjetiva, la interioridad objetiva y la interioridad subjetiva. La exterioridad objetiva corresponde a la geometría, a la física o a la consideración biológica morfofuncional, mientras que la exterioridad subjetiva es propia de la teoría del arte y, en general, a la presentación o representación del cuerpo (como es el caso, por ejemplo, de la moda). De otra parte, la interioridad objetiva recalca la visión filosófica del cuerpo como se hace en la metafísica (la persona como distinta de las cosas) y la interioridad subjetiva corresponde a la fenomenología (el análisis de la experiencia del propio cuerpo). Sin embargo, es importante dejar constancia que todas estas perspectivas son inseparables, y establecer sus relaciones globales contribuye, en buena medida, a una comprensión unitaria del ser humano<sup>5</sup>.

Una forma interesante también de resumir lo indicado en los párrafos anteriores es comprender el cuerpo como sistema, que en el plano estructural se manifestaría con una organicidad unitaria y jerárquica, y que en el plano dinámico o funcional podría describirse con una intencionalidad o finalidad.

---

Tecnos, Madrid, 2006, pp. 131; y, M. SCHELER, *Ética. Nuevo ensayo de la fundamentación de un personalismo ético*, trad. H. RODRÍGUEZ SANZ y edic. J.M. PALACIOS, Caparrós Editores, Madrid, 2001, pp. 530-561.

<sup>4</sup> Cfr. J. VICENTE ARREGUI y J. CHOZA, *Filosofía del hombre. Una antropología de la intimidad*, Rialp, Madrid, 1992, pp. 127-128.

<sup>5</sup> Así se constata en la experiencia de nuestra conciencia psicológica. Cfr. J.L. PINILLOS, *Las funciones de la conciencia*, Real Academia de Ciencias Morales y Políticas, Madrid, 1983, pp. 35-43.

## CUERPO HUMANO Y RACIONALIDAD<sup>6</sup>

Desde una perspectiva filogenética, lo que caracteriza de manera fundamental la observación del cuerpo y comportamiento humanos es una clara reducción de la importancia del instinto en la conducta del hombre<sup>7</sup>.

Para sustentar desde la antropología biológica esta tesis, me voy a fijar a continuación especialmente en un hecho que considero muy sustancial, y que es la aparición del fenómeno de la bipedestación. De este hecho paleoantropológico, se desprenden aspectos biológicos de gran importancia como son el cambio de la conducta reproductiva, el desarrollo de la mano o la relación entre columna y cráneo, y el posterior desarrollo de éste último. Otros aspectos morfofuncionales de relevancia en el desarrollo filogenético del ser humano son la formación del rostro o semblante y de un aparato fonador que permita el lenguaje. Finalmente, mencionaré también el mayor desarrollo del sistema nervioso central —sobre todo de su porción encefálica—, muy ligado al aumento de la capacidad craneal en la especie humana.

El proceso que ha llevado a la bipedestación<sup>8</sup> se puede considerar como algo verdaderamente distintivo de la especie humana. Esta característica parece estar muy relacionada con el abandono de la vida arborícola de los primitivos homínidos. La nueva situación espacial es altamente beneficiosa para desarrollar una nueva relación con el medio y con los otros individuos de la especie. Por una parte, tenemos la liberación de las extremidades anteriores que propicia el desarrollo de la mano, y también de una nueva relación entre la columna vertebral y el cráneo, que permite la expansión de éste aumentando la capacidad craneal y el alojamiento de un encéfalo más desarrollado. Al mismo tiempo, esta disposición craneal permite la modelación y subsecuente retracción de las porciones cefálicas y anteriores, que dan lugar a la aparición pro-

---

<sup>6</sup> En la exposición de todo este apartado de mi trabajo soy muy deudor del sugerente desarrollo que se hace sobre este tema en: J.I. MURILLO, «Antropología», en: C. IZQUIERDO, J. BURGGRAF Y F.M. AROCENA (eds.), *Diccionario de Teología*, EUNSA, Pamplona, 2006, pp. 42–49.

<sup>7</sup> Cfr. L. POLO, *Ética. Hacia una versión moderna de los temas clásicos*, Unión Editorial, Madrid, 1996, pp. 34–40.

<sup>8</sup> La última edición del diccionario de la Real Academia Española define la bipedestación como la posición de pie, mientras que el término bipedación (o bipedalismo) sería, por una parte, equivalente al de bipedestación, o también, como segunda acepción, indicaría el proceso evolutivo que condujo al hombre a adquirir esta capacidad.

gresiva del rostro humano por transformación de la jeta animal, mucho más pobre en expresión.

Pero, ¿en qué se manifiesta principalmente la reducción del instinto como guía biológica para la supervivencia en los primeros homínidos? Una hipótesis muy plausible es el cambio de su conducta reproductiva. Para algunos investigadores, estos cambios serían ya un precedente de la estructura familiar que encontramos en el ser humano. Así, la posibilidad de acarrear alimentos para otros merced a la bipedestación y al desarrollo de la mano, va liberando progresivamente a las hembras de esta función y potenciando su dedicación al cuidado de las crías, acortando la distancia entre los partos. Todo ello implicaría una vinculación mucho más estable entre el macho y la hembra, que facilitaría la desaparición del período de celo y la receptividad permanente de ésta, con una relación afectiva entre ellos mucho más rica y matizada.

Un corolario que también podría ayudar a explicar el éxito de estos nuevos homínidos en cuanto a su supervivencia, nos llevaría a decir que, además de lo señalado sobre el nuevo entorno y relación social de estos individuos, no se deberían olvidar otros aspectos como son: el progresivo desarrollo del lenguaje (el establecimiento de una nueva relación de las vías de la fonación y deglución con la aparición de la bipedestación, y en conjunción con un mayor desarrollo encefálico), la presencia de la técnica (que estaría ligada al desarrollo de la mano y, sobre todo, a la estructuración de los movimientos de oposición del dedo pulgar), o el crecimiento encefálico del sistema nervioso central (por ejemplo, relacionado con el aumento de las cortezas asociativas, sobre todo multimodales, y de un mucho mayor número de interneuronas<sup>9</sup>).

Este crecimiento craneal tiene también una consecuencia filogenética de gran importancia para el desarrollo de los homínidos: el nacimiento prematuro. La nueva disposición bípeda hace que las caderas sufran una suerte de aplastamiento y un aumento de diámetro generalizado de la pelvis femenina, que, en definitiva, reduce el canal del parto. Pero si pensamos ahora también al mismo tiempo en el progresivo crecimiento craneal de las crías, se comprueba la necesidad de que su nacimiento deba «adelantarse», ya que de otra forma sería imposible su recorrido

---

<sup>9</sup> Cfr. J.A. LOMBO y J.M. GIMÉNEZ AMAYA, *La unidad de la persona. Aproximación interdisciplinar desde la filosofía y la neurociencia*, EUNSA, Pamplona, 2013, pp. 59-87; J.A. LOMBO and J.M. GIMENEZ AMAYA, «The unity and the stability of human behavior: An interdisciplinary approach to habits between philosophy and neuroscience», *Front. Hum. Neurosci.* 8: 607 (2014) (doi: 10.3389/fnhum.2014.00607).

por el periné femenino. En definitiva, este nacimiento prematuro de los nuevos homínidos exige una mayor y más prolongada dependencia de los padres, y facilitará a la postre la transmisión de la cultura<sup>10</sup>.

Con todo, la pregunta fundamental que nos plantea la filogenia al contemplar estos rasgos cambiantes de la corporalidad de los homínidos, es aquella que cuestiona radicalmente cuándo exactamente podemos decir que, dentro de este género (*homo*), nos encontramos ya con un ser portador de una racionalidad como la nuestra, con los rasgos más específicamente humanos desde el punto de vista del pensamiento abstracto, de los afectos y emociones.

No cabe duda que esa pregunta tiene una respuesta eminentemente empírica. Sin embargo, aunque los estudios paleoantropológicos aportan datos valiosos (especialmente los que se van obteniendo en los últimos años), es patente que todavía estamos aquejados de una falta de detalles y de hechos científicos, que nos impiden evaluar con absoluta certeza muchos aspectos del comportamiento y de la cultura de los primitivos homínidos. En realidad, todo ello nos remite a preguntarnos en profundidad qué caracteriza propiamente lo humano y su ser personal, y si esa diferencia es esencial o meramente gradual con respecto a los animales.

Hace dos siglos, el filósofo Hegel señaló rotundamente que los tres grandes rasgos del espíritu humano eran los siguientes: la ciencia (en su acepción más general de conocimiento por causas), la religión<sup>11</sup> y el

---

<sup>10</sup> Como ya se ha mencionado expresamente, esto se comprueba de manera llamativa en el crecimiento de las estructuras nerviosas destinadas al desarrollo de los llamados clásicamente en filosofía como sentidos internos, que capacitan a su portador para conocer en ausencia de los objetos. Suelen distinguirse dos tipos: representativos y valorativos. Estos últimos están muy especialmente desarrollados en el hombre. Cfr. J.A. LOMBO y J.M. GIMÉNEZ AMAYA, *La unidad de la persona...*, cit.

<sup>11</sup> Este rasgo está muy relacionado en el ser humano primitivo con el cuidado del cadáver y la práctica de los enterramientos. Nos parecen relevantes, a este respecto, las palabras de J.I. Murillo: «[El hombre es llevado] a intentar integrar la muerte, en la medida de lo posible, en su vida. Una de estas conductas es la que se dirige hacia el cadáver. Nuestra reacción ante él no es la desecharlo sin más, sino que le tributamos, en modos muy diferentes dependiendo de las culturas, una cierta atención. Hasta tal punto es connatural esta conducta al hombre, que sirve a la paleoantropología como signo inequívoco de humanidad (...). Este fenómeno que acabamos de describir se encuentra intrínsecamente unido a la religiosidad humana. La conducta ante los muertos y ante nuestra propia muerte alude de un modo u otro a la trascendencia. Y esto es así porque con ella ingresamos en un ámbito que no está en nuestro poder. La necesidad de morir revela que estamos a merced de fuerzas que no controlamos, y que acaban por destruir lo que somos. Y, al mismo tiempo, plantea un enigma al que no podemos dar respuesta desde nosotros mismos: ¿quedará algo de mí cuando acaezca? Y, de ser así, ¿qué significa 'existir' después de ello?» (J.I. MURILLO, *El valor revelador de la*

arte<sup>12</sup>. Parece claro que, sin aceptar necesariamente el orden o jerarquía de estas características expuestas por el pensador alemán, la aparición de alguna de ellas, o de varias conjuntamente, hace muy difícil que se pueda negar a ese individuo su pertenencia a la especie humana<sup>13</sup>. No parece superfluo señalar, por lo tanto, que los tres aspectos antes señalados nos muestran como en el ser humano existe una verdadera actitud contemplativa junto a la capacidad de conocer lo real como real, y ello le posibilita el ejercicio de la libertad y la presencia de la cultura «como *una continuación de la naturaleza*»<sup>14</sup>.

## INTIMIDAD Y BIOGRAFÍA

El término «intimidad» puede ser entendido y definido de varias maneras. La segunda acepción del diccionario de la Real Academia Española define la intimidad como: «Zona espiritual íntima y reservada de una persona o de un grupo, especialmente de una familia». Esta definición es

---

*muerte. Estudio desde Santo Tomás de Aquino*, Cuadernos de Anuario Filosófico, n. 74, Servicio de Publicaciones de la Universidad de Navarra, Pamplona, 1999, p. 12). En mi opinión, este estudio representa un excelente intento de analizar desde una perspectiva antropológica y teológica, y de una forma holística, el vivir y el morir del ser humano. Es un buen ejemplo de la perentoria necesidad de los estudios interdisciplinares que se precisan en la actualidad.

<sup>12</sup> Dice Leonardo Polo: «Como el hombre es racional, sus satisfacciones sensibles no son las del animal. Por eso, el arte se vincula a la sensibilidad (culinaria, música, pintura, etc.)» (L. POLO, *Ética. Hacia una...*, cit., p. 37).

<sup>13</sup> Conviene tener en cuenta también como señala Murillo que: «(...) el problema surge más bien con la técnica, que como es el indicio que distingue al género *homo* del resto de los homínidos, pues no es claro para todos que las técnicas primitivas exijan una inteligencia como la nuestra» (J.I. MURILLO, «Antropología», cit., p. 44).

<sup>14</sup> J.I. MURILLO, «Antropología», cit., p. 44. Énfasis del autor: En esa misma página se dice: «[El filósofo Leonardo] Polo observa que pensar es pararse a pensar, y que esa detención en lo conocido representa una ruptura del ciclo instintivo característico de la conducta animal, y explica la sorprendente capacidad del hombre de introducir en su conducta y en la naturaleza formas nuevas de orden».

Sin querer entrar en una discusión filosófica sobre el concepto de naturaleza, sí nos parece de interés apuntar aquí estas palabras del filósofo alemán Robert Spaemann comentando a Aristóteles: «La naturaleza, según Aristóteles, no es la mera apariencia exterior. *Physei*, por naturaleza, es, antes bien, aquello que tiene en sí mismo el principio de movimiento y reposo» [R. SPAEMANN, «El problema de un concepto de la naturaleza del hombre», en: R. SEVILLA (ed.), *La evolución del hombre y lo humano*, Instituto de Colaboración Científica, Tubinga, 1986, p. 96].

la que más se acerca en el contexto antropológico que quiero resaltar en este apartado de nuestro trabajo<sup>15</sup>.

La intimidad es una característica que define a la persona<sup>16</sup>. Intimidad nos habla de interioridad y, desde esa perspectiva, de no ser admitido en la generalidad: uno es alguien, es único. Lo íntimo es lo más propio, algo que de lo que solo soy portador yo mismo. La intimidad no es algo estático, «sino algo vivo, fuente de cosas nuevas, creadora: siempre está como en ebullición, *es un núcleo del que brota el mundo interior* (...). Por ahí se puede ver que *ninguna intimidad es igual a otra*, porque cada una es algo irrepetible, *incomunicable*: nadie puede ser el yo que soy yo»<sup>17</sup>.

Desde esta perspectiva, y entroncando directamente con el tema de nuestro trabajo, el cuerpo o la corporalidad del hombre como perteneciente a la persona forma parte también de esa intimidad. El cuerpo, ciertamente, no se identifica con la intimidad de la persona, pero no es simplemente un añadido o apéndice de ésta. En palabras del filósofo alemán Helmut Plessner «la existencia del hombre en el mundo está determinada por la relación con su cuerpo»<sup>18</sup>, siendo este último verdaderamente el mediador entre nuestro interior y el exterior, entre la persona y el mundo: la persona expresa y manifiesta su intimidad a través del cuerpo<sup>19</sup>. Un cuerpo que, como hemos visto en el apartado anterior de nuestra contribución, está configurado morfofuncionalmente de un modo tal, que es plenamente adecuado para realizar esta función.

Esta expresión corporal de la intimidad humana se muestra, entre otros, en tres aspectos fundamentales que también definen a la persona: es, al mismo tiempo, ocultamiento, frontera y apertura<sup>20</sup>. El oculta-

<sup>15</sup> Cfr. R. YEPES, *Fundamentos de antropología. Un ideal de la excelencia humana*, EUNSA, Pamplona, 1996, pp. 77-81.

<sup>16</sup> Aquí sigo, en gran parte, la exposición que sobre estos temas hace R. YEPES, *Fundamentos de antropología...*, *cit.*

<sup>17</sup> R. YEPES, *Fundamentos de antropología...*, *cit.*, p. 78. Cursiva del autor.

<sup>18</sup> H. PLESSNER, *La risa y el llanto*, Revista de Occidente, Madrid, 1962, p. 27. En este punto, y muy atinadamente en mi opinión, Yepes comenta en nota: «El descubrimiento de esta relación, y el aprender a manejarla, ocupa los primeros años de la niñez, en los cuales uno aprende a conocer su propio cuerpo y las posibilidades que tiene» (R. YEPES, *Fundamentos de antropología...*, *cit.*, p. 80, nota 10).

<sup>19</sup> Es interesante en este contexto mediador de la corporalidad consultar los trabajos del profesor Thomas Fuchs de la Universidad de Heidelberg referidos al cerebro. Cfr., por ejemplo, T. FUCHS, «The brain. A mediating organ», *J. Conscious. Stud.* 18: 196-221 (2011).

<sup>20</sup> Un aspecto que no hemos tratado aquí, pero que tiene mucha relación con lo indicado en este apartado, es la influencia neurobiológica en el desarrollo y despliegue de la vida afectiva. Para un estudio detallado de este aspecto de la corporalidad se

miento es una tendencia espontánea a proteger nuestra intimidad de un entorno/mundo que le rodea. En el caso del hombre, esta característica de la intimidad se ve con claridad, por ejemplo, en el uso del vestido, que no solamente protege de la indigencia corporal que proviene de un medio exterior hostil, sino que juntamente con nuestro cuerpo marca la frontera de nuestra intimidad con el mundo que nos rodea. Pero es también a su vez reflejo exterior de esta última: el vestido nos protege del anonimato, ayuda a distinguirnos y a identificarnos. Desde esta última perspectiva, el vestido corporal es, asimismo, muestra de una apertura de la propia persona hacia el mundo que le rodea.

El lenguaje es otro ejemplo muy patente donde se ven esos tres aspectos claves de la corporalidad en la definición de persona humana. A través de él, se hace patente la intimidad de la persona que se abre a los demás con la palabra. Es también frontera y ocultamiento en cuanto que el lenguaje puede ser regulado como vehículo de nuestra intimidad: este hecho está muy gráficamente expresado con el silencio (que puede ser, por otra parte, una fuente grande de apertura: ¡esos silencios que hablan!)<sup>21</sup>.

La apertura que se expresa en la corporalidad tiene una particular fuerza en el desvelamiento del rostro humano. Para el filósofo Julián Marías, el rostro es «una singular abreviatura de la realidad personal en su integridad»<sup>22</sup>. Es conocido el refrán castellano que dice que «el rostro es el espejo del alma», ya que éste se asocia muy directamente con el «quién es» de alguien y también con aquello que ve, oye o dice: en la cara del hombre se asoma el ser humano y su intimidad, su verdadero ser personal<sup>23</sup>. De los muchos ejemplos que se podrían señalar sobre la importancia para la antropología del rostro enfermo o traumatizado y de su terapéutica (por ejemplo, en el transplante de cara que se han venido

---

puede consultar: S. SÁNCHEZ-MIGALLÓN and J.M. GIMÉNEZ-AMAYA, «Phenomenological analysis of the emotional life and a note on its neurobiological correlation», *Scientia et Fides* 2: 47-66 (2014).

<sup>21</sup> Sin olvidar también el lenguaje de los gestos: «A través de los gestos el hombre expresa sus sensaciones, imaginaciones, sentimientos, pensamientos, deseos, e incluso *la conciencia* que tiene de sí mismo (el enfermo que no puede hablar asiente con los ojos). Reírse, llorar, fruncir el ceño, echar una mirada de indignación, o desviarla, incluso 'tener mala cara', son expresiones de lo que uno lleva dentro» (R. YEPES, *Fundamentos de antropología...*, cit., p. 80). Cursiva del autor.

<sup>22</sup> J. MARIAS, *Antropología metafísica*, Revista de Occidente, Madrid, 1973, p. 156.

<sup>23</sup> El rostro ciertamente es manifestativo, pero también cabe anularlo artificialmente e incluso, quizá, transformarlo espiritualmente. Cfr. el sugerente escrito: L.E. PALACIOS, *El rostro y su anulación*, Gráf. Andrés Martín, Valladolid, 1982.

haciendo en los últimos años), me gustaría señalar aquí las alteraciones que se producen en la percepción del propio rostro en los trastornos mentales y, específicamente, en la esquizofrenia. Un ejemplo verdaderamente impresionante lo tenemos en el artista británico Bryan Charnley<sup>24</sup> y en la serie de autorretratos que hizo antes de su muerte.

La intimidad y la corporalidad pueden verse seriamente comprometidas en situaciones muy patológicas. Voy a poner también dos ejemplos que a mi entender ilustran situaciones extremas. El primero trata de dos mujeres, Abigail L. Hensel («Abby») y Brittany L. Hensel («Britty»), que nacieron en 1990 en los Estados Unidos como gemelas bicéfalas unidas en un cuerpo. Aunque se distinguen en su tronco dos columnas vertebrales que se unen en la pelvis, dos estómagos, tres pulmones y dos brazos, la apariencia externa es de que poseen un cuerpo único para las dos, que tienen que compartir<sup>25</sup>. Cuando se observa la conducta de estas dos personas que utilizan realmente el tronco y las extremidades de forma conjunta, se comprueba la importancia del sistema nervioso central (que ellas tienen completamente separado) en el establecimiento de la intimidad individual, a pesar de la gran cantidad de estructura corporal que es común a las dos.

El segundo ejemplo es menos conocido que el que acabamos de relatar. Se trata también de dos chicas, canadienses en este caso, Krista y Tatiana Hogan, que están unidas por el cráneo. Al parecer estas dos niñas comparten señales ópticas de los campos visuales pertenecientes a las dos gemelas, ya que presentan lo que se ha denominado clínicamente como un «puente talámico» (*thalamic bridge*)<sup>26</sup>. Esto podría suponer que el campo visual de las dos chicas se amplíe considerablemente. No

---

<sup>24</sup> Bryan Charnley (1949–1991) fue un artista británico muy conocido por la realización de una serie de autorretratos en los que pretendía ilustrar los grandes sufrimientos de la enfermedad mental (esquizofrenia). Fueron expuestos en la National Portrait Gallery de Londres en 1992.

<sup>25</sup> Se puede consultar en internet algunos de los videos que se han realizado sobre ellas.

<sup>26</sup> Lo único que he encontrado publicado al respecto es: J. SQUAIR, «Craniopagus: Overview and the implications of sharing a brain», *UBCUJP* 1 (2014). También se puede consultar la noticia periodística aparecida en *The New York Times*, el 25 de mayo de 2011. Esta reseña de prensa está escrita por Susan Dominus. Para una revisión sobre este problema de unión gemelar por el cráneo se puede consultar entre otros trabajos: J.L. STONE and J.T. GOODRICH, «The craniopagus malformation: classification and implications for surgical separation», *Brain* 129: 1084–1095 (2006), y D.A. STAFFENBERG and J.T. GOODRICH, «Separation of craniopagus conjoined twins with a staged approach», *J. Craniofac. Surg.* 23: 2004–2010 (2012) (doi: 10.1097/SCS.0b013e318262d3f7).

se conoce por referencias bibliográficas mucho más del cuadro clínico y neurofisiológico que presentan estas pacientes, pero la hipótesis que avanzamos aquí es que en la medida en que se implica más al sistema nervioso central para compartir información cognitiva, es probable que ello tenga también una mayor repercusión en la vivencia de la intimidad de cada una de estas gemelas. Y esto por la relación que podría tener la recepción sensorial, con respecto al procesamiento neurobiológico de esa información realizado por los sentidos internos, que es, a su vez, el sustrato del que se sirve el conocimiento intelectual o volitivo y afectivo de la persona<sup>27</sup>.

Finalmente, unas palabras sobre corporalidad y biografía. El hombre es un ser biográfico, que implica más que la propia biología. Pero esa biografía también tiene una repercusión corporal, y desde esa perspectiva la corporalidad y biografía se relacionan muy directamente en el hombre<sup>28</sup>. Esto es posible porque, como se señaló ya anteriormente, el hombre es capaz de conocerse a sí mismo y al mundo que le rodea como real<sup>29</sup>. Como dice Vicente: «El hombre es sujeto no sólo en el sentido de poseer autoconciencia intelectual, sino también en el tomarse a sí mismo como objeto de conducta. Lo que caracteriza al hombre frente a los demás animales es la necesidad que experimenta de interpretar su propia existencia, de adoptar una postura respecto de sí mismo, es decir respecto de los impulsos y propiedades que en sí percibe y también respecto de los demás hombres. El ser humano debe dar una interpretación de su ser y, partiendo de ella, toma una postura y ejercer una conducta respecto de sí mismo»<sup>30</sup>. Es aquí donde la persona va imprimiendo su propia biografía, que tiene una base biológica en su propio cuerpo y, a su vez, va dejando también una «huella» biológica en su determinada corporalidad. Esta doble forma de ver la biografía en la corporalidad es lo que hemos denominado con los términos «biografía *en* el cuerpo» y «biografía *del* cuerpo».

Uno de los límites con los que se encuentra nuestra existencia biográfica es la muerte y el rechazo natural a la propia desintegración corporal. Una muerte que llega en un curso biográfico. En palabras de Hans Urs

<sup>27</sup> Cfr. J.A. LOMBO y J.M. GIMÉNEZ AMAYA, *La unidad de la persona...*, cit.

<sup>28</sup> Cfr. J. VICENTE, «Sobre la muerte y el morir», *Scripta Theologica* 22: 113-143 (1990).

<sup>29</sup> Sobre este tema consultar el clásico estudio de M. SCHELER, *El puesto del hombre en el cosmos*, trad. V. GÓMEZ, Alba, Barcelona, 2000.

<sup>30</sup> J. VICENTE, «Sobre la muerte...», cit., p. 119. También: cfr. A. GEHLEN, *El hombre. Su naturaleza y su lugar en el mundo*, Sígueme, Salamanca, 1980, p. 9.

von Balthasar: «El hombre es por esencia un ser histórico: su espíritu llega a sí mismo en el tiempo, en una curva única e irreversible, que le conduce, sin embargo, a través de una serie de estados sucesivos: niñez, juventud, madurez y ancianidad. Pero le conduce de tal modo que ningún estado puede garantizar que se llegue al siguiente. Hay una lógica existencial en esta sucesión, aun cuando (...) se mezcle en ella un cierto elemento alógico: la muerte. El tiempo como caída hacia una catástrofe final implica un elemento de caducidad, de nihilidad»<sup>31</sup>. Y en este proceso tiene, ciertamente, un peso muy importante nuestra propia experiencia corporal.

La muerte es, por lo tanto, un límite que experimentamos con fuerza y determinación. Como dice Murillo: «(...) quizá lo más característico de nuestra actitud ante la muerte es la resistencia a la extinción total de nuestro ser. Se ha dicho que el hombre es el único de entre los seres que mueren que conoce que es mortal»<sup>32</sup>. Por ello este autor concluye que el hombre, con su conciencia de ser mortal («nosotros, los mortales» que decían los griegos), intenta en la medida que le es posible integrar la muerte en su vida, en su corporalidad, en su propia biografía<sup>33</sup>.

## BREVE APUNTE CONCLUSIVO

Como dice Vicente Arregui: «(La) filosofía moderna ha tendido a identificar al hombre con una autoconciencia o con una mente ligada causal y contingentemente a un organismo. Lo que nos define como humanos es nuestra autoconciencia, por mucho que sus contenidos estén causados por determinados acontecimientos o eventos corporales (cerebrales o neurofisiológicos). Y quizá por eso nuestra corporalidad

---

<sup>31</sup> H.U. VON BALTHASAR, *Ensayos Teológicos I, Verbum Caro*, Encuentro-Cristiandad, Madrid, 2001, p. 80.

<sup>32</sup> J.I. MURILLO, *El valor revelador...*, cit., p. 12.

<sup>33</sup> Sin embargo, la muerte siempre plantea un frente de finitud a la propia asunción biográfica de la vida. En palabras de J. Hernández Pacheco: «(...) morir es muchas veces, pero siempre en general cuando se piensa en ello como lo que va a suceder a uno o a alguien querido, un absoluto horror o desgracia. Dicho de otra forma, la pretensión existencialista de interiorizar la muerte y transformarla en biografía tiene el límite mismo de la finitud, y la muerte es entonces algo que se nos viene encima, siempre desde fuera, o por usar una expresión más británica (...), morir es algo que suele venir mal. No la culminación de una biografía, sino su inoportuna, molesta y perentoria conclusión» [J. HERNÁNDEZ PACHECO, «El problema de la muerte en J. Vicente Arregui», *Thémata. Revista de Filosofía* 17: 63-73 (2006), cita tomada de la p. 68].

se nos ha convertido en un tema, en un problema que no lo era para los clásicos. Porque es muy distinto comprenderse a sí mismo como un animal capaz de realizar conductas que implican racionalidad o entenderse como una autoconciencia, como una mente, ligada de algún modo a un cuerpo»<sup>34</sup>.

La exposición que hemos hecho en este breve trabajo desemboca en la importancia del cuerpo en la vida de relación que desarrolla el hombre. A través del cuerpo y de la corporalidad, el ser humano interacciona con las demás realidades, muy especialmente con otros seres humanos<sup>35</sup>. De tal manera, que, en palabras de Escribano, «la intersubjetividad en nosotros debe entenderse en primer término como intercorporeidad»<sup>36</sup>. Esta relación puede, de manera general, describirse en dos grandes rasgos: uno que es sencillamente expresado por las acciones corporales en los comportamientos; y otro que es el diálogo lingüístico que es «una prosecución y transformación del diálogo corpóreo»<sup>37</sup>.

En definitiva «el diálogo, ya sea mudo (comportamientos) o proferido (lenguaje), no consiste en la transmisión neutra de una información, sino, sobre todo, en una capacidad de mutua y recíproca transformación. Podría decirse que, por el cuerpo y la palabra mi individualidad no es cerrada y, abriéndose a perspectivas que nos son las mías y que, sin embargo, resultan accesibles, vivo más de una vida»<sup>38</sup>.

Concluyo ya. En mi opinión, una de las mejores expresiones que muestran el significado de la corporalidad humana ha sido escrito por una de las cumbres del pensamiento occidental, Agustín de Hipona. Fi-

---

<sup>34</sup> J. VICENTE ARREGUI, *Animales que se autointerpretan* (manuscrito), citado en: X. ESCRIBANO, «Sobre la importancia del interlocutor. Intercorporeidad y diálogo en M. Merleau-Ponty», en: A. CALLEJO PÉREZ y G. VICENTE ARREGUI (Coords.), *Significados de la Memoria. Homenaje al Profesor Jorge V. Arregui*, Servicio de Publicaciones Universidad de Málaga, Málaga, 2007, pp. 169–170.

<sup>35</sup> Una manera muy hermosa y atinada de indicar esta idea, en mi opinión, la he encontrado en unas palabras de Joseph Ratzinger: «El hombre no encuentra su fundamento en sí mismo, sino que está cimentado sobre un doble 'con': comunión con las cosas y comunión con el hombre; el hombre puede existir, por tanto, solamente en plural» (J. RATZINGER, *Obras Completas, XI. Teología de la liturgia*, BAC, Madrid, 2012, p. 142). Es imposible no imaginar a la corporalidad integrada en esta relación.

<sup>36</sup> X. ESCRIBANO, «Sobre la importancia...», *cit.*, p. 176.

<sup>37</sup> *Ibidem*.

<sup>38</sup> *Ibidem*. En este trabajo se remite a trabajos importantes del filósofo fenomenólogo francés Maurice Merleau-Ponty muy relevantes para nuestro tema. En este contexto, me gustaría señalar dos obras: M. MERLEAU-PONTY, *Fenomenología de la percepción*, trad. J. CABANES, Planeta, Barcelona, 1993, y M. MERLEAU-PONTY, *Signos*, trad. C. MARTÍNEZ, Seix Barral, Barcelona, 1973.

jándose en el misterio cristiano de la Cruz de Jesucristo señaló: «*Ilius corpus erigebatur in cruce: ille mentes cruci subdebat*» [Su cuerpo está elevado en una cruz: Él sometió las mentes a la cruz]<sup>39</sup>. Es difícil aunar, en tan pocas palabras, tanto significado del cuerpo humano doliente y salvador. Muchas gracias.

## INTERVENCIONES

### Prof.<sup>a</sup> María Castellano

En primer lugar felicitación a ambos ponentes, hemos oído hoy dos temas muy diferentes que ponen de manifiesto el interés diverso y complementario que esta Institución tiene por el desarrollo científico, filosófico, metafísico y en general por el devenir del ser humano y su entorno.

Se ha hecho referencia a la subjetividad de la corporeidad. Conocemos que cada individuo, en su compleja unidad psicofísica, tiene una capacidad personal para percibir su propio cuerpo e interpretar las formas en que este se expresa. Cuando una persona tiene buena capacidad para reconocer a su propio cuerpo así como para comprender y conocer sus sentimientos, emociones y afectos, va a tener mayor facilidad de empatía con los demás, sabrá ponerse en el lugar de los otros para comprender y comunicarse mejor y con mayor humanidad. Esto lo consideramos un rasgo de personalidad propio de la manera de ser de cada uno. ¿Cómo se explica esta capacidad de empatía desde un análisis metafísico o fenomenológico?

La respuesta la ha dirigido el ponente hacia la importancia que tiene esta característica del ser humano. Esto es especialmente importante en la relación médico-enfermo, ya que cada persona, según es capaz de reconocerse a sí misma, así sabrá explicar bien o mal lo que le pasa; mientras que, al mismo tiempo, cada persona vivencia el dolor, el sufrimiento, etc., etc. De una manera distinta. Esto debe ser tenido en cuenta por los médicos para atender y comunicarse con cada paciente como mejor sea para éste.

---

<sup>39</sup> AGUSTÍN DE HIPONA, *Sermo* LI, 1.2.

**PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE**

Debo decir que aunque no conocía personalmente a Giménez Amaya si he leído alguno de sus libros, ahora recuerdo «Neurociencia y neuroética», libro de gran interés. En su conferencia de hoy ha incidido de forma especial en la unidad psicológica del ser humano y en este sentido no podemos sino compartir sus ideas.

Respecto a la conferencia de Gil Vernet no tengo autoridad para juzgar las bondades de los abordajes trans o retroperitoneales pero esto es un asunto que gracias a las aportaciones de Enrique Moreno y de Téllez así como la del propio Gil Vernet ha quedado muy bien centrado.

Pero en estos momentos me parece más importante destacar, una vez más, la personalidad científica de D. José María, sin sus aportaciones la urología moderna no sería lo que es, su permanente capacidad de innovación constituye uno de sus rasgos más importantes y es por ello por lo que sigue siendo uno de los urólogos más respetados en el ámbito internacional.

Se levanta la Sesión.



## II SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 28 DE ENERO DE 2014

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

### **LUCES Y SOMBRAS DE LA NOSOLOGÍA PSIQUIÁTRICA** ***LIGHT AND SHADOWS OF PSYCHIATRIC NOSOLOGY***

Por el Excmo. Sr. D. JUAN JOSÉ LÓPEZ-IBOR ALIÑO

Académico de Número

#### **Resumen**

La psiquiatría está atravesando una profunda crisis como disciplina científica y como especialidad médica. En este artículo analizamos en profundidad los dos aspectos que consideramos que podrían explicar la situación: la recurrente decepción con la nosología y la persistencia de un localizacionismo inadecuado para explicar el comportamiento normal y el patológico.

La psiquiatría carece de una definición de trastorno mental que cubra todas las situaciones, existen dificultades en delinear una distinción precisa entre la normalidad y la psicopatología, y la mayoría de estas categorías «diagnósticas» no están validadas por criterios biológicos.

Por otra parte, sigue existiendo un debate sobre la naturaleza de los síntomas de trastornos mentales, sobre su diagnóstico y su clasificación y una preocupación con la inflación creciente de las categorías diagnósticas. El localizacionismo, es decir, la noción que el cerebro funciona como un conjunto de áreas independientes, cada una de ellas responsable de una función, por cierto definidas estas de manera muy inadecuada, sigue infiltrando muchos enfoques neurocientíficos.

La crisis de la nosología debe superarse yendo más allá de las categorías actuales y centrar la investigación en la psicopatología y el estudio de las bases neurocientíficas no de trastornos sino de dimensiones funcionales, presentes en la salud y en la enfermedad e importando los métodos de la conectómica emergente.

La medicina está cambiando profundamente. La creación de redes se está convirtiendo en el nuevo paradigma y consideramos que podría ser el punto de inflexión de la psiquiatría futura, tanto en la investigación como en la práctica

### **Abstract**

Psychiatry is going through a deep crisis, both as a scientific discipline as a medical specialty. In the present paper we consider in length what we consider to be the two aspects that could explain the situation: the recurring disappointment with classification systems and the persistence of a localizationism inadequate to explain normal and pathological behavior.

Psychiatry lacks a definition of mental disorder that covers all situations, there are difficulties in drawing a precise distinction between normality and psychopathology, and the majority of these «diagnostic» categories are not validated by biological criteria. Furthermore, there is still a debate on the nature of the symptoms of mental disorders, a confusion classification and diagnosis and a preoccupation with the growing inflation of diagnostic categories.

Localizationism, that is, the approach to brain function considering that particular psychological functions are carried out by particular brain areas or centers, helps to understand many clinical and psychological phenomena, but have largely failed to explaining the nature of most mental disorders.

The crisis should be confronted by putting emphasis on psychopathology instead than in classification, in functions rather than in diagnostic criteria, to be aware in the progress in neuroscientific monistic perspectives and by importing the methods of the emerging connectomics.

### **INTRODUCCIÓN**

La investigación en psiquiatría está en un impasse perpetuo y está obligada a reiniciarse de nuevo en cada generación y necesita volver una y otra vez a sus raíces. Son varios los psiquiatras que han escrito extensamente sobre la crisis de la psiquiatría, tanto como disciplina científica como especialidad médica. Nosotros lo hemos hecho recientemente<sup>1,2,3</sup> en dos artículos y una editorial. Aquí retomo el tema de un modo algo más resumido y añadiendo algunos aspectos nuevos. El desconcierto es tan antiguo como la psiquiatría misma.

La situación es preocupante y la consideraremos en dos apartados: 1) La eterna crisis nosológica y 2) el localizacionismo cerebral.

## LA INTERMINABLE DECEPCIÓN DE LA NOSOLOGÍA PSIQUIÁTRICA Y LA CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES MENTALES

La decepción con la definición y la clasificación de las enfermedades mentales es una decepción recurrente en psiquiatría. Como muestra basten las dos citas siguientes:

Emil Kraepelin (año 1920)<sup>4</sup>

*El método aplicado hasta ahora para definir las formas mórbidas, teniendo en cuenta la causa, las manifestaciones, la evolución y los estados finales y los hallazgos postmortem, está agotado y ya no es satisfactorio, deben buscarse otros caminos.*

Steve Hyman (año 2002)<sup>5</sup>

*Cerca de tres décadas después de la delineación fundamental de Robin y Guze sobre los pasos requeridos para validar el diagnóstico psiquiátrico, sigue sin concretarse una clasificación patofisiológica de los trastornos psiquiátricos.*

*Contrariamente a las expectativas optimistas, las aproximaciones a la validez diagnóstica basada en la descripción clínica, los estudios de laboratorio, la historia natural de la enfermedad y la agregación familiar no han convergido para producir una nosología basada en entidades de enfermedad válidas.*

*Definir una nosología racional para los trastornos del cerebro, el órgano más complejo del cuerpo, es claramente uno de los grandes retos para la ciencia médica moderna.*

La gran esperanza de que el DSM-5<sup>6</sup> pudiera traer avances fundamentales en nuestro conocimiento de la genética, de los determinantes ambientales del riesgo de la enfermedad y de los circuitos neuronales sobre los que apoyan los procesos mentales normales y patológicos, no se ha materializado a pesar de los amplios e intensos esfuerzos.

A continuación consideraremos las áreas relevantes donde esta decepción está presente junto a las causas y consecuencias de la situación presente. Entre ellas: la definición y los límites de la enfermedad mental, la naturaleza de los síntomas de los trastornos mentales, clasificar no es diagnosticar; la falta de una base teórica suficiente, la escasez de marcadores neurobiológicos y endofenotipos y el impacto negativo en la práctica clínica.

## La definición y los límites de enfermedad mental

Las categorías de enfermedades y su clasificación son el principio organizativo omnipresente para la mayoría de los campos de la medicina. Los diagnósticos son entendidos para ser usados en la toma de decisiones terapéuticas, por motivos didácticos, para definir poblaciones de pacientes en investigación, para estadísticas y para el reembolso de las aseguradoras. La psiquiatría se considera a sí misma como una especialidad médica que aspira a evolucionar dentro de un modelo médico definido hace ya un siglo y medio por Karl L. Kahlbaum:<sup>7</sup>

*Existe una correlación entre la etiología, la patología cerebral, la evolución de los síntomas y los estados finales, englobando aparentemente dispares cuadros clínicos.*

La psiquiatría trata de los trastornos mentales y ambos términos, mentales y trastornos son problemáticos. Las categorías psiquiátricas diagnósticas son denominadas «trastornos» y aunque se presentan como enfermedades médicas, no han sido validadas del mismo modo que el resto de los diagnósticos médicos:

*El término «trastorno» se usa a lo largo de la clasificación, para evitar problemas mayores inherentes al uso de términos como «enfermedad». «Trastorno» no es un término exacto, pero aquí está usado para implicar la existencia de un conjunto de síntomas clínicamente reconocibles o de comportamientos asociados en la mayoría de los casos a malestar y con interferencia con el funcionamiento personal. La desviación social o el mero conflicto, sin disfunción personal, no deberían ser incluidos en el trastorno mental tal y como se define aquí.<sup>8</sup>*

En el DSM-IV-TR,<sup>9</sup> cada trastorno mental se conceptualiza como:

*Un síndrome o un patrón comportamental o psicológico de significación clínica, que aparece asociado a un malestar (p. ej., dolor), a una discapacidad (p. ej., deterioro en una o más áreas de funcionamiento) o a un riesgo significativamente aumentado de morir o de sufrir dolor, discapacidad o pérdida de libertad. Además, este síndrome o patrón no debe ser meramente una respuesta culturalmente aceptada a un acontecimiento particular (p. ej., la muerte de un ser querido). Cualquiera que sea su causa, debe considerarse como la manifestación individual de una disfunción comportamental, psicológica o biológica.*

Tanto el DSM-III<sup>10</sup> como el DSM-IV enfatizan la dificultad inherente en establecer una distinción precisa entre la normalidad y la psicopatología y ofrecen una definición de trastorno mental que intenta abordar este reto. Ninguna definición especifica adecuadamente los límites precisos del «trastorno mental».<sup>11</sup> Este asunto es relevante no sólo para decidir si un trastorno debe estar o no en la nosología, sino si los criterios para un trastorno particular son o no óptimos para definir el umbral de los casos.

### **Clasificar no es diagnosticar**

Clasificación y diagnóstico no deberían ser confundidos, ni tampoco criterios y síntomas. El DSM-IV y el CIE-10 son supuestamente ateóricos y ampliamente descriptivos. Aunque esto consigue buena fiabilidad, la validez del diagnóstico médico se mejora considerablemente con un enfoque etiológico.

Varios autores han descrito el desarrollo de la nosología psiquiátrica como una sucesión de etapas que conducen a modelos cada vez más específicos y más relevantes para la práctica clínica. En nuestra opinión, esto no se produce así. La nosología psiquiátrica durante los últimos 200 años se ha movido entorno a un conjunto de modelos, volviendo una y otra vez a cada uno de ellos y no siendo nunca capaz de librarse de ninguno. Ban<sup>12</sup> los describió en orden cronológico: 1) basadas en el síndrome (p.ej., Falret<sup>13</sup>); 2) orientadas a la enfermedad (Kahlbaum,<sup>7</sup> Kraepelin<sup>14</sup>) y 3) basadas en patrones (p.ej., Leonhard<sup>15</sup>). En resumen pueden agruparse todos los intentos en cuatro: las enfermedades mentales pueden clasificarse de acuerdo con: 1), sus síntomas; 2) las anomalías cerebrales subyacentes; 3) el curso y 4) la patogenia

El planteamiento del DSM-III de crear «definiciones operacionales» ciertamente ha contribuido a llegar a un diagnóstico más fiable, de manera que podemos estar más seguros de que, si diferentes psiquiatras evaluarán a un paciente, tras considerar los síntomas y otros criterios, llegarán con muchísima probabilidad al mismo diagnóstico. Pero la fiabilidad es diferente a la validez. Los fenómenos psicopatológicos ciertamente existen y pueden ser observados y experimentados como tales. Sin embargo, los diagnósticos psiquiátricos están definidos arbitrariamente y no existen en el mismo sentido que lo hacen los fenómenos psicopatológicos.

Las definiciones de la mayoría de los diagnósticos psiquiátricos consisten en combinaciones de criterios de presencia, combinados de diver-

esos modos por comités de expertos, dentro de categorías de trastornos mentales, que han sido definidos y redefinidos una y otra vez a lo largo del último medio siglo. Un criterio diagnóstico no es un síntoma tal y la mayoría de esas categorías diagnósticas no están validadas por criterios biológicos, como lo están la mayoría de las enfermedades médicas; sin embargo, aunque se llaman «trastornos», parecen diagnósticos médicos y aparentan representar las enfermedades mentales. De hecho, están integradas en las clasificaciones de arriba a abajo, comparables con las primeras clasificaciones botánicas de los siglos XVII y XVIII, cuando los expertos decidían a priori qué criterios de clasificación usar, por ejemplo, si el cuerpo de los frutos o la forma de las hojas eran el criterio esencial para clasificar las plantas.

### **Falta de base teórica coherente**

Los psiquiatras somos percibidos como una profesión babélica, y de hecho lo somos. La psiquiatría alberga muchas «psiquiatrías», opuestas las unas a las otras, luchando entre ellas por el liderazgo de modelos y de roles en conflicto. Hay una amplia variedad de opciones que incluyen la psiquiatría biológica, el psicoanálisis y la psiquiatría dinámica, la psiquiatría social, la psiquiatría comunitaria, la psiquiatría de familia, la psiquiatría forense, la psiquiatría militar, la psiquiatría infantil y gerontológica y recientemente la salud mental de las mujeres y de los varones. Además pueden añadirse las disciplinas psicológicas para materializar un alboroto indescifrable. Cada enfoque tiene su propio cuerpo de conocimiento, reuniones científicas y revistas. Algunos psiquiatras han abrazado el modelo biológico, otros todavía se aferran al modelo freudiano y unos pocos ven la enfermedad mental como una respuesta esencialmente sana a un mundo insano.<sup>16</sup>

### **La escasez de marcadores neurobiológicos y endofenotipos**

No hay marcadores biológicos unívocos para la enfermedad psiquiátrica. Lo que son síntomas y lo que es enfermedad se ha determinado por los criterios del DSM IV-TR y de la CIE-10. Con objeto de manifestar algunas discrepancias más, algunos investigadores argumentan que la clasificación solo será fiable y válida cuando se base en características

neurobiológicas antes que en la entrevista clínica, mientras otros sugieren que las diferentes perspectivas ideológicas y prácticas necesitan estar mejor integradas.<sup>17</sup> No existe prácticamente ningún marcador neurobiológico útil para permitir el diagnóstico de un trastorno psiquiátrico mayor o predecir la respuesta al tratamiento, hay un solapamiento entre los grupos diagnósticos y los controles y existen pocos genes útiles en la predicción de riesgo para un trastorno. Pensándolo bien, sería sorprendente que cuadro clínicos tan complejos, que se caracterizan por múltiples y variadas alteraciones psicopatológicas, se correlacionaran uno-a-uno con sistemas neurobiológicos o genes específicos. Como consecuencia, hay un solapamiento de hallazgos neurobiológicos, por ejemplo, de disfunciones frontales, que están presentes en una gran variedad de trastornos. Por otra parte existe un *pot-pourri* de la farmacoterapia, de tal manera que cualquier grupo farmacológico (antipsicóticos, antidepresivos, etc.) tiene indicaciones en cualquier trastorno psiquiátrico, de tal manera que raro es el caso que no está recibiendo simultáneamente fármacos de diversos grupos.

La relativamente pequeña replicabilidad de los resultados desde la investigación etiológica, las complejas relaciones entre los genes y el comportamiento y los sistemas diagnósticos actuales han complicado la investigación más que simplificarla, nos ha llevado hasta el endofenotipo. Un endofenotipo es el eslabón perdido entre los genes y las manifestaciones clínicas. Los endofenotipos son componentes medibles aunque inadvertidos a simple vista, que se encuentran a lo largo del camino entre la enfermedad y el genotipo distal y que han surgido como un concepto importante en el estudio de las complejas enfermedades neuropsiquiátricas.<sup>18,19</sup> Los endofenotipos pueden ser neurofisiológicos, bioquímicos, endocrinos, cognitivos o neuropsicológicos. Los endofenotipos tienen una relación más directa con el genotipo más simple que con síndromes en sí mismos y dan lugar a la noción de que el diagnóstico psiquiátrico puede ser descompuesto o deconstruido, lo que puede resultar en un análisis más directo y genéticamente más adecuado. Caracterizan un enfoque que reduce la complejidad de los síntomas y los comportamientos multifacéticos.

La heredabilidad y la estabilidad son componentes clave de cualquier endofenotipo útil. Los endofenotipos para los trastornos psiquiátricos deben cumplir ciertos criterios que incluyen la asociación con un gen candidato o región genética y la heredabilidad, que se infiere del riesgo de trastorno en parientes, y de los parámetros de asociación de enfermedad.<sup>18</sup>

Los endofenotipos no necesitan ser heredables (p.ej., la posible influencia de las infecciones víricas uterinas en la esquizofrenia).

El análisis genético se ha concentrado en fenotipos discretos supuestamente conectados con un trastorno psiquiátrico particular por las secuencias neurobiológicas comunes, en lugar de estudiar la complejidad de la enfermedad en sí. Se han establecido varios endofenotipos para las enfermedades psiquiátricas incluyendo las anomalías electrofisiológicas y las alteraciones en la imagen cerebral estructural y funcional. Aunque estos resultados parecen estar consiguiendo más consistencia y fiabilidad, con la experiencia adquirida sobre el tema han emergido varias preocupaciones y algunos autores han expresado su preocupación sobre las limitaciones de la utilidad del concepto de endofenotipo.<sup>20</sup>

El reto real si queremos entender lo que tiene que ver con enfermedades mentales es buscar los endofenotipos integradores, que se manifiestan en el ámbito de los hallazgos de funciones psicológicas y neurobiológicas, incluyendo las genéticas.

## **EL LOCALIZACIONISMO: EL LARGO BRAZO DE LA FRENOLOGÍA**

La medicina científica moderna nace con el libro de Giovanni Battista Morgagni *Sedibus et causis morborum per anatomen indagatio* (1756). Desde entonces el cerebro es considerado como la sede de las enfermedades en general y de las mentales en particular, y por tanto de la actividad mental y es allí donde hay que encontrar sus causas. Sin embargo el cerebro es muy complejo, la enfermedad mental muy diversa y la actividad mental inconmensurable, lo que nos lleva a la conclusión de que el cerebro debería ser estudiado como un conjunto de organelos cada uno con una función diferente. Así nació la frenología y facilitó el camino a la llamada mitología del cerebro.

Un enfoque frenológico sobrevive todavía en la investigación neurológica y psiquiátrica, y no sólo en éstas. Según esta doctrina, los núcleos del cerebro y las funciones psicológicas están asociados a síntomas y enfermedades más o menos definidas. Este enfoque se ha extendido a la neurofarmacología, atribuyendo neurotransmisores específicos a las funciones psicológicas, como la dopamina a la atención y a la motivación, la norepinefrina a la concentración o la serotonina a la ansiedad y la obsesividad. Por otro lado, muchas veces las funciones psicológicas y su psicopatología correspondiente están definidas arbitrariamente

(como en su tiempo hizo la frenología). La tentación de asignar funciones a áreas del cerebro no es fácil de rechazar y constantemente aparecen publicaciones atractivas con títulos cómo: cerebro musical,<sup>21</sup> cerebro emocional,<sup>22</sup> cerebro moral,<sup>23</sup> cerebro social, cerebro azul, cerebro rosa o azul,<sup>24</sup> cerebro ético,<sup>25</sup> cerebro masculino, cerebro femenino, etc., capaces de decidir, amar, agredir, o simplemente enternecerse.

Cualquiera comprende que no es posible afirmar que el estómago es un órgano que cuando tiene hambre, se alimenta. El que siente el hambre y el que se alimenta es un individuo el cual, al hacerlo, está también proporcionando nutrientes a las paredes gástricas y sin duda, sin ellas se alimentaría peor. De la misma manera podemos afirmar que el cerebro ni piensa ni razona, ni tiene conciencia, no siente ni padece, no se emociona ni tiene sentimientos, no ama ni reza, no ve ni oye, es mudo, carece de inclinaciones sexuales, de un estilo de vida propio y de identidad y no forma parte de un grupo social. Ninguna de estas expresiones se pueden aplicar al cerebro, pertenecen al sujeto que, insistimos, no podría llevarlas a cabo, ni tampoco otra acción cualquiera, sin su propio cuerpo, del que el cerebro y sus células y conexiones, forma parte y al que el resto de los órganos mantiene con vida. En consecuencia, es necesario descartar de una vez por todas expresiones como que tal grupo neuronal decide, recuerda, ve o escucha. El que toma decisiones, rememora o contempla es el sujeto, una persona.

La confusión *pars pro toto* es una falacia merológica.<sup>26</sup> La merología, del griego antiguo μέρος (*meros*) 'parte', es el estudio de las relaciones entre las partes entre sí y con el todo.<sup>27</sup> La falacia de la merología se produce por creer que el cerebro, que es una parte del cuerpo humano, es responsable de la actividad mental, cuando resulta que los predicados psicológicos sólo pueden ser aplicables a los seres humanos (u otros animales) como un todo, y por lo tanto no pueden ser aplicados inteligentemente a ninguna de sus partes, ni siquiera al cerebro. La alternativa, de acuerdo con Bennett y Hacker,<sup>26</sup> es que la atribución de predicados psicológicos al cerebro es una cuestión, en primer lugar, filosófica y no neurológica, puesto que es una pregunta conceptual, por lo tanto el cerebro no es el sujeto apropiado para los predicados psicológicos.

## **EL RENACIMIENTO DE LA PSICOPATOLOGÍA**

Se ha sugerido que podría ser necesario un «renacimiento de la psicopatología»<sup>28</sup> Por ejemplo, en un proyecto de investigación sobre la per-

cepción de caras de personas desconocidas, con una expresión emocional neutra, decidimos seleccionar una muestra de pacientes muy delirantes con bajas puntuaciones en alucinaciones.<sup>29</sup> El objetivo fue investigar la atribución de significados a experiencias sensoriales complejas pero relativamente no significativas en pacientes que sufren ideas delirantes. De hecho, todos los pacientes cumplían los criterios para un primer episodio psicótico. El método seguido fue un paradigma de potenciales evocados evaluados mediante magnetoencefalografía (MEG). Esencialmente, encontramos, que la actividad generada por los estímulos atravesó progresivamente varias estructuras cerebrales de forma que cada una desempeñaba una tarea diferente, las cuales que estaban hipotéticamente relacionadas con rasgos específicos de la actividad delirante. Las principales diferencias con los controles fueron:

1. BA 17 (áreas visuales primarias) a  $< 100$ ms: sin diferencias con los controles, lo que significa que los estímulos visuales se reconocen con normalidad.
2. BA 37 (gyrus fusiformis, área facial fusiforme de Kanswisher) a 200ms: sin diferencias con los controles: una cara es reconocida como una cara.
3. BA 21, 41 y 42 (córtex auditivo) a 100-700ms: actividad significativamente mayor que en los controles. Las áreas BA 41 y 42 procesan características básicas de la audición (tono y volumen) y ambas tienen conexiones con centros superiores e inferiores. Se piensa que la región BA 21 juega una parte importante en el procesamiento auditivo y del lenguaje, y tiene abundantes conexiones con la corteza auditiva de Wernicke (BA 22, 39 y 40). El hecho de que estímulos visuales, una vez reconstruidos en las áreas visuales primarias y reconocidos como caras en el gyrus fusiformis activen áreas auditivas y del lenguaje se debe a un proceso de búsqueda de significado.
4. BA 38 (área temporopolar) hemisferio derecho: 300-400ms: actividad significativamente más alta que los controles (8,3 vs 0,4,  $p < 0,5$ ).
5. BA 38 (área temporopolar) hemisferio izquierdo: 300-400ms: la actividad es significativamente más baja que en los controles (71,5 vs 7,7,  $p < 0,5$ ). Analizamos a continuación la interpretación de estos resultados.
6. No pudimos registrar ninguna actividad de la amígdala, al no ser detectada por el MEG debido a la arquitectura de este núcleo, ni

tampoco del lóbulo frontal, puede que debido al pequeño tamaño de la muestra.

## CONECTIVIDAD Y CREACIÓN DE REDES

La alternativa a la frenología es buscar la interacción entre centros, investigar cómo se comunican unos con otros y su integración en redes a diferentes niveles de complejidad. Esta es una cuestión que se ha soslayado una y otra vez. Eludida por mucho tiempo, tanto en psicopatología como en neurobiología.

Si volvemos la mirada a Kraepelin y Bleuler vemos inmediatamente que la noción de pérdida de conexiones, de disociación se repite una y otra vez al describir la enfermedad:

*La demencia precoz se caracteriza por la destrucción de las conexiones internas de la personalidad y la pérdida de la unidad interna de las actividades del intelecto, de la emoción y la volición en sí misma y entre ella.*<sup>15</sup>

La definición de esquizofrenia de Bleuler<sup>30</sup> es, en este aspecto, idéntica:

*En cualquier caso hay una división más o menos clara de las funciones mentales; una vez que la enfermedad se manifiesta, la personalidad pierde su unidad; de repente uno de esos complejos mentales representa la persona: la interferencia mutua de los distintos complejos y esfuerzos son insuficientes o faltan de forma absoluta, los complejos mentales se unen ya no como en las personas sanas, a un conjunto de esfuerzos con resultados consistentes, sino que un complejo domina la personalidad temporalmente, mientras que su otro grupo o esfuerzo imaginativo se «divide»(en alemán original: «abgespalten») inválido de forma total o parcial.*

Digámoslo de otro modo, lo que es importante es la disarmonía entre funciones psicológicas y no tanto la alteración específica de cualquiera de ellas. No hay parálisis, sino una «ataxia de sentimiento» también llamada «ataxia intrapsíquica» (Stransky<sup>31,32</sup>) es por lo tanto inútil localizar en la enfermedad aquello que se ve afectado en los centros nerviosos.

El núcleo clínico de la esquizofrenia ha desaparecido de la CIE-10 y del DSM-III y el IV, que son simplemente herramientas estadísticas basadas en definiciones operacionales que no dicen nada sobre lo que son las enferme-

dades en sí mismas.<sup>33</sup> Las descripciones en ambos manuales corresponden a un subgrupo de pacientes, los afectados por una esquizofrenia paranoide alucinatoria delirante. Los síntomas específicos de la esquizofrenia interfieren en los procesos de pensamiento, pérdida asociativa de conexión, existe entonces un *Spaltung*, una ruptura de la asociación de ideas.

*Entre los cientos de hilos asociativos que guían nuestro pensamiento, parece que esta enfermedad los interrumpe caprichosamente, a veces un sólo hilo, a veces todo un conjunto y a veces fragmentos de ellos.*<sup>30</sup>

Queremos llamar la atención sobre el hecho de que la enfermedad afecta a todos los ámbitos de la vida mental y que sus características pueden ser sólo comprendidas en su totalidad, ya que no se alteran funciones específicas, porque lo que falla son las conexiones entre ellas.

### **Conectoma y conectómica**

En 2005, casi simultáneamente Olaf Sporns<sup>34</sup> y Patric Hagmann<sup>35</sup> propusieron dos términos nuevos y equivalentes: conectoma y conectómica, nombres que han dado lugar a una perspectiva en neurociencia que abre nuevas posibilidades.

El objetivo de la conectómica es conseguir la descripción de la totalidad de las conexiones interneuronales cerebrales. El conectoma lo abarca todo, desde un mapa detallado de neuronas y sinapsis a la descripción macroscópica de la conectividad funcional de todas las áreas corticales y de las estructuras subcorticales. El conectoma puede estudiarse mediante una combinación de técnicas histológicas (disección y tinción de fibras de sustancia blanca, estudios de degeneración axonal) de neuroinformática (gestión de bases de datos), neuroimagen funcional (DTI, tractografía). El conectoma es un mapa dinámico, que varía con las aferencias sensoriales, el estado general del cerebro, el aprendizaje, el desarrollo o las tareas a realizar.

### **Medicina en red**

La medicina en red (*networking medicine*) es un concepto reciente<sup>36,37,38</sup> que está cambiando las raíces de la medicina moderna. Como

ya hemos mencionado, la clasificación contemporánea de las enfermedades data de finales del siglo XVIII y es la consecuencia del método anatómico-clínico que correlacionó de los síntomas y signos clínicos y con los hallazgos anatómico-patológicos. A lo largo del último siglo, este enfoque se hizo más objetivo al identificarse las bases moleculares de muchos trastornos y al lograr que las pruebas de laboratorio más precisas se convirtieran en una parte esencial del paradigma diagnóstico general.

Con la realidad de una secuencia completa del genoma humano y con un cuerpo creciente de conjuntos de datos transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos tanto en la salud y como en la enfermedad, la medicina está en la situación de definir las enfermedades de manera precisa y sin lugar a dudas, con una sensibilidad y especificidad óptimas.<sup>39</sup>

La enfermedad es raramente una consecuencia de la anormalidad en un solo gen, sino que refleja las alteraciones de una red intracelular compleja. Así, el concepto de red revela un número de conexiones sorprendentes entre las enfermedades, lo que nos obliga a replantearnos la forma como las clasificamos y las dividimos. A la larga, las redes pueden afectar a todos los aspectos de la investigación y práctica médica.<sup>39</sup>

La creación de redes se apoya en una serie de avances de la teoría de redes<sup>40-44</sup> que han proporcionado información sobre las propiedades de las redes biológicas en general. La hipótesis es que una vez que se reconocen unos pocos componentes de la enfermedad, los otros componentes relacionados con ella estarán con toda la probabilidad en su red vecina. Esto es, es de esperar que cada enfermedad pueda conectarse con una red vecina del interactoma bien definida, llamada con frecuencia módulo de la enfermedad.

La naturaleza altamente interconectada del interactoma significa que, a nivel molecular, es no sólo difícil, sino también ilógico, considerar las enfermedades como totalmente independientes unas de otras. De hecho, los diferentes módulos de enfermedad pueden solaparse, de tal manera que las alteraciones causadas por una enfermedad pueden afectar a otros módulos. La cartografía sistemática de tales dependencias basadas en la red entre los patofenotipos y sus módulos de enfermedad ha culminado en el concepto de la *diseasoma*, que representa los mapas de la enfermedad cuyos nodos son enfermedades y cuyas conexiones representan varias relaciones moleculares entre los componentes celulares asociados a la enfermedad. Investigar esas conexiones entre las enfermedades no sólo ayuda a entender como los diferentes fenotipos, a menudo

en sub-disciplinas médicas diferentes, están conectados a nivel molecular, sino también puede ayudarnos a comprender por qué ciertos grupos de enfermedades aparecen asociadas.

La idea es que la mayoría de las enfermedades humanas no son independientes unas de otras, ya que están asociadas a la ruptura de módulos funcionales que se describen mejor como sub-redes de un complejo de factores genéticos, regulatorios, metabólicos y de interacciones proteína - proteína en una red celular que está en el núcleo de la fisiopatología de las enfermedades humanas. Por encima de esto encontramos dos niveles más. El de en medio es una red de enfermedad en la que dos enfermedades estén conectadas si tienen el mismo origen genético o funcional. Funcional debe ser interpretado como relevante para objetivos adaptativos. Barabási cita como ejemplo que los genes implicados en la obesidad están conectados a al menos otras siete enfermedades (diabetes, asma y resistencia a la insulina). El tercer nivel es la red social, que abarca todas las interacciones humano-humano (p.e., familiar, amistosa, sexual y contactos basados en proximidad) lo que tiene su papel en la diseminación de los patógenos.

## CONCLUSIÓN

Las limitaciones de la investigación clínica puede superarse si se enfatiza la psicopatología y en el valor adaptativo de los síntomas y disfunciones y el localizacionismo puede superarse. Sin embargo, la crisis de la psiquiatría no es exclusiva de ella. La medicina moderna al completo está superando su tradición más radical. Las enfermedades no pueden seguir siendo investigadas *per anatomen* ni se puede buscar las *sedes et causae* en los órganos. El nuevo paradigma es la creación de redes, el estudio del interactoma humano y el *diseasoma*. La conectómica es la nueva disciplina que abarca la neurociencia y la realidad social, en un proceso de crear un nuevo lenguaje. Curiosamente las descripciones principales de Kaepelin, Bleuler y muchos otros de los grandes maestros, insisten, una y otra vez, sobre la ruptura de los vínculos entre las funciones que configuran la personalidad.

La creación de redes en medicina y psiquiatría abre nuevas avenidas para la investigación. Son una gran oportunidad y un gran reto. Espere-mos que sean el principio de una nueva psiquiatría, tanto como disciplina científica, como especialidad médica.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. LÓPEZ-IBOR, JJ y LÓPEZ-IBOR, MI. Entre Sísifo y Pedro (Editorial). *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41(1):1.
2. LÓPEZ-IBOR, JJ y LÓPEZ-IBOR, MI. Hacia nuevas estrategias de investigación en los trastornos mentales. Primera Parte: La crisis recurrente de la psiquiatría. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41(1):33-43.
3. LÓPEZ-IBOR, JJ y LÓPEZ-IBOR, MI. Hacia nuevas estrategias de investigación en los trastornos mentales. Segunda parte: La luz al final del túnel. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013;41(1);33-43.
4. KRAEPELIN E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zschr Neurol*. 62, 1920. Trad.: The Forms in which Insanity Expresses Itself. *Journal of Mental Science*. 1922;68:295-6; The manifestations of insanity. *History of Psychiatry*. 1992;3(12):504.
5. HYMAN SE. Neuroscience, genetics, and the future of psychiatric diagnosis. *Psychopathology*. 2002 Mar-Jun;35(2-3):139-44.
6. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5), 2013
7. KAHLBAUM K. Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen. Danzig: A.W. Kafemann, 1863.
8. The ICD-10. Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO. Geneva, 1992.
9. LÓPEZ-IBOR ALIÑO JJ, VALDÉS MIYAR M. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2002.
10. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition (DSM-III), 1980.
11. ZISOOK S, KENDLER KS. Is bereavement-related depression different to non-bereavement-related depression? *Psychol Med*. 2007 Jun; 37(6):779-94.
12. BAN TA, UCHA-UDABE R. Clasificación de las psicosis. Historia de los conceptos básicos, con énfasis en los conocimientos recientes. Buenos Aires: Salerno, 1995.
13. FALRET JP. Leçons cliniques de médecine mentale faites à l'hospice de la Salpêtrière. Paris: Baillière, 1854.
14. KRAEPELIN E. PSYCHIATRIE: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Fünfte Auflage. Leipzig: Barth; 1896.
15. LEONHARD K. Zur nosologischen Differenzierung der endogenen Psychosen und der Neurosen. *Nervenarzt*. 1978 Aug;49(8):4617. 54
16. ANGELL M (2011a) The Illusions of Psychiatry. *The New York Review of Books*. <http://www.nybooks.com/articles/archives/2011/jul/14/illusions-of-psychiatry>.
17. KATSCHNIG H. Are psychiatrists an endangered species? Observations on internal and external challenges to the profession. *World Psychiatry*. 2010;9:21-8.
18. GOULD TD, GOTTESMAN II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav*. 2006 Mar;5(2):113-9.
19. BERRETTINI WH. Genetic bases for endophenotypes in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(2):95-101.

20. PULS I, GALLINAT J. The concept of endophenotypes in psychiatric diseases meeting the expectations? *Pharmacopsychiatry*. 2008 Sep;41(Suppl 1):S37-43. 70.
21. JAMES A. *The Musical Brain: The Evolution of Music, Language, and the Brain*. James Strategy LLC, 2012.
22. LEDOUX JE. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. London: Touchstone edition, 1998.
23. CHURCHLAND PS. *Braintrust: What Neuroscience Tells Us about Morality*. Princeton: Princeton University Press, 2012.
24. ELIOT L. *Pink Brain, Blue Brain: How Small Differences Grow Into Troublesome Gaps And What We Can Do About It*. Houghton Mifflin Harcourt, 2009.
25. GAZZANIGA MS. *The Ethical Brain: The Science of Our Moral Dilemmas*. New York: Harper Collins; 2006.
26. BENNETT MR, HACKER PMS. *Philosophical Foundations of Neuroscience*. Philosophical foundations of neuroscience. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2003.
27. GOODMAN N. *The Structure of Appearance*. Cambridge, Ma: Harvard University Press; 1951.
28. MAJ M. Critique of the DSM-IV operational diagnostic criteria for schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998;172:458-60.
29. LÓPEZ-IBOR JJ, LÓPEZ-IBOR MI, MÉNDEZ MA, MORÓN MD, ORTIZ-TERÁN L, FERNÁNDEZ A, et al. The perception of emotion-free faces in schizophrenia: a magneto-encephalography study. *Schizophr Res*. 2008 Jan;98(1-3):278-86.
30. BLEULER E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Handbuch der Psychiatrie. Herausgegeben von Äschaffenburg, G. Spezieller Teil, 4 Abteilung, 1 Hälfte. Leipzig und Wien: Franz Deuticke; 1911.
31. STRANSKY E. *Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Psychiatrie*. I. Allg. Teil. Leipzig: F.C. Vogel, 1914.
32. STIP E. From intrapsychic ataxia to cognitive dysmetria: from Stransky to Andreasen. *Can J Psychiatry*. 1997 Sep;42(7):777.
33. PARNAS J. A disappearing heritage: the clinical core of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011 Nov; 37(6):1121-30.
34. SPORNS, Olaf; Tononi, Giulio; Kötter, Rolf (2005). «The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain». *PLoS Computational Biology* 1 (4): e42.
35. HAGMANN P. PhD thesis. STI School of Engineering, University of Lausanne; 2005. From diffusion MRI to brain connectomics. <http://library.epfl.ch/en/theses/?nr=3230>.
36. BARABÁSI A-L. Network Medicine - From Obesity to the «Diseasome». *NEJM*. 2007;357:404.
37. PAWSON T, LINDING R. Network medicine. *FEBS Lett*. 2008;582:1266-70.
38. ZANZONI A, SOLER-LÓPEZ M, ALOY P. A network medicine approach to human disease. *FEBS Lett*. 2009;583:1759-65.
39. LOSCALZO J, KOHANE I, BARABÁSI A-L. Human disease classification in the postgenomic era: A complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol*. 2007;3:124;1-11. 55.
40. BARABÁSI A-L, OLTVAI Z. Network biology: Understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews Genetics*. 2004;5:101.

41. BARABASI A-L. Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys.* 2002;74:47-97.
42. ZHU X, GERSTEIN M, Snyder M. Getting connected: analysis and principles of biological networks. *Genes and Development* 2007;21:1010-24.
43. CALDARELLI G. Scale free networks. Oxford: Oxford University Press; 2007.
44. JEONG H et al. Lethality and centrality in protein networks. *Nature* 2001;411:41-2.

## INTERVENCIONES

### **Prof. Ribera Casado**

«Quiero felicitar y agradecer al Prof. López Ibor la conferencia con la que nos ha obsequiado. Una conferencia inteligente, llena de sugerencias y que pone de manifiesto problemas conceptuales muy importantes con respecto a la ubicación específica de su especialidad en el marco de la medicina. Me ha traído a la memoria la discusión de los años 20 y 30 del siglo pasado con respecto a la oportunidad de hablar de neuropsiquiatría como un conjunto o de intentar establecer una frontera entre ambos conceptos. De hecho, de acuerdo con la evolución histórica, la neurología se desarrolló y expandió como especialidad autónoma y conceptualmente mejor delimitada en el curso de las décadas siguientes, mientras que, como se nos ha expuesto hoy, la psiquiatría sigue en gran parte en busca de una identidad que en palabras del ponente tiene aún pendiente al menos una generación para poder ser demlimitada con cierta nitidez y, probablemente, lo hará en términos muy lejanos de lo que son nuestros conceptos actuales. Mi petición es la de escuchar un comentario más amplio en torno a las eventuales fronteras entre una y otra especialidad. ¿Es posible establecerlas? ¿Cuáles serían las bases de investigación para un avance común? ¿Habría que buscarlas en las nuevas técnicas de neuroimagen funcional? ¿Tal vez a través de un mejor conocimiento del papel específico de los diferentes neurotransmisores? Gracias de nuevo».

### **Prof. García Sagredo**

Quiero felicitarle por la extraordinaria disertación que acaba de hacer y que ha conseguido quitarme la mala conciencia que tenía desde hace 20 años. Desde el inicio de mi curso de postgrado en Genética Clínica

intente que hubiera varias lecciones sobre la genética de enfermedades psiquiátricas. Al inicio me basé en psiquiatras como profesores de esas lecciones, pero no fue un acierto. Posteriormente intenté impartir personalmente esas clases y fue cuando me di cuenta de la falta de estandarización o de definición de una enfermedad psiquiátrica lo que invalidaba y dificultaba cualquier estudio de población para buscar genes etiológicos de esas enfermedades. Esto hizo que en la práctica de la genética clínica nos quedáramos con un consejo genético empírico, como el de que un familiar de primer grado de un enfermo con esquizofrenia tenía un riesgo del 10 % de desarrollarla en el futuro. De ahí mi mala conciencia ya que suprimí estas lecciones del curso por falta de resultados clarificadores. Ahora, la genómica empieza a ayudar pero de una forma diferente al resto de la patología médica en la que los estudios de genómica masiva descubren genes que pueden ser capaces de explicar determinados aspectos etiopatogénicos de las enfermedades. Por el contrario, pienso que en psiquiatría la genómica masiva, los denominados GWAS, descubrirán genes que ayudaran a redefinir las enfermedades psiquiátricas.

Muchas gracias.

### **PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE**

Como ha señalado el Prof. Serrano Ríos hemos escuchado una conferencia realmente espléndida.

De su discusión inicial sobre las limitaciones del DSM se desprende que quizás se ha llegado ya al agotamiento de la medicina estrictamente nosográfica y que comienza a desarrollarse una nueva medicina molecular que comienza a tener relevancia incluso en psiquiatría aunque es cierto que la enfermedad mental se muestra a veces especialmente efusiva en este terreno. En cualquier caso, la psiquiatría del futuro como ha puesto de relieve el Prof. López-Ibor se irá objetivando cada vez más sobre bases moleculares que permitirán refinar diagnósticos y diseñar nuevas líneas de tratamiento.

Muchas gracias a todos por su asistencia. Se levanta la Sesión.

III SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE FEBRERO DE 2014

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

**CRISIS ECONOMICA Y GLOBAL. GESTION DE SALUD**  
***THE GLOBAL AND ECONOMIC CRISIS. AND***  
***HEALTH MANAGEMENT***

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

Académico de Número

**LAS ALGAS MICROSCOPICAS COMO PATOGENOS**  
**HUMANOS**  
***THE MICROSCOPIC ALGAE AS HUMAN PATHOGENS***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL CASAL ROMAN

Académico Correspondiente



# **CRISIS ECONOMICA Y GLOBAL. GESTION DE SALUD**

## ***THE GLOBAL AND ECONOMIC CRISIS. AND HEALTH MANAGEMENT***

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

Académico de Número

### **Resumen**

El estudio de estos procesos de Salud requieren 4 etapas: análisis de la situación, planificación, intervención y evaluación. Hay que detectar los factores de la vulnerabilidad social y que pueden repercutir en la calidad de vida y la salud. Con la crisis económica y de valores ase encuentran unas tasas de pobreza del 24,2%, paro del 26,26%, paro juvenil del 56,13%, relación afiliados a la SS/ pensionista 2,29. Deuda 100% PIB. El estudio *Bloomberg* sobre eficiencia de los sistemas de salud en 47 países muestran a España en 5º lugar, con una calificación de 68,3 sobre 100, por la alta EV 82,3 años, Los cuidados en Salud son el 10% del PIB (pública 7%, privada 3%), población protegida SS 92,4% y Pensiones 9,2%; el PIB pc. es 23,273 €. El coste es Atención Hospitalaria y especializada 54%, AP 15%, Farmacia 19,8%, S. Pública 3,1%.

### **Abstract**

The Global and economic crisis .and Health Management The Health care process discussed are 4 steps: assessment, planing, intervention and evaluation. The identify association between social factors linked to social vulnerability (socio economic status, unemployed, poverty) and objective health relate quality of life. The poverty rate is 24,2%, unemployed 26,26%, youth unemployed 56,13%.ratio worker/retired 2,29. Debts 100% GDP The health inequality influence on health related quality of life. The Health System efficiency index. according Bloomber rate (2,013) Spain is 5º in the world, points 68,3 on 100, for the life expectancy 82,3 years, the personal cost of health care 2,271€. Health care 10% GDP (public 7%,private 3%), SS protected population 92,4%, retired person cost 9,2% GDP, p. capita GDP 23,737€. Cost of Care: Hospital /specialist 54%, P. Care 15%, Pharmaceutical 19,8%, P. Health 3,1%.

La Sanidad es uno de los elementos básicos del Estado de Bienestar, el Sistema sanitario al alcance de todos en un ciclo económico en declive plantea en estos últimos años medidas costosas económicas, sociales y políticas. El Documento de 2008 del G20 contenía un diagnóstico: durante el crecimiento global, los agentes de mercado buscaron rendimientos sin percepción de riesgos y reaccionaron tarde, «*too little too late*», se debían producir reformas para evitar la crisis. La geopolítica mundial cambia, crecen las *economías emergentes* 5,1% PIB (2014) y 5,4% (2015), en la Eurozona el 1 y 1,4% PIB.

El presupuesto en Sanidad se ha reducido en 3,300 M€, el 68% en Cataluña y Andalucía. Se exige un gran esfuerzo a profesionales, reducido el poder adquisitivo más de un 10%, a las farmacias que han perdido un 30% de su facturación, a los ciudadanos con el 10% del gasto, las CCAA mediante el copago pueden disminuir parte del gasto. Los recortes en % del PIB se estiman en un 8,2%. La tecnología en 5 años disminuyen (informe Fenin) de un 60 a 75%, un 25% de Resonancias magnéticas y equipos de imagen tienen >10 años, que se recomienda su renovación. El SNS en 17 CCAA con un gasto 10% (UE 3%) reducir al 4%. El informe Griffith (RU) pretende la racionalización.

Se exige *priorizar los recursos en base de equidad y eficiencia. Racionalizar* el gasto hospitalario, en cuanto uso de múltiples pruebas diagnósticas, de altas tecnologías, de la farmacia hospitalaria, y copago. No aplazar decisiones y utilizar métodos de Gestión eficaces, *hacer mas con menos*, ante un gasto inasumible en tiempos de crisis.

El estudio de estos procesos de Salud tienen 4 etapas: *análisis de la situación, planificación, intervención y evaluación*. Martin McKee presentó un proyecto de investigación sobre el impacto de los recortes económicos en la salud en Grecia. De modo análogo Helena Legido Quigley, Laura Otero, Alvarez Dardet, J. M. Martín Moreno et al «*Will austerity cuts dismantle the Spanish Health Care System*» *BMJ* (06,03,13) sobre los efectos de los recortes en Cataluña que incrementan la lista de espera en un 43% y de un 15% de operaciones no realizadas, el aumento de cuadros depresivos en un 20% (de 2007 a 2010) e intentos de suicidios de 1953 a 2379 (2010-2011). Además una Deuda de 53,000 M€, impagos 11%, menos de presupuesto en Sanidad los últimos 3 años, y los 50,000 niños con desnutrición por carencias severas, según el Defensor del Pueblo, así como necesidad de incrementar comedores sociales.

El estudio de J. Lopez Bernal, A. Gasparini C. M. Artundo et al «*The effect of the Late Financial Crisis on Suicide in Spain*» *Euro J. of PH*. seña-

lan un incremento de suicidios en un 8%. Se han incrementado un 11%, 3,539 muertes la 1ª causa de mortalidad externa. Insistir en el concepto de *vulnerabilidad social* que ha puesto de relieve la crisis actual con parecidos efectos. a la Gran Depresión de EEUU o la depresión Europea después de la II Guerra Mundial, corregidos por el New Deal y el plan Marsall respectivamente. Estos efectos han sido estudiados en la Encuesta Europea de Salud (2009) en cuanto a la salud poblacional tanto en los *efectos macro* (políticas de empleo, salud, educación) y *micro* (efectos sobre el individuo), en sus efectos medicos sobre los Factores de Riesgo de enfermedad y Factores sociales que repercuten en la Salud. Se incrementaron los casos de insomnio por motivos laborales en un 85% y el consumo de benzodicepinas en un 15%. SESPAS anuncia: 1. Como *la crisis económica se asocia a efectos negativos sobre la Salud*. 2. Las políticas económicas sociales y laborales *inciden sobre la salud* de la población. 3. La coyuntura actual de la crisis económica, *requieren cambios y mejorar la eficiencia* y buen uso de los recursos.

GESTION DE SALUD *Radiografía de la Sociedad española* (Díaz Nicolás) de clase media-media 64%, baja 6%, (2011) viven al día 66%, ahorran algo el 5%. Están satisfechos 69 % muy satisfechas 5%. Valores más apreciados: armonía familiar 9,5, salud 9,1, cariño y afecto 8,8, util a los demás 8. En la Constitución de Cádiz 1812 art. 13 «*El objetivo del Gobierno es la felicidad de la Nación, puesto que el fin último de toda Sociedad política no es otro que el bienestar de los individuos que la componen*».

La *nueva Salud* implica pasar de la administración, siguiendo unas directrices, a la Gestión conseguir resultados. «No se puede gestionar algo que no se pueda medir» (R. Qinn). Hay pues que evaluar y conseguir: *Efectividad*, *Eficacia* (incrementar la calidad), y *Eficiencia* (reducir los costes). El Sistema de Salud lo comprenden unos subsistemas: de entrada (input), de proceso y resultados. Se requiere unos niveles de Planificación como normativa establecida por la Política de Salud, la *estratégica de los Planes de Salud* estableciendo *prioridades*, la táctica de los Programas, y la *operativa de las actuaciones*. Con unos Objetivos como es el mejorar la Salud, con una capacidad de respuesta, y equidad en la contribución financiera. Las características de los Servicios (Zeithaml y Bitner, 1999) incluyen dinamismo, expectativas de los usuarios, relaciones profesional-paciente, complejidad del Sistema, el prestador del servicio es prescriptor, influencias de internet, etc. La corrupción «*no solo es un mal moral sino una amenaza que desalienta a la ciudadanía*» (Cicerón).

*Aspectos económicos:* En España el PIB es de 1,073.385 M€, *per capita* es de 23,737€, en los Datos económicos se integran los Servicios. 73%, Industria 20%, Agricultura 4,39%. Energía 0,75. En datos del PIB Servicios 67%, Industria 11,6%, Construcción 8,5%, Agricultura 2,8%, Energía 2,8%. El gasto social el 52,6% (2014), Pensiones 127,484 M€ (35,9% del presupuesto 2014), Desempleo 29,778 M€ (8,4%), Educación, Cultura. La SS supone el 20% del gasto, 1,912 M€ por la dependencia 1,527 M€ Sanidad y Consumo 330. La protección social *per capita* es de 24,600 (UE 26,500). Los ingresos del Estado son 111,099 M€ aumentaron un 6,1%, los gastos 151,705 el 6,8% por pago de intereses y trasferencias a la SS que aumentaron el 24,9%. El déficit 2013 debe ser 6,5% del PIB. La economía sumergida es el 24,6% del PIB, se incremento con la crisis un 31%. La reforma laboral reduce la *ley de Okum sobre el crecimiento como generador de empleo*, fijado por el prof. Bécker en el 2,6% del PIB, puede ser del 0,8% en 2014. La deuda el 2014 el 97,7% del PIB, intereses de la deuda 36,590 M€.

CRISIS: El problema político de la humanidad decía Keynes en 1926 es combinar 3 cosas, eficiencia económica, justicia social y libertad individual. Con el Neoliberalismo y derrumbe de la economía marxista 1989, se consideran 3 etapas: 1. de «*transición*» a una economía global. 2. «*optimismo de la globalización*» (1991-2008). 3. «*ansiedad*» ante un mundo de crecimiento 0, quiebra del Sistema. Alan Greenspan, Pte. de la Reserva Federal USA, confiesa en 1980 que se equivocó con la desregulación de mercados, ingenierías financieras, prestamos demasiado arriesgados «*ninja*» (no income, no job, no asset)». Desde 1980 se ha desatado la obsesión por la creación de riqueza (Judt). Demasiados países con demasiada deudas, próximos al abuso (Samuelson). Vivimos en un estado de bienestar (welfare state). «Más que en una economía de mercado vivimos en una sociedad de mercado, donde todo tiene un precio en vez de considerarse su valor» (J. L. Sampedro). Los procesos de *globalización, regionalización* como alternativa, *democratización y pacificación* están en crisis. *La economía no puede dissociarse de la Etica* (Robbins). Hay que meditar sobre los valores necesarios que han de informar la economía de mercado, olvidados o relegados (Serrano Sanz). «*Una sociedad que explota al prójimo en tiempo de crisis no es una buena sociedad... la sociedad expresa la virtud cívica del sacrificio compartido por el bien común*» (Sandell). *Una sociedad que priorice la igualdad sobre la libertad no obtendrá ninguna de las dos, una sociedad que priorice la libertad sobre la igualdad obtendrá en alto grado ambas* (Friedman). Algunos defienden

las «teorías del derrame» (trickle-down theory) el crecimiento económico con libertad de mercado consigue la mayor inclusión social. «*La crisis no es solo económica, es también ética, espiritual y humana. En su raíz hay una traición al bien común tanto de los individuos como de los grupos de poder, es necesario quitar de la centralidad a la ley del beneficio y del crédito y volver a situar en la persona y en el bien común* (Papa Francisco en Cerdeña 2013). «*No es una época de cambio sino el cambio de una época. Cuando la Ética y economía dejan de ser disciplinas autistas, las personas salimos ganando*» (*Evangelii Gaudium*»2013), antecedentes» *Gadium et spes*» 1965, «*Populorum progresio*» 1967 y» *Octogesima adveniens*» 1971 de Pablo VI», *Centesimus annus*»1991 de J. Pablo II.

En España se pasó de un PIB 3,050\$ (1959) a 15,659\$ (2001). La crisis ha supuesto un gasto medio por hogar de 28,152€, un -3,45% respecto al 2011 (INE), el gasto medio por persona 10,999€ un -2,4%. La equidad horizontal, es «*tratamiento igual para igual necesidad*», y vertical es *desigual para desigualdades*, lo que se puede valorar por el índice de de desigualdad de Gini, en España es de 325 (de 300 UE 15) y en el IDH ocupa el puesto 20. Hemos vivido por encima de nuestras posibilidades, endeudamientos e hipotecas. Según el Banco de España (2008) un 10% de familias pudientes debían el 64,7% y el 20% menos pudientes el 16%. La mayor deuda es privada el 57,3% pertenecía a Bancos y Grandes Empresas. La vivienda está sobrevalorada en el 41% (OCDE). Es importante que no se ponga el hombre al servicio de la economía, *sino la economía al servicio del hombre*, y evitar la «*cultura del descarte*», nadie es descartable, ni parados, ancianos y jóvenes y optar por la «*cultura de la acogida o inclusión*» Objetivos del Desarrollo del Milenio, 2015: 1º erradicar la pobreza extrema, el 8º una asociación mundial para el desarrollo.

Los 3 principales factores del Gasto intervienen: el nivel de riqueza, valorado por el PIB, la innovación tecnológica y el envejecimiento. El déficit público (2013) ha subido a 937,234 M€ el 94% del PIB. ha de bajar a 27,000 M en 2016.

El **Sector Sanitario** es de 722,460 personas: Médicos 228,917 (el 46,9% mujeres), la CCAA la que más Madrid con 623 por 100,000 habitantes, la que menos Andalucía con 392. Los Enfermeros 268, 309 (mujeres el 84,3%), con título. de matronas 7,930, Farmacéuticos 62,000. con 90,000 puestos de trabajo. El número de habitantes por farmacia es de 2,200. La evolución del gasto por receta en 2010 era de 12,5€, en 2012 de 9,8. Los 182 M de actuaciones farmacéuticas generaron al SNS de 2,300 M€. Se ahorraron por el copago unos 2,000 M de € año, y se evitó tirar

unas 3,800 M de toneladas de medicamentos. Hospitales 789 con 162,041 camas. El 82,3% de la población consultó al médico el último año. El Uso de urgencias es muy variable en Asturias 275, Cataluña 215, Madrid 126, Extremadura 46./1,000 h.

*Envejece el personal sanitario*, según el estudio «Oferta y necesidades de especialistas médicos en España 2010-25» las especialidades más envejecidas son Análisis Clínicos, Medicina de familia, Medicina del Trabajo, Cirugía general de >50 años con el 51%.

El Gasto de la SS es el 31,6% del presupuesto, la Admon. Central el 20,4%, de las CCAA 34,6% Admon. local 13,4. El traspaso de competencias de Ayuntamientos a CCAA en salud puede ahorrar 800 M€. *El SS público tiene un coste* médico-paciente hospitalizado de 5,053€, estancia hospital/día 685€, Parto normal 1,800€ con cesárea 3,028 €, Radiografía.21€, Resonancia 300 a 560€.Gasto: *Servicios hospitalarios y especializados son del 54%, A. Primaria 15,7%, Farmacia 19,8%, Salud pública 1,4%*. El D. 183/2008 formación MIR implica auditorías, con redes asistenciales.

La EFICIENCIA Sanitaria España es el 5º país del mundo, calificada 68,3 sobre 100, según el estudio (Agencia Bloomberg, agosto 2013) de 47 países del mundo, por delante están Hong Kong, Singapur, Japón e Israel. Se valoran la EV. con un 60%, de 82,2 años, coste Servicios de Salud un 30%, en el nuestro de 2,271€, coste *p.c.* estos servicios 10%.

Cuando llegaron los recortes, los indicadores de producción mejoran, y los *Indicadores de Calidad* en tasas ajustadas por case-mix, en la *Mortalidad* 4% (2010), 3,9 (2012), *Complicaciones* 3,6 y 3,5, *Reingresos* 5,1 y 5,3 respectivamente. Los Costes por Unidad de Producción CUPA pasaron de un 5% (2008-10) a -9% (2010-12).

PENSIONES amparados por el art. 41 de la Constitución, supone el 9,2% del PIB y del 15,2% para 2050. Se basa en el sistema *de reparto, de solidaridad y de equidad*. La relación entre población de >65 años/ y de 20 a 64 es del 27% en 2001, del 36% en 2025 y 60% en 2050. Hay 9 M de pensionistas, relación ocupado/pensionista 1,95. El gasto anual de las Pensiones es de 121,556 M€ (2013), 7,000 M mes,133,000 M, >4% (2014) cada mes 8,000 M, las contributivas 99,100 M€. El Fondo de reserva en 2011 66,815 M€, 63,008 (2012) de 53,744 (2013). La pensión de jubilación 5.468,000 M€, Incapacidad. 935,113, Viudedad 2.338,437 Orfandad 308,173 la media de jubilación 982 € (mínima 600 máxima 2497), y el Gasto en % del PIB el 35,9%(2014). El gasto en Pensiones que era 7,407 € (2012) ha subido el 5% a 7,777 € (2013). La relación

afiliado/pensionista es de 2,29. El déficit mayor de la SS por CCAA es en Cataluña 4,162 M€ y Andalucía 3,851 solo pueden afrontar el 60% de su recaudación. Los recursos públicos destinados a la 3a edad son además de las Pensiones, el Gasto sanitario 25,000, Gasto farmacéutico 8,000, Gasto social 3,000 M€. Para la viabilidad por aumento de la esperanza de vida y la llegada en la próxima década de la generación del *baby boom*, con un *factor de sostenibilidad* como incrementar la edad de jubilación a 65 años y cotización de los últimos 25 años, y un *índice de revalorización*, que no es el IPC, sino la evolución económica, salarios y cotización a la SS. Aplicar el Factor de sostenibilidad supone un ahorro de 1,200 M€ (2014) y 1,500 M€ (2016). La aportación del trabajador es inferior a las prestaciones que recibe, el sistema no es viable a largo plazo. En España existen 10 M de planes de pensiones, de 100,000 M€ un 10% del PIB.

Cada 3 años se evalúa la situación financiera del Sistema, tendría que hacerse 1) por una Comisión independiente del Gobierno de turno y de los políticos 2) la sostenibilidad del sistema debe imponerse a los Pensionistas y a cotizantes de Empresas y Trabajadores en activo. Según la EPA (jul. 2013) la Población activa es de 22,7 M y la población ocupada es de 16,7 M, afiliados a la SS 16,32 M. Tasa de actividad 60%.

INMIGRANTES, con motivo de la crisis también se afecta este colectivo, pues ha acabado con unos 900,000 puestos de trabajo. En 2011 residían en España 5,7 M de extranjeros, 12,1% ,un millón habían adquirido la nacionalidad española, se han reducido a <5 M. En relación con la inmigración se plantea *como se aceptan y cual es su integración. Proceden:* el 36% Iberoamericanos (306,000 de Ecuador), Europa occidental 21%, E. del Este 17,7% (Rumanos 896,000) África Nte. 13,5% (Marruecos 783,000); China 2,6% (175,000). Sin tarjeta 875,000. Por ser una población joven no supone un mayor gasto sanitario, las visitas al médico anuales son 4,2 por 6,7 de los autóctonos. Extranjeros ocupados 1,6 M, el 10% de los afiliados a la SS, unos 600,000 de la UE, 1 M extracomunitarios. Se han perdido 200,000 afiliados extranjeros (2010). La tragedia en la isla de Lampedusa mueren más de 400 (Oct. 2013), como *cementerio marino*. Las 25,000 muertes en el Mediterráneo, que se pretende controlar para evitar tanto naufragio. En aguas limítrofes a Ceuta se ahogaron 15 (febrero 2014). El Frontex han salvado 16,000 personas. En las costas de España 360 mueren en 2007 y hasta el 2010 unos 600, se requiere un esfuerzo común. y evitar a las mafias de *mercaderes de carne humana* que se lucran con la prostitución y emigración.

El PARO afectaba a 3,2 M (13,9%) en 2008, 5,9 M (26%) en 2012, a 6,2 M el 27%, y a 5,8 M. el 26,03%, en 2013, desciende un 3,6%, el 25,9% (2014) 4,8 M. 4,4 M. (2015). Hogares con todos los miembros en paro 1.8 M Parados larga duración 2,95 M. La Tasa de Paro menor en el Nte. País Vasco 15,7 Navarra 16,8, La Rioja 20 Madrid 21, Cataluña 22,2, las peores en el Sur Canarias 33,1, Andalucía 36,3%; Parados por Sectores: Servicios 2,9 M, buscan primer empleo 576,900, Construcción 301,500, Industria 241,700, Agricultura 248,200, Contratos indefinidos 10,4 M, temporales 3,2 M. Desciende el paro a 4,8 M (02.2014). El PIB sube 0,3(2013). Las Empresas requieren confianza y liquidez.

La DEUDA alcanzó en 2013 los 943,700 M€ unos 20,200 € por español. La Deuda es el 97% del PIB (2014). Los intereses suponen 36,590 M€ (10,3% del presupuesto 2014). La Admon. central 73,3% CCAA 23 Admon. local 3,1, SS 1,7%, del 97,7% (2014) y 101% (2015). El pago de los intereses de la Deuda supuso 40,000 M€ anuales, igual al gasto público de Educación o Sanidad. Al bajar la prima de riesgo hay un ahorro en intereses de 14,800 M€. El déficit 6,8% del PIB (2012), 5,69% (2014), 2,4% (2016).

**POBREZA.** Los pobres son unos 12,7 M, la tasa de Riesgo de Pobreza es del 24,2%. UE15 17% (Navarra. 9,7%, Cataluña 16,5, Madrid. 17,3, Andalucía 33, Extremadura 38%). La Pobreza y exclusividad social depende: a) la población por debajo del riesgo de Pobreza, b) PMS privación material severa c) baja intensidad de trabajo por hogar. En España hay 3 M con pobreza severa (<307€ al mes). La tasa de pobreza es con educación primaria 32,3%, secundaria 15,6%, superior 7,9%. La pobreza infantil 33,8% unos 3 M de niños con riesgo de exclusión social. Hay 30,000 personas sin hogar. Los 20 más ricos de nuestro país igualan los ingresos del 20% más pobres. El Plan Nacional para la Inclusión social destina 93 M € día hasta 2016, tiene 3 ejes de acción: el empleo, las prestaciones y los servicios básicos, lucha contra la pobreza infantil con 17 M€, fondo social de Vivienda, alimentos con 40 M€, Formación Profesional Dual. Se puede hablar de *club de pobres Plan Estrategia Europea 2020*. Para una acción adecuada se insiste en 3 prioridades: 1. *Crecimiento integrado* (basado en Conocimiento e Innovación I+D+i), 2. *Crecimiento sostenible* (usar bien Recursos), 3. *crecimiento integrador* (Economía con alto valor de empleo y cohesión económica-social). Se requiere una colaboración público privada, y ser mas productivos en I+D+i. CCAA como Madrid gasta en I+D 3,763 M de € el 2% del PIB, la media 1,3%.

Que haya en Europa <20 M de personas con riesgo de pobreza, y el Plan de Estrategia para España (2012-15) con decidido apoyo a la infancia, pues un 25% de niños viven en la pobreza, y mejorar el empleo de grupos vulnerables. La pobreza laboral >65 años del 30,9%, de 18-24 años 14,4%, 55 a 64 años 13,9 y 25 a 54 años el 12,2%. El Banco Mundial pretende acabar con la pobreza extrema el 2030, al reducir la pobreza al consumo <1,25\$, y fomentar la prosperidad compartida. Es posible que el ideal europeo se revitalice con la superación de la crisis, lo que se impone es superar la atonía actual.

JÓVENES el Paro juvenil 56,13%, 30% licenciados, disminuyó un 8.8% (2013) queda en el 55%. Emigran 302,500 jóvenes, se multiplica por 5 los jóvenes emigrantes. El 67,5% cree ser el paro el principal problema, el 72% viven con sus padres. A partir del 2003 casi 1 M de jóvenes abandonaron los estudios para unas ganancias fáciles en hostelería y construcción, luego con motivo de la crisis en 2008 eran «nini» ni estudian ni trabajan era del 14% en 2007 y del 22,4% en España, estas cifras han descendido. El 84% reciben ayuda de sus padres, la emancipación es tardía y de poca movilidad, según el «modelo mediterráneo». El Informe Injuve «*Juventud en España 2012*» un 46% de los jóvenes preferiría trabajar por cuenta propia el 29,5%, lo consigue el 4%.

El estudio crisis y contrato social (2014) encuesta de jóvenes 19-24 años, solo estudian 44,7%, solo trabajan 18,5% estudian y trabajan 23,6%, en paro 12,45%: El 48,6% aceptaría cualquier trabajo, irse al extranjero 61%, dependen de la familia 80%.

ECONOMÍA. La mejora de la economía española depende de la competitividad para ganar cuotas de mercado. La *prima de riesgo* era 638,5 (07.2012) y 197 (01.2014). Según la OCDE depende de una serie de variables de infraestructuras de mercado, del dinamismo y flexibilidad laboral, institucionales para reducir el gasto público e invertir en productividad, en el sistema de Educación y fiscalidad. La competitividad del tejido productivo e infraestructuras I+D+i o educación permite mejorar el potencial de crecimiento de la economía, crear empleo creciendo el 0,8% frente al 2,6% basado en la inversión y tecnología importada, con innovación de tecnología punta de bienes y servicios donde reside la competitividad, pues las nuevas tecnologías de información y comunicación (TIC), pues hay que aprender a emprender. Los funcionarios en 2011 fueron 3,22 M y 2,8 M (2014), del Estado 19,77%, CCAA 59,15, C. locales 22,14. El absentismo laboral es de un 4%, en éstos bajó de 4,6% (2007) a 3,25 (2013).

LEGISLACIÓN. En 1869 se establece la Ley General de Beneficencia. En 1908 se crea el INP, en 1919 el Retiro Obrero obligatorio, en 1923 los Seguros de Maternidad. En 1932 se completan en el INP los Seguros de vejez, invalidez, muerte y enfermedad. En 1941 La Ley 14 de creación del SOE. En 1963 el 28 Dic. Ley de Bases de la SS. y en 1978. Texto refundido de la Ley SS. La Constitución española de 1978 en su art. 43 reconoce «*el derecho a la protección de la salud*». En la Gestión de Salud destacan el Informe Abril de 1991, la Ley General de Sanidad de 1986 (Ministro E. Lluç), establece como servicio universal, la equidad en el acceso e integración, convalidada en 1998 por J. M. Romay. La Ley 21/2001 amplía la autonomía para la Gestión a las CCAA., La Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad, el Estatuto Marco del Personal Ley 55/2003. En julio 2013 se firma un «*Pacto de sostenibilidad y calidad del SNS*» entre el Gobierno y El Foro de los Profesión médica y enfermería, con un acuerdo político que garantice la Gestión y la financiación sanitaria estable, procedimientos ágiles en los servicios de salud, atender a los residentes de otras regiones, con control público, y privados según la Ley del SNS, la formación de los profesionales como valor estratégico del sistema, *implicar a los profesionales en la gestión, creación de Unidades de Gestión Clínica*, los Centros de Salud como Unidades de Gestión, redistribución de Servicios públicos. Hay que profesionalizar y despolitizar la gestión, en un modelo de equipo colaborativo y en su formación desde grado-La *Tarjeta sanitaria* única (RD702/2013) con cartera de servicios similar en las CCAA con diversos cribados, cáncer de colon (30,000 al año).

**Indicadores de Salud**, son un instrumento que sirven para medir cambios (OMS). Deben tener «*validez*» midan lo que se quiere medir, «*confiabilidad*» análogos resultados en idénticas circunstancias, «*sensibilidad*» captar los cambios, «*especificidad*» captar cambios en determinadas circunstancias. *Epidemiológicos* estado de salud (morbilidad, mortalidad, calidad de vida), los *operacionales* (productividad, costo, calidad técnica). Los afiliados a la SS son 16,2 M (02.2014). Se utilizan para evaluar la política sanitaria, condiciones socio-económicas, estilos de vida, prestaciones sanitarias. Los indicadores complejos como pueden ser APVP años potenciales de vida perdida, AVAD (DALY, *Disability adjusted lives*). Se consideran los Factores de Riesgo en distintas situaciones, niñez, adolescentes, adultos, mayores. Se puede estimar: la Salud percibida satisfacción y Calidad de Vida. Un 75%, Salud Objetiva. Mortalidad materna, infantil, por infecciosas.

**DISCAPACIDAD.** Las encuestas de Discapacidad, Deficiencias y Minusvalías EDDM. de 1986, 1.999, 2008, se realizan con Metodología de la OMS, hay 4,1 M con prevalencia de 9%, más de 2,2 M con dificultades para la vida diaria, Existe una Base de Datos Estatal de Personas con Discapacidad BDEPD y afectan a la movilidad, afectan a autocuidados, audición, visión, comunicación, aprendizaje, relaciones personales. Reciben prestaciones 753,842, reduciéndose las listas de espera el 38%. Las CCAA con mejor puntuación son P. Vasco (8,3), C. León (9,6), Cantabria, Rioja (6,3), Andalucía (5,8) Extremadura, C. La Mancha, Cataluña (5,4), Navarra, Murcia, Galicia (5), Madrid (4,3).

El 73% >65 años, (en cuidados familiares 43%, en residencias 14%, tele-asistencia 13%, Centros día/noche 7%), reconocida en lista de espera 198,000. La 1/2 de los <6 años por motivos congénitos, de 6 a 64 años 57% enfermedades, 14% accidentes. Se consideran como leve, moderada, grave, muy grave. En el 2001 tienen certificado de Discapacidad el 4,15% de la población. Las plazas en residencias autorizadas la OMS recomienda 5,8 por 1000 habitantes. Andalucía tiene 2,8 plazas. Hay 1,456 Centros públicos y 4,000 privados de las 340,000 plazas el 70% son privadas. El 57% percibe prestación. El presupuesto de Dependencia es de 1,527 M aumentó en 1,4% (2014).

*Los indicadores de Salud de la Agenda 21 son: 1, Saneamiento básico, 2 Acceso al agua potable, 3 Esperanza de vida al nacer, 4 Peso suficiente al nacer, 5 Tasa Mortalidad infantil, 6 Tasa de Mortalidad Materna, 7 Estado nutricional de los niños, 8% de niños vacunados 9 Tasa de utilización de anticonceptivos 10%, sustancias químicas peligrosas en alimentos, 11 Gasto local en S. de Salud, 12 Gasto total Salud % del PIB.*

*Determinantes estructurales de las desigualdades en Salud, Determinantes intermedios, Problemas de Salud, Tabaquismo Total de la población 25%, EPOC 4,5%, HTA 18% Riesgo Cardiovascular elevado 10%, Diabetes Mellitus 2.8%+4% ignorada. La preocupación de los que sufren la crisis económica puede perjudicar la salud, como ha demostrado los estudios en la Universidad Northwestern (EEUU) que se incrementan en un 17% los riesgos de Hipertensión y 15% en riesgos cardiovasculares, así como deterioro en la salud física y mental. En nuestro país con un endeudamiento familiar de 2,900€ (2012), aumentan los problemas de salud mental. En los *Indicadores económicos* el PIB (GDP *Gross Domestic Product*) que consiste Consumo+Inversión+Gasto gubernamental+ (exportación-Importación), otros las Tasas de Desempleo e Inflación. La Esperanza de Vida y GDP establece la curva de Preston. *El ranking**

en M\$ el 1. EEUU con 13,244, 550 (2006), 2. Japón, 3. Alemania 4. China. 5. R.U 26. 6. Francia, 7. Italia 8. Canadá, 9. España con 1.225,750. *El Ranking PIB/p. c.* 10. Luxemburgo 80,470, 4. EEUU 43,440, 11. RU 3150,19 Alemania 31,095, 20. Italia 30,730, España 27,300.

*Sostenibilidad del SNS.* Las reformas de reducción del Gasto, pero no en la eficacia del proceso, pueden provocar un «efecto *sustitución*» no beneficioso por ej el copago de pensionistas, puede ocasionar un abandono en la medicación adecuada y un incremento de hospitalizaciones. Se requiere una estrategia de reinversión reevaluar el coste eficacia de cierto tratamientos y tecnologías, así como anticiparse a la cronicidad, pues nuestro Sma. sanitario está sesgado hacia la atención de agudos, cuando la población envejece. Los principales problemas de la ineficacia son 1. *la subfinanciación* por algunas CCAA a las que se ha transferido la Gestión. 2. *la escasez de recursos*, 3. *el gasto farmacéutico*, 4. *la sobreutilización de tecnologías* 5. *la Gestión politizada*. 6. *marginación AP* 7 *falta de planificación* con un sistema mas orientado agudos que a los crónicos. Así las 400 altas diferidas en Hospitales de Canarias, por motivos sociales, en España 5,000.

Las camas en las crónicas son 0,13/1000 habitantes con unas 25,000 hospitalizaciones. Las de agudos. 2,27/1000 h con 4 M de hospitalizaciones, hace falta pues incrementar la media y larga estancia, los agudos cuestan 6 veces mas y el 70% del gasto sanitario está asociado a las crónicas y mas del 20% se atienden en Hospitales de agudos. Las consultas habitante/año en España es 8,1 (UE 15 de 5,8), Estancias /100h/año España 10,7 (UE 15 de 15,92). *Infección nosocomial* 7,6% (Epine). *El Gasto sanitario total en España del PIB.* 7% público, 3% privado que es el 26,4% del gasto 26,697 M€ para 9 M de privados. En UE 28 de 8,39 UE15 de 9,60, países altos ingresos 11,1). Gasto sanitario p. c. en \$ España 2,941 (UE 27 2,847 UE 153,697, Países de alta renta 4,246). Gasto público España 2,271€ (UE 27\$ 2,092 UE 15 2,870 renta alta \$ 2,854).

MODELOS. De los 3 modelos: 1. el liberal de mercado como EEUU gasta un 17,4% del PIB. tiene peores resultados en Mortalidad infantil. Esperanza de Vida, con el *Medicare y Medicaid* (para >65 años y muy pobres), 2. *modelo Beveridge* , financiado por impuestos: R.U. Dinamarca, Suecia, Noruega, Italia, en España es adecuado el gasto y buenos los resultados en Salud, 3. *El modelo Bismark (Wohlfahrtsstaat)*, para asistencia en enfermedad y jubilados, financiado por cuotas obligatorias :en Alemania, Francia, Bélgica, Austria, Suiza, Holanda (con gestión en red y compra de servicios).

## INDICADORES DEMOGRAFICOS EN ESPAÑA

La Población española ha bajado de 47,1 M a 46,6 M por la crisis al marcharse jóvenes y emigrantes 200,000 en 2013. Los hijos por mujer de 2,85 (1979) y de 1,47 (2008) o índice *sintético de fertilidad* ha pasado a 1,34. A la caída de la natalidad hay que añadir los abortos 118,359(2011), antes de la Ley 2/2010 de Salud sexual y reproductiva (Ley Aído) con gran carga ideológica y fraude en los supuestos de riesgo grave para la salud física y psíquica de la madre era el 96,77%, de los abortos, después el 7,3%. La población de 50 a 70 años es de 10 M, y a los 60 años se espera vivan unos 25 años. El 2017 habrá mas Muertes (406,000) que Nacimientos (397,700) mujeres en edad fértil 11,2 M y en 2023 (-2,6 Mh) mujeres fértiles 9,3 M, viven solas el 10,6% 4,5 M.

**ABORTOS.** El Juramento hipocrático (siglo V) es ética frente a ideologías, así lo proclaman la Declaración de Helsinki y la Convención de Derechos humanos y Biomedicina (Oviedo 1997). En los últimos 10 años 1 M, en 2011 hubo 118,365, (en Alemania con 80 M hubo 106,815). Ganaron 350 M€ en la legislatura anterior las clínicas abortivas pues aumentaron en 8 años un 40%. El gasto público anual de 20 M€ equivalente a 52,000 becas de comedor escolar. Al suprimir la ley de plazos, los de <14 semanas serian 101,600, los de patologías graves fetales unos 3,000, la patronal abortista pierde mas de 42,6 M€. En 2012 fueron 112,290 en <20 años 13,658 Cada día 308,1 cada 5'. En Madrid 14,9%, Asturias 14,34, Cataluña 14,28, Navarra 2,15. En Clínicas privadas el 86,45% Motivación: petición materna 91,26% (en las 12 primeras semanas), grave riesgo de la madre 5,67, del feto 2,78, anomalía fetal 0,27. Con nivel estudios ESO 35,5%, Bachiller 25, 6% primaria 22,5, universitaria 11,5. Disminuyeron un 5% por retorno de extranjeras 3% y mayor consumo de anticonceptivos de 100,000 unidades 2001 a 700,000 en 2010. La *Ley de protección de la vida del Concebido y derechos de la Mujer embarazada*, según sentencias del T. Constitucional 1985, 1996, 1997, SEGO Bioética, despenaliza a la mujer, en casos de violación las 12 primeras semanas, grave peligro para la madre en 22 semanas (certificado de 2 médicos ajenos al Centro), graves malformaciones. Las menores con consentimiento paterno. Se acepta la objeción de conciencia (Informe-Resolución McCoferty).

Entre los países adecuados para envejecer, España ocupa el 22 entre 91 (*Índice global de envejecimiento 2013 HelpAge*). El *Índice de envejecimiento* (es el % de >64 años sobre los <16a), en 1980 era el 40%, el 90 de

61% en 2000 de 104 y 2012 de 108,3. Un 20% de >65 años viven solos. Son los mayores quienes mantienen el 27% de los hogares. La ciudadanía de la familia favorece las virtudes sociales. El envejecimiento se retrasa por la restricción calórica, el ejercicio físico y el cognitivo.

## CHEQUEO A LA SALUD

EV al nacer 82,1, Salud percibida % negativo 24,7; % fumadores 23,9, Prevalencia Sobrepeso 36,6,%; mamografías en mujeres 77; Médicos AE 1,000 h 1,8; AP 0,76; Estancia media ajustada 5,89; % Cirugía ambulatoria 43,9, Nosocomiales/1000 altas 0,82; % reingresos 7,3; Gasto público por paciente 1,382 €; % satisfacción en AP 87,5; % en AE 83,4%, Tasa de Natalidad 10,73/1,000, Edad media de maternidad 31,5 años). En Europa sucede una pirámide invertida o «*Invierno demográfico*» pues el índice sintético de fecundidad no llega al remplazo generacional. Niños de bajo peso al nacer NBPN 6,2%, Tasa de Natalidad en adolescentes TNA 9,08 (11,264 nacidos de chicas de 15 a 19 años, TNA 7,5, abortos 4,9, Tasa combinada 12,4), Prevalencia de anticonceptivos 81%, Mortalidad materna. 6/100,000. Tasa de Dependencia 45% Mortalidad Enf. Corazón. 53,8/100,000. En el Atlas de Mortalidad en España figura que la mortalidad cerebrovascular (120,000 casos año, 40,000 muertes) es la primera causa en la mujer 14,9% y la 2ª en el varón 9,4%; la patología isquémica la 1ª en el varón 11,5% y la 2ª en la mujer, la 3ª en el varón el cáncer bronco-pulmonar incidencia % 16,9, mortalidad 27,4 unos 18,000 fallecen cada año, cáncer de colon 15% unos 30,000 mortalidad 13,7 sobreviven >5 años el 54%, Cáncer de mama se registran unos 22,000 al año, Prostata 21,7, mortalidad 8,65. La Incidencia Cáncer de Mama 19,5/100,000, mortalidad 15,5. Suicidios 3,2/100,000. Casos de Tuberculosis 14/100,000. Muertes por accidentes de tráfico 1,128 (2013). Hay que mejorar en sedentarismo 41,3%, exceso de peso un 50%, obesidad 17%, consumo alcohol adultos 38%, fumadores 24%, depresión o ansiedad 14,6%. La vacunación DTP y Polio niños 96%, Sarampion 97%, HepB 80%, Antigripal >65 años es baja 57,7% (2011-12) fue 65,7% 2 años antes, y de sanitarios 24,7%. La EV 85,5a M y 79 V. Expectativa con incapacidad 12,4 V y 17,1 M.

El GASTO en SALUD es 52,719.963,765€ (2014) de 1,132 €/ habitante. En el P. Vasco 1,537, los que mas recorte hicieron Andalucía -15,3% (978€/h, Cataluña -10,7%, 1,087€ En grandes cifras el *sector publico* 7%

del PIB representa el 73,68% del gasto total, con 13,000 Centros de Salud y A.P. Hospitales públicos 337 y 106,000 camas 4,1/1000, hospitalizaciones 4,1 M y 120,000 médicos. *Privados* Hospitales. 465 con 55,000 camas y 234,000 profesionales, pacientes privados 6,9 M ahorran 1,174€/año. Médicos 3,2/1,000, Acceso a Medicamentos 95%. Gasto/per capita 1,420€. Gasto privado 26,4%. Se han incrementado las vistas de urgencias en los últimos 10 años por personas de 65 a 74 años 17,5 H y 20,3 M y en los >75 de 21,3 H 20,3 M y las Hospitalizaciones 65-74a 13,7H 10,7 M y más de 75 años 21,8 H y 11,3 M. así como el mayor consumo de medicamentos por HTA, dolor y Reumatismos. El seguro privado con mas penetración en Madrid el 36%; Cataluña 33%, P. Vasco 29%, Andalucía 18%. Es importante la colaboración publico-privada en el Sistema de salud. El *Barometro de Sanidad Privada en España 2013* (IDIS Instituto de Desarrollo e Integración de la Sanidad), se muestra un excelente estado de salud, en cuanto a la confianza seguridad, rapidez y agilidad de la información recibida con *metodo Delphi*, y tendencias de mejorar la gestión pues suponen 6,9 M de asegurados privados, con ahorro por paciente/año de 1,174€. «Nada es de nadie, pues todo es de todos» (J. E. Pacheco). El *modelo Alcira* se basa 1) en la colaboración publico-privada, 2) modelo capitulo de financiación, 3) integración asistencial (domicilio-AP: red social primaria-Hospital), según WISH (*World Innovation Summit for Health*), lo considera Sanidad responsable.

El COSTE de NO CALIDAD de fenómenos negativos que afectan a la asistencia como lo son las infecciones nosocomiales /año en Europa que se estiman en 4,1 M, de 1 a pacientes de cada 20 ingresados en Hospitales, con unas 27,000 muertes y un coste adicional entre 700 a 14,000€, con incremento de estancias, de 5 a 40 días. En España 7,6% (Epine). Indicadores: Obesidad 13,1% de la población, adultos fumadores 33,4%, fumadores diarios. 28,1%, Consumo de alcohol 11,2 litros/persona año, abstemios, el 31,3% V 55,9% M, menor consumo desde los 90 en un 16%, sedentarios 47%.

EDUCACIÓN. España invierte en Educación Primaria(2011) 4,578€ por alumno, en Secundaria. 6,508, Bachillerato 9,354, ciclo superior 7,939, cifras que se han ido incrementando a pesar de que el abandono escolar es del 28,8% (UE 14,5%). El 70% utilizan la Enseñanza pública. Un alumno pasa 6 años en E. Primaria, 4 en secundaria. 2 en Bachillerato. A pesar de haber duplicado el gasto educativo del 2000 al 2009, superior en un 21% de la media OCDE hay un 26% de abandono escolar el doble que en la UE, y el 37% de los de 15 años han repetido alguna vez.

Se adelanta la elección entre los itinerarios profesionales al 3º de ESO, y al final de 4º con titularidad «*académica*» y acceso al bachillerato y la «*profesional*» a la Formación Profesional de grado medio. Los alumnos pasaran pruebas nacionales para obtener títulos de Graduado y Bachiller. Se dificulta el pasar de curso a los que suspendan matemáticas y lengua. La «F.P. Básica» se dirige a alumnos con fracaso escolar, duración de 2 años, los que superen adquieren título de graduado en ESO y acceso a F.P. de grado medio. Se implanta antes en primaria

La Ley de Reforma universitaria 1983, (la masificación multiplica por 9 los alumnos en las 2 décadas previas) y en 1990 la Ley de Ordenación Gral. del Sistema Educativo.

En cuanto a los *valores*, proponía Fichte en el «*Discurso a la nación alemana*» educar en pura ética, las revoluciones liberales insistían más en los derechos que en deberes. Hay que fomentar la cultura de la disciplina, del esfuerzo, y la autoridad del Profesor.

De las 6 Leyes de la Democracia 5 se hicieron con los socialistas, la 6ª no entró en vigor, el fracaso de la LOGSE lo refrenda el Informe PISA señala 12 puntos por debajo de la media en lectura, 13 en matemáticas y 14 en ciencias Mejor en La Rioja y Castilla-Leon 3,3%, peor Canarias 0,2, Andalucía y Baleares 0,5%. En el PISA para adultos (2011-2012) en Matemáticas los españoles 246 puntos, el último lugar de los 23 países (Japón el 1º 288) y comprensión lectura penúltimo 252 puntos. (Japón nº 1, 296). La educación fomenta el *capital humano*, elemento clave para la producción. El coste medio de una carrera universitaria es de 147,000€ y paga el alumno unos 14,000€, el Estado financia más del 80% del coste que viene a ser por alumno unos 30,000€. En las Universidades. Españolas estudian 1,5 M, 824,740 de grado, 644,900 de I y II ciclo, 113,000 de masters. Los títulos de Grado con >300 créditos ECTS se pueden adscribir al nivel 3 (master). Se han incrementado las Becas un 25,5% (250 M más). Se pretende formar profesionales, autóctonos con sentido crítico y ético (*lo que se debe y no se debe hacer*), con responsabilidad. El EEES (Bolonia) se adaptan las Facultades de Medicina, 40 son excesivas, falta profesorado clínico, no hay homogeneidad, y falta conexión entre Universidad y Admon. sanitaria. En 3 años han emigrado 7,378 médicos.

Ante una crisis económica y de valores, hay que considerar lo que ya expresó Platón «*no sale de la riqueza (valores instrumentales) la virtud (valores intrínsecos) para los hombres, sino de la virtud las riquezas y todos los otros bienes tanto los privados como los públicos*». Ante la

realidad sanitaria-social procede un plan estratégico profesional, con un *compromiso de Gestión* (FACME) de atención integral, eficiencia, cultura de la evaluación, formación de pre-postgrado, de gestión social y con la preparación técnica y humana de su vocación (*daimon*) para actuar (Jean Bernand) «según *el alma de la Medicina y poniendo conciencia en la ciencia*».

## BIBLIOGRAFÍA

- ANGUS MADDISON, La Economía mundial 1820-1922 Análisis y Estadísticas OCDE 1997.
- ARAHUETES, A., STEINBERG, F. El índice Elcano de Oportunidades y riesgos estratégicos para la economía española. Una perspectiva comparada Brasil, Alemania, EEUU y Marruecos. R. I. Elcano 2009.
- ARTELLS, J. Desarrollo y sostenibilidad del Sistema de Salud descentralizado. Fd. Salud, Barna 2005.
- BERKMAN, Lisa F, KAWACHI I Social Epidemiology, Oxford Un. Press N. York 2,000.
- CARDELLAC, F. la responsabilidad progresiva del personal en formación. FEM 16(3) S49-53, 2013.
- CARITAS Española VIII Informe del Observatorio de la Realidad social; 2013.
- CASTRODEZA, J.J. Relaciones Universidad-Sma sanitario FEM,16(3) S17-19, 2013.
- CASTRO, M. J. y FACAL, T. 1996. «La pobreza y la protección social» en ALEMÁN, C., 1996. *Administración social. Servicios sociales de bienestar social*, Madrid; Siglo XXI 543-560: Centro Reina SOFÍA Adolescencia y juventud «Crisis y Contrato social. Los jóvenes en la sociedad del futuro», Encuesta presentada en FAD 2014 CONTRERAS F. J. Liberalismo, catolicismo, ley natural Ed. Encuentro 2013.
- CORTINA A. PEREIRA G. (Ed) Pobreza y libertad. Erradicación de la pobreza, enfoque A Sen. Tecnos 2009.
- DEL REY CALERO, J. et al. Fundamentos de Epidemiología para profesionales sanitarios. Areces.2007 La Salud de Los Españoles .I. E Madrid 2010-Enseñanza M. Prev y S.P .Ortiz Vazquez 20 años FM UAM 1989.
- DONATI, Pierpaolo. La familia como raíz de la sociedad, BAC 2013.
- IDIS, Barometro de la Sanidad Privada en España 2012.
- IDIS, Flexibilidad estratégica del sector privado ante la transformación e la sanidad pública. Analisis de escenarios de futuro 2013-2018.
- FERNÁNDEZ, A.I., et al Aplicación del APG a un Servicio de Urgencias Hospitalarias M Prev. 2008; XIV(3): 9-16.
- FICHTE, J.G. Discurso a la nación alemana. Orbis Barcelona 1984.
- GRACIA, Diego «Construyendo valores». Logos Triacastela .2013 La espiritualidad en Medicina Actas Ps 40-2.2012.
- GONZALEZ, J. J., REQUENA, M., Tres décadas de cambio Social Alianza Ed. 2007
- INE, *Desigualdad y pobreza en España*, Madrid. INE(2003): Encuesta de población activa. T anuales 2008.

- JUDT, Tony Algo va mal. Madrid Taurus. 2010.
- LEGIDO, Q. H., OTERO L. et al. Will austerity cuts dismantle the Spanish care System BM J 6 03 2013.
- LEFEBRE M, PESTIAU P., L'Etat Providence en Europe Performance et dumping social Ed Rue d'Ulm 2012.
- LOPEZ BERNAL, A., The effect of the late financial crisis on the Suicide in Spain Eur J of PHe 25 06 2013.
- MATEOS O. PEREZ G., ¿Hemos vivido por encima de nuestras posibilidades? en Desigualdad y Derechos sociales. Fund FOESSA Caritas española Madrid 2013.
- NOVALES A. La lucha contra la pobreza como objetivo de política económica UnCompl 2012-13.
- ORTEGA A., PASCUAL-RAMSAY ¿Qué nos ha pasado? El fallo de un país Ed Galaxia Gute Bna 2012.
- PIGOU A. C. The Economics of welfare. New Brunswick. Transaction Publishers. 2009.
- ROBBINS L., An Essay on the nature and significance of Economic Science . London Mc Millan 1945.
- RODRÍGUEZ SENDIN, J. J. al .Futuro del ejercicio profesional en AP. Cong N. Méd Titul. Alicante 1991.
- RODRÍGUEZ-VIGIL J.L. Integración o desmoronamiento. Crisis y alternativas del SS Español. Thomson-Civitas. Pamplona 2008.
- SAMUELSON. R, J., «The big danger in Europe» The Washington Post. 8 aug 2011.
- SANDEL M. J., Justicia ¿hacemos lo que debemos? Debate Barcelona 2011.
- SEN Amartya. «Desarrollo y crisis global» Ed. Complutense 2011.
- SERRANO SANZ J. M. De la crisis económica en España. y sus remedios. Prensa Univ. de Zaragoza 2011.
- SONNENFELD, Alfred., El nuevo liderazgo ético. La responsabilidad de ser libres. Ed. Fragua 2013.
- TORRERO MAÑAS, España en el laberinto del euro. Marcial Pons 2013.
- ZAMAGNI S. Por una Economía del Bien común. Ed. Ciudad Nueva 2012.

## INTERVENCIONES

### **Prof. Alonso Fernández**

Mi felicitación al Prof. Rey Calero por su comunicación completísima en la que han estado presentes también diversos datos sobre los efectos de la crisis colectiva en relación con la salud mental. El dato más perturbador para la salud mental englobado en este género de situaciones colectivas es el desempleo, estado que suele ser vivido como una situación de duelo, casi lo mismo que el fallecimiento de un familiar.

El desempleo primario juvenil no solo comparte con el de otras edades el crecimiento de la incidencia de adicciones, ansiedad, trastorno depresivo y actos suicidas, sino que distorsiona el proceso de maduración de la personalidad.

De todos modos, la perturbación de la salud mental no es tan profunda ni tan extensa en las crisis como lo sería registrada en forma individual o familiar, a causa de mitigarla el apoyo comunitario recíproco en forma de un sentimiento de solidaridad.

Con todo, la crisis socioeconómica colectiva constituye un grave atentado contra la salud mental comunitaria, sobre todo en el sentido del trastorno depresivo, por lo que constituye un momento muy adecuado para intensificar y propagar la estrategia preventiva del trastorno depresivo.

Es conveniente recordar que esta estrategia engloba actividades colectivas de tipo pedagógico, laboral y sanitario, y un plan de vida individual adecuado, todo lo cual aleja el riesgo del trastorno depresivo en una proporción del 50%.

Yo creo que ha llegado el momento de que la medicina preventiva propague esta actividad o al menos trate de informar a la sociedad sobre ella.

### **Prof. Piédrola Angulo**

Quiero en primer lugar felicitar al Dr. Rey Calero por la espléndida y completísima exposición que nos ha hecho de los múltiples problemas económicos y sociales de la crisis actual que vive la sociedad mundial, y su clara repercusión en los aspectos sanitarios de todo tipo, que son muchos y muy importantes.

Me permito solicitarle su opinión sobre un tema que en la última parte de su exposición ha mencionado, sobre la solución de algunos de los problemas de la salud de la población. Ha citado la necesidad de una gestión sanitaria eficaz. ¿Cree que la eficacia estaría en manos de los políticos gestores, que en muchos casos desconocen la solución de los mismos, o en manos de sanitarios como los especialistas en Salud Pública?

Repito mi felicitación por la importancia y vigencia del tema de la crisis económica y de valores, que hoy ha tratado.

## CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

### Al Prof. Alonso Fernández

Muchas gracias **Prof. Alonso** por sus acertados comentarios. Como indica el Desempleo desequilibra en muchos casos la Higiene Mental, lo que explica los cuadros de angustia y depresión, el incremento del consumo de benzodiacepinas en mas de un 15%, de las consultas de AP y Psiquiátricas, y los suicidios en un 11%. El 26% de Parados unos 5,8 M, hace que los afiliados a la SS hayan bajado a 16,1 M, con lo que se han perdido mas de 3,2 M de cotizantes. Las prestaciones por desempleo después de los reajustes han sido de 29,805 M€ un 6% menos que en 2012. El desempleo juvenil es de un 55%, grave problema, unos 300,000 jóvenes han emigrado, el 30 % con estudios superiores. La familia ha sido la gran estabilizadora, el 88% confía en ella, incluso asume gastos de atención domiciliaria, (las camas de larga estancia deben ser 6,000/M h en España son 5,000/M de h). Los jóvenes emancipados regresan al hogar e incluso familias se sostienen con la pensión de los abuelos , los mayores asumen el sustento, los jóvenes el cuidado. La clave no es solo económica, «Los individuos se crean los unos a los otros en lo físico y en lo moral» (Engels), la crisis es también ética, espiritual y humana . Muchas Gracias.

### Al Prof. Piédrola Angulo

El **Prof. Piédrola** comenta como indicaba la nueva Salud pública supone *pasar de la Administración a la Gestión*, lo que requiere un *análisis* de la realidad sanitaria-social, *planificación, intervención* con prioridades y *evaluación*. Para ello hace falta expertos pues los errores o dilaciones se pagan y actuar con eficiencia, sobre todo en tiempos de crisis en que *hay que hacer mas con menos*, pues hemos superado la recesión pero no la crisis. Al reducir el presupuesto de las CCAA a Sanidad 3,330 M €, la mayoría en Cataluña 12,4% y en Andalucía el 15,3% ,el gasto sanitario habitante es en ésta de 978,el mas bajo, la media es de 1,132€. Como sabe bien tienen una tasa de Paro del 36,3%, con Riesgo de Pobreza del 33%. Por los recortes en Sanidad se han enviado al paro 7,500 profesionales sanitarios, y las listas de espera suben a mas de 50,000. Habría que aprovechar la crisis para eliminar costes de no calidad, tantas empre-

sas inútiles, excesivos funcionarios y asesores , discutibles subvenciones para conseguir eficacia, eficiencia, competitividad , y ganar cuotas de mercado que faciliten el empleo. Debemos tener un sentido crítico de los hechos, lo que hay que hacer (Gewissen) y el coraje para hacerlo, con un plan estratégico de prioridades y Gestión profesionalizada. Muchas Gracias.



# **LAS ALGAS MICROSCOPICAS COMO PATOGENOS HUMANOS**

## ***THE MICROSCOPIC ALGAE AS HUMAN PATHOGENS***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL CASAL ROMAN

Académico Correspondiente

### **Resumen**

Algunas algas microscópicas pueden causar diferentes enfermedades infecciosas en humanos, incluyendo cutáneas, osteoarticulares, y diseminadas. Estas afecciones emergentes poco conocidas son mas graves en pacientes inmunodeprimidos.

El diagnóstico microbiológico confirmatorio hay que hacerlo diferencial con los hongos levaduriformes con los que pueden confundirse.

En el tratamiento se han usado antifungicos y cirugia, siendo el fracaso terapéutico bastante frecuente.

Dado el aumento de la inmunosupresión en la medicina actual y las nuevas posibilidades de diagnostico microbiológico, lo lógico es que estas afecciones tiendan a aumentar, por lo que todo medico debería conocerlas.

### **Abstract**

Some microscopic algae can cause different infectious diseases in humans, including skin, bone, and disseminated. These little-known emerging disease are more severe in immunocompromised patients. The confirmatory microbiological diagnosis must be done differential with yeast-like fungi that can be confused. Anti-fungal drugs and surgery, being quite frequent treatment failure have been used in the treatment. Given the increase of immunosuppression in the current medicine and new possibilities of microbiological diagnostics, it is logical that these diseases tend to increase, by which all physician should know them.

## INTRODUCCIÓN

Las algas microscópicas, aclorofílicas del género *Prototheca* están presentes en el medio ambiente natural como contaminantes de diversos sustratos y en ganado bovino en mastitis. A lo largo de los años han sido aisladas en el hombre de la piel, sangre, o heces y han sido interpretadas como contaminantes. Su papel como agentes patógenos en enfermedades humanas es poco conocido. En la actualidad se tiende a considerarlas como un patógeno oportunista emergente que ocasionaría la *Protothecosis* como rara enfermedad infecciosa humana.

Si bien en 1930 ya habían sido halladas (*P. portoricensis*) en unas heces de dos enfermos con Sprue por Ashford, B. K. y cols, la primera descripción de una afectación humana atribuida a *Prototheca* (*P. segbwema*) fue hecha por Davies en 1964 en una lesión cutánea. A partir de aquí y hasta la actualidad se han venido sucediendo una serie de escasos aislamientos en el hombre en distintos cuadros clínicos y distintos países. Hasta el año 2010 se habían publicado, unos 120 casos. El 65 % cutáneos, el 20 % generalizados y el 15 % de bursitis del olecranon. Poco a poco se va describiendo una patología cada vez más variada. Del año 2011 al 2013 se han publicado unos 25 casos.

## EPIDEMIOLOGIA Y PATOGENESIS

Las algas *Protothecas* son ubicuas en todo el mundo y han sido aisladas del medio ambiente, animales y alimentos. Así de diferentes tipos de aguas como arroyos, estanques, lagos, aguas residuales, pantanos, agua salada, tierra, árboles, hierbas, animales como vacas, ciervos, perros, gatos, excrementos, establos de animales, y alimentos como la leche, mantequilla, plátanos y pieles de patatas. En España la primera publicación que conocemos es de 1971. La cloración del agua no es uniformemente eficaz en la eliminación de las *Protothecas* teniendo cada especie una sensibilidad diferente para sobrevivir en el medio ambiente. En el hombre se han aislado de muy diversas localizaciones y sobre todo de piel, uñas, heces y sangre.

La *Protothecosis* ha sido descrita en todos los continentes Europa, Asia, África, América y Oceanía excepto la Antártida. En España la primera descripción que conocemos es de 1983.

La mayoría de pacientes con *Protothecosis* tiene más de 30 años o son ancianos, pero también han sido descritos casos en recién nacidos y

niños. La edad y sexo no parecen jugar un papel decisivo. Puede ser de origen exógeno o endógeno y usualmente no transmisible.

Las algas *Protothecas* son organismos unicelulares esféricos con tamaño que oscilan entre 3 y 30 micras. Su ciclo de vida consiste en la reproducción asexual y tabicación interna con la formación de un esporangio, con 2-20 células hijas o endosporas. La ruptura de la célula madre libera organismos infecciosos. Estas *protothecas* no poseen la glucosamina componente específico de la pared celular fúngica, ni tienen ácido murámico, componente específico de la pared bacteriana. A diferencia de otras algas como *Chlorella*, no posee cloroplastos.

De todas las especies descritas, *P. zopfii* (1894) *P. wickerhamii* (1959), *P. blascheae* (2006) y *P. cutis* (2009) se han asociado con la enfermedad humana. Estas especies difieren entre sí en el tamaño y el número y forma de las autosporas.

En el hombre la localización más frecuente de aislamiento es la piel de brazos y piernas y cara. Puede transmitirse por el suelo contaminado o el agua, por la inoculación traumática con las algas en tejidos subcutáneos, o por picaduras de insecto. La infección puede ocurrir por la penetración del agente por herida de la piel en contacto con el agua contaminada. Los agricultores, trabajadores de arrozales, los pescadores y trabajadores de los acuarios tienen riesgo de ser contagiados.

*Protothecosis* endógenas ocurren en pacientes con factores de riesgo, como diabetes, uso de esteroides inyectados, orales o tópicos, uso de infliximab, trastornos hematológicos o tumores. También en casos de enfermedades tratadas con esteroides, como artritis reumatoide, lupus eritematoso, miastenia o linfomas. Los casos adquiridos en hospital suelen estar en relación con la ortopedia y cirugía.

Las Infecciones cutáneas, bursitis de olécranon y localizadas se dan más comúnmente en pacientes inmunocompetentes, mientras que los casos difusos y con afectaciones viscerales se dan principalmente en los pacientes inmunocomprometidos con defectos en la inmunidad mediada por células. La inmunosupresión local o sistémica aparece como factor de riesgo en la mitad de los casos de *Protothecosis*. *Prototheca* presenta baja virulencia en pacientes hospitalizados con sistema inmunológico normal siendo la afectación leve y localizada.

Los defectos cualitativos o cuantitativos en la función de los neutrófilos parece jugar un papel importante en defensa del huésped contra especies de *Prototheca*. Los neutrófilos normalmente ingieren y matan a *P. wickerhamii* 60 minutos después de la ingestión. Para una muerte

óptima se requiere la presencia de inmunoglobulina específica G y opsoninas termoestables. Los individuos con neutrófilos incapaces de matar a *P. wickerhamii* pueden padecer Protothecosis. En contraste, para los pacientes con cáncer, la neutropenia no parecen ser un factor de riesgo importante. Hay relativamente pocos casos de Protothecosis en pacientes con SIDA lo que sugiere que un tipo de inmunodeficiencia diferente a la que causa el SIDA contribuye a la susceptibilidad a Protothecosis. Así se han descrito a las Protothecas raramente como patógenos en casos de cancer y en SIDA (a pesar de los CD4 bajos), lo que implica poder patógeno bajo en estos pacientes.

La patogenicidad y virulencia de las Protothecas son moderadas, y se consideran raros patógenos oportunistas humanos. Las Protothecosis humanas tienen una mortalidad de solo el 2% ,mucho menor que la del 20 % en casos de candidemias. Entre los pacientes diseminados, mas del 50 % se curaron tras su tratamiento. *P. wickerhamii* muestra baja virulencia en animal de experimentacion. Por el contrario *P. zopfii* es letal en ratones inmunosuprimidos.

## CLÍNICA

La Protothecosis puede ser local o diseminada y aguda o crónica, siendo la última la más común. El periodo de incubacion de las Protothecosis varia de 10 días a 4 meses. Las formas clínicas más frecuentes son tres: cutáneas, bursitis del olécranon y diseminada o sistémica. Al menos la mitad de los casos de Protothecosis son cutaneos y la mayoría ocurre en pacientes con terapia inmunosupresora. Los casos que presentan bursitis del olécranon suelen ser no inmunocomprometidos. Las formas diseminadas ocurren en individuos severamente inmunodeprimidos.

Se han descrito también otras formas clínicas menos frecuentes, como Protothecosis meníngea, ganglionares, oculares, otorrinolaringológicas nasofaríngeas granulomatosas u otitis, del tracto urinario, colpitis o vaginitis, intestinales, de vías respiratorias y pulmón, endocarditis, ungueales y onicomicosis.

La forma crónica de Protothecosis puede durar unos 5 años. Las infecciones agudas ocurren generalmente en pacientes intensamente inmunodeprimidos.

Normalmente la forma cutánea es una enfermedad que afecta a la epidermis dando una lesión atrófica con bordes delimitados que se ex-

tiende en superficie y que a veces es papilar y ulcerada. Puede invadir la dermis, tejido subcutáneo y a veces los nódulos linfáticos regionales.

Coinciden con traumas y defectos en la piel y mucosas como heridas postoperatorias. Las manifestaciones clínicas se desarrollan lentamente. La presentación clínica más común son lesiones vesículo ampollas y lesión ulcerosa purulenta que forman costras. Pueden presentar otras formas, como vesículas, úlceras, placas eritematosas, nódulos, piodermatitis, pústulas, pápulas, y lesiones herpetiformes, hipopigmentadas, verrucosas o atróficas. Las manifestaciones de la infección postoperatoria incluyen sinovitis, tenosinovitis y lesiones nodulares.

Las Protothecas penetran en la piel tras daño postraumático y las lesiones cutáneas se ubican principalmente en las áreas expuestas, tales como las extremidades y la cara, permaneciendo generalmente localizadas. Los pacientes inmunodeprimidos, especialmente aquellos con inmunodeficiencia celular, muestran tendencia hacia la difusión.

La bursitis olecraneana es una enfermedad crónica de la bursa, supurativa y sangrante sin afectación ósea, con exudado fibrinoso en superficie. Puede afectar la piel y tejido subcutáneo de las bolsas. Son generalmente precedidas por lesiones del codo y trauma repetido. Los signos y síntomas aparecen gradualmente varias semanas tras el trauma e incluyen leve induración de la bursa acompañada de eritema, líquido serosanguinolento y sensibilidad.

La Protothecosis diseminada suele ocurrir en individuos inmunodeprimidos por SIDA, en tratamiento por cáncer, o trasplantados de órganos sólidos. Los órganos más comunmente afectados son la piel, tejido subcutáneo, intestino, y peritoneo. La especie más aislada suele ser *P. wickerhamii*.

El primer caso de protothecosis diseminada fue descrito por Klintworth en 1968. El paciente era diabético y tenía metástasis de cáncer de mama. La *P. wickerhamii* se aisló de lesiones ulceradas papulopustulosas en la pierna. El paciente murió del cáncer. El primer caso de infección multiorgánica sistémica por *Prototheca* fue descrito por Cox en 1974. El paciente era un hombre de 29 años que tenía un defecto en la inmunidad celular. Tenía lesiones múltiples en cavidad peritoneal y ganglios linfáticos. Se han descrito casos relacionados con el catéter venoso central y peritonitis en diálisis ambulatoria peritoneal. La *Prototheca* se aísla de la sangre en un 50% de los casos diseminados.

## DIAGNÓSTICO

La Protothecosis no siempre se sospecha clínicamente, y no es raro que los pacientes puedan ser sometidos a diferentes tratamientos largos periodos de tiempo sin curación.

El diagnóstico de Prototheca por la histopatología puede ser difícil. El examen microscópico de tejidos permite ver los esporangios esféricos que contienen múltiples endosporas intracelulares características. Prototheca se ve como una gran célula esferoide, ovoide o elíptica con una pared prominente y tecas que contienen varias autosporas de paredes gruesas. Prototheca no se tiñe bien con hematoxilina-eosina y sí con tinción de hongos Gridley, la de Grocott modificación de Gomori plata, la metenamina o PAS.

Los casos en que no se ven endosporas características de Prototheca, se pueden confundir con las forma levaduriformes no esporuladas de *Blastomyces dermatitidis*, *Candidas*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Rhinosporidium seeberi* y las algas verdes. Como diferencias los esporangios de *Coccidioides* son 10 a 100 veces más grandes que los de las Protothecas y las endosporas de *Coccidioides* son más pequeñas. Las algas verdes contienen, gránulos de almidón citoplásmico y abundantes cloroplastos que las Protothecas no poseen.

En los estudios histopatológicos se ven diferentes respuestas del tejido huésped, que van desde una total ausencia de inflamación a necrosis granulomatosa severa. Las Protothecas se localizan en medio de la dermis papilar, o la epidermis. En casos de bursitis del olecranon se ve además de las algas en tejidos, inflamación granulomatosa con células gigantes, epitelioides, linfocitos y células plasmáticas. En los casos de Protothecosis diseminadas se observa abundante eosinofilia y fibrosis en la vesícula, espacios porta hepáticos y duodeno.

Para el Diagnóstico Microbiológico rutinario orientativo se puede usar el cultivo y el examen macroscópico de colonias y microscópico de microorganismos, la temperatura de crecimiento, los medios cromogénicos, el patrón de asimilación de azúcares y alcoholes, la prueba de la ureasa, la sensibilidad a antimicrobianos y los anticuerpos fluorescentes. No obstante el diagnóstico microbiológico confirmativo hay que hacerlo diferencial con los hongos levaduriformes como *Candidas* y *Cryptococos* con los que puede confundirse. Prototheca también puede aislarse conjuntamente con otros patógenos, como *Staphylococcus*. *Enterococos*,

Leuconostoc, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*, *Torulopsis*, *Cryptococcus* y *Herpes virus*.

El aislamiento puede ser complicado por el crecimiento de otros hongos o bacterias en los medios de cultivo usuales, por ello se recomienda un medio selectivo que lleve 5 fluorcitosina como inhibidor en el que crezcan bien las Protothecas. La cicloheximida puede inhibir el crecimiento de Protothecas. La incubación a 30° C durante 72 h es adecuada para la mayoría de las especies Prototheca, normalmente en 48 h aparecen colonias blanquecinas húmedas, semejantes a levaduras. Las Protothecas son aerobias o microaerofílicas. *P. wickerhamii* y *P. zopfii* crecen bien a 37 °C y pueden distinguirse de *P. stagnora*, que crece sólo a 30°C.

Las Protothecas al microscopio se ven levaduriformes redondeadas u ovaladas con endosporas. El número y tamaño de estas están influenciados por medio de cultivo y tiempo de incubación. Las Protothecas de los cultivos pueden ser teñidas con azul de lactophenol o calcoflúor para ver los esporangios característicos denominados mórula. *P. wickerhamii* suele formar mórulas simétricas, mientras que *P. zopfii* produce una segmentación interna más aleatoria. La capsula de *P. stagnora* en tinta china puede confundirse con *Cryptococcus*.

Las colonias de las diferentes Protothecas en medio de Sabouraud agar varían entre blanca opaca, húmeda y cremosa o mucosa. Las Protothecas son variables en tamaño y forma. Las autosporas varían en forma, en número y micras de diámetro.

El método de auxonograma para identificación de las especies de Prototheca, utilizando pruebas de asimilación de hidratos de carbono y alcoholes, tiene el problema de la lentitud necesitando dos semanas para obtener resultados. Actualmente los sistemas usados para hongos levaduriformes como los miniaturizados API 20 y 50, el sistema Vitek y el RapidID Plus, pueden hacer la identificación de las protothecas más usuales *P. stagnora*, *P. wickerhamii* y *P. zopfii* y de las levaduras de manera más rápida en 72 horas. A veces los perfiles de asimilación pueden confundirse con otras levaduras.

Los medios cromogénicos como CHROMagar *Candida* también se han usado. Hay que tener en cuenta que puede haber confusión, dada la creciente incidencia de *C. parapsilosis* en procesos clínicos y la posible aparición de Prototheca, ya que las colonias de *Candida parapsilosis* y Prototheca son parecidas en color y textura después de 48 a 72 h de crecimiento. Además, este medio no permite una total diferenciación entre *P. wickerhamii*, *P. zopfii* y *P. stagnora*.

La técnica de anticuerpos fluorescentes es también útil para la detección a nivel de género *Prototheca* y *Candida* pero no está disponible en todos los laboratorios. Se ha descrito un caso de *Protothecosis* grave con reacción positiva al galactomanano para diagnóstico de *Aspergillosis* por lo que habrá que tenerlo en cuenta si se usa este test.

Otro método sencillo y rápido para diferenciar especies de *Prototheca* y *Cándida* consiste en ver la sensibilidad a diferentes antimicrobianos como la ribostamicina que inhibe el crecimiento de *Prototheca* pero no de *Candida*. *P. zopfii* es resistente, a clotrimazol y *P. wickerhamii* es susceptible. La diferente susceptibilidad a neomicina permite diferenciar *P. wickerhamii* y *P. zopfii* de *P. stagnora*.

También se ha conseguido ya la secuenciación de *P. wickerhamii* y se pueden hacer técnicas genéticas como la PCR o la Espectrometría de masas (Maldi TOF) lo que nos ayuda a confirmar la identificación de manera muy importante.

## TRATAMIENTO

Para la orientación del tratamiento hay que tener en cuenta que para las pruebas de susceptibilidad *in vitro* de *Prototheca* a antimicrobianos no hay guías oficiales y los resultados no siempre se correlacionan totalmente con la evolución clínica. Se han usado pruebas de caldo y agar dilución, de agar disco difusión y Etest, con Agar Sabouraud, Mueller-Hinton caldo y medio RPMI.

*Prototheca* es resistente a 5-flucitosina y griseofulvina y en parte a caspofungina. Se han visto sensibilidades *in vitro* a gentamicina, amikacina y polimixina B. En tetraciclina y la minociclina, se vio una resistencia moderada. *Prototheca* suele ser sensible a la anfotericina B y variable en la susceptibilidad a los azoles, como fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol. *P. zopfii* y *P. wickerhamii* son sensibles al miconazol, mientras que otras especies no. *P. wickerhamii* muestra sensibilidad a miconazol, clotrimazol, anfotericina B y polimixina B.

*P. wickerhamii* y *P. zopfii* son variable en resistencias a fluconazol e itraconazol. Voriconazol muestra actividad en *P. wickerhamii*. Entre voriconazol y fluconazol se vio resistencia cruzada. Se vio *in vitro* actividad sinérgica de anfotericina B y la tetraciclina. Se detectó una Beta-lactamasa en *P. zopfii* capaz de inactivar algunos compuestos betalactámicos.

La susceptibilidad a polienos y azoles se puede explicar por la presencia de ergosterol en *Prototheca* y la sensibilidad de *Prototheca* a polimixina B se relaciona con los componentes de fosfolípidos del organismo.

EL Tratamiento de las Protothecosis no esta totalmente definido y es aun controvertido. Diversos regímenes de tratamiento se han ensayado, pero no ha habido consistencia en las respuestas clínicas. Los tratamientos están basados en estudios in vitro y están hechos con pocos casos. No hay estudios prospectivos amplios comparadores. Se observo la inducción de resistencia secundaria y fracaso clínico durante un período de tres años de tratamiento.

Antimicóticos como fluconazol, ketoconazol, itraconazol, y anfotericina B convencional y liposomal son los fármacos más utilizados. La anfotericina B muestra la mejor actividad contra *Protothecas*. También se ha usado pentamidina, factor de transferencia o compuestos locales como, permanganato potásico, yoduro potásico, verde brillante, sulfato de cobre o violeta de genciana. Hay casos en los que se uso gentamicina sin éxito.

En casos necesarios el tratamiento suele ser medico quirúrgico. El fracaso del tratamiento puede ocurrir.

En los casos cutáneos se han publicado tratamientos con éxito que incluyen excisión total, terapia tópica con ketoconazol, itraconazol, fluconazol y anfotericina B, factor de transferencia, anfotericina B tópica con tetraciclinas sistémicas, anfotericina B, con o sin excision y tetraciclinas orales. Se han descrito fracasos de los tratamientos con tetraciclina, flucitosina, itraconazol, fluconazol y ketoconazol.

Se han descrito diversos casos de éxito en el tratamiento con otros compuestos como emetina, penicilina sistémica o griseofulvina así como tratamientos tópicos con sulfato de cobre, yoduro potásico, ácido pícrico, peróxido, clorhexidina, permanganato de potasio y compuestos de amonio. Algunos pacientes con protothecosis cutánea recibieron la combinación de anfotericina B y la tetraciclina y se curaron. La extirpación de partes de tejido en infecciones superficiales, se realizo a veces con éxito.

Las Infección persistente o más profunda puede requerir tratamiento sistémico además de la extirpación. Se ha usado amikacina con tetraciclina durante semanas, anfotericina B intravenosa y tetraciclina oral. La terapia oral, puede ensayarse con azoles. Así Itraconazol 400 mg/día 6 semanas falló como terapia y fluconazol 200mg/día mejoró la condición del paciente.

El tratamiento de la bursitis del olécranon suele ser la bursectomía, o Instilación local intrabursal de anfotericina B. El uso sistémico de imidazoles no es seguro. El tratamiento de itraconazol debe ser administrado durante al menos 2 meses.

Las Protothecosis sistémicas han sido tratadas con anfotericina B, y retirada de cateter, anfotericina B con doxiciclina oral o fluconazol. En casos de peritonitis como complicación de la diálisis intraperitoneal ambulatoria se uso anfotericina B.

La utilidad de los azoles es discutible y en casos tratados con fluconazol, voriconazol o itraconazol no se consiguió detener el progreso de la enfermedad. La anfotericina B parece ser el tratamiento más eficaz para Protothecosis sistémicas y pacientes graves con enfermedad subyacente o con inmunosupresión. Algunos fallos ocurrieron en pacientes con inmunosupresión e infección grave generalizada. La dosis óptima y la duración de terapia no están totalmente definidas.

La retirada de cuerpos extraños y la exicición del sitio infectado junto a la terapia antifúngica sigue siendo importante en las los casos graves de Protothecosis.

## CONCLUSIONES

Dada la posible confusión con los hongos como *Aspergillus*, *Blasatomyces*, *Candidas*, *Coccidioides*, *Criptococcus*, *Paracoccidioides*, *Pneumocystis*, *Rhinosporidium* en los diagnosticos de rutina y las diferentes implicaciones en el pronostico y tratamiento, tanto los médicos clínicos como los microbiólogos deberán pensar en la existencia de estas algas, para hacer un correcto diagnostico y tratamiento de las Protothecosis humanas.

En los Programas de Facultades de Medicina si aun no existe se debería incluir un apartado en el que se que estudien las Protothecas, para familiarizar al medico con este microorganismo posible patógeno para el hombre.

## BIBLIOGRAFÍA

ASHFORD, B., R. CIFERRI, and L. DALMAU. 1930. A new species of *Prototheca* and a variety of the same isolated from the human intestine. Arch. Protistk. 70:619-638.

- CASAL, M. 1978. Importancia actual de la ficología médica. *Rev. Hig. San. Pub.* 52:1.134.
- CASAL, M. 1979. Contribución al estudio y diagnóstico microbiológico de las algas patógenas para el hombre del género *Prototheca*. Laboratorio, 401.421-29.
- CASAL, M. 1979. La Protothecosis como nuevo cuadro clínico. *Medicina Clínica*, 5: 215–217.
- CASAL, M., and F. SOLIS. 1981. First isolation of *Prototheca* species in Spain. *Mycopathologia* 74:55–56.
- CASAL, M., and J. GUTIERREZ. 1981. Preliminary investigation of the in vitro inhibitory effect of antibiotics on algae of the genus *Prototheca*. *Mycopathologia* 75:45–49.
- CASAL, M., and J. GUTIERREZ. 1983. In vitro activity of ribostamycin against *Prototheca* sp. *Mycopathologia* 83:21–23.
- CASAL, M., and J. GUTIERREZ. 1983. Simple new test for rapid differentiation of *Prototheca wickerhamii* from *Prototheca zopfii*. *J. Clin. Microbiol.* 18:992– 993.
- CASAL, M., J. ZEROLO, U. LINARES, and A. IBARRA. 1983. First human case of possible protothecosis in Spain. *Mycopathologia* 83:19–20.
- CASAL, M., F. SOLIS, and J. GONZALEZ. 1984. Investigation of the beta-lactamase activity of *Prototheca zopfii*. *Ann. Microbiol.* 135B:359–362.
- CASAL, M., and J. GUTIERREZ. 1986. Simple new test for presumptive differentiation between genus *Candida* and genus *Prototheca*. *Mycopathologia* 94:3–5.
- CASAL, M., and J. GUTIERREZ . 1995. Simple new test for rapid differentiation of *Prototheca stagnora* from *P. wickerhamii* and *P. zopfii*. *Mycopathologia* 130:93–94.
- CASAL, M., M. LINARES, F. SOLIS, and F. RODRIGUEZ. 1997. Appearance of colonies of *Prototheca* on CHROMagar *Candida* medium. *Mycopathologia* 137:79–82.
- CHUN TY. Prototheca Algaemia. 2013. A Rare but Fatal Opportunistic Infection among Immunocompromised Individual. *Jap J of Infectious Diseases.* 6. 523-525.
- COX, G., J. WILSON, and P. BROWN. 1974. Protothecosis: a case of disseminated algal infection. *Lancet* ii:379–382.
- DAVIES, R., H. SPENCER, and P. WAKELIN. 1964. A case of human protothecosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 58:448–451.
- GAITANIS G, NOMIKOS K, ZIOGA A, BASSUKAS I. 2012. Multifocal cutaneous protothecosis in a patient with myelodysplastic syndrome. *Hippokratia*; 16(1):95
- KHOURY, J. A. 2004. Fatal case of protothecosis in a hematopoietic stem cell transplant recipient after infliximab treatment for graft-versus-host disease. *Blood* 104:3414–3415.
- KLINTWORTH, G., B. FETTER, and H. NIELSON. 1968. Protothecosis, an algal infection: report of a case in man. *J. Med. Microbiol.* 1:211–216.
- KWON J C, PETER B. WARD, PAUL D. JOHNSON. 2013. Cutaneous protothecosis in a patient with hypogammaglobulinemia. *Medical Mycology.* 20 June.
- LASS-FLÖRL C. and A. MAYR. 2007. Human Protothecosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 20(2):230.
- LINARES, M., F. SOLIS, and M. CASAL. 2005. In vitro activity of voriconazole against *Prototheca wickerhamii*: *J. Clin. Microbiol.* 43:2520–2522.

- MOHD Tap R, SABARATNAM P. 2012. Characterization of *P. wickerhamii* isolated from disseminated algemia of kidney transplant patient. *Mycopathologia*. 173(2-3):173-8.
- NOSANCHUK, J., and R. GREENBERG. 1973. Protothecosis of the olecranon bursa caused by achloric algae. *Am. J. Clin. Pathol.* 59:567-573.
- PHAIR, J., J. WILLIAMS, H. BASSARIS 1981. Phagocytosis and algicidal activity of human polymorphonuclear neutrophils against *Prototheca wickerhamii*. *J. Infect. Dis.* 144:72-77.
- SOLKY AC, LAVER NM, WILLIAMS J, FRAIRE A. 2011. *Prototheca wickerhamii* infection of a corneal graft. *Cornea*. 30(10):1173-5.
- SUDMAN, M. 1974. Protothecosis. A critical review. *Am. J. Clin. Pathol.* 61:10-19.
- TAN, M. M. AW, SENG H. 2013. Pulmonary Protothecosis in a Pediatric Liver Transplant Patient *J Ped Infect Dis.* July 3.
- TORRES, H. A., G. P. BODEY, J. J. TARRAND, and D. P. KONTOYIANNIS. 2003. Protothecosis in patients with cancer: case series and literature review. *Clin. Microbiol. Infect.* 9:786-792.
- ZAK I, JAGIELSKI T., BIELECKI J. 2012. *Prototheca wickerhamii* as a cause of neuroinfection in a child with congenital hydrocephalus. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 74(2):186-9. 2.
- ZHANG Q.Q., LI L., ZHU L.P., Zhao Y., WANG Y.R., ZHU J.H., ZHU M. 2012. Cutaneous protothecosis in patient with diabetes mellitus. *Mycopathologia*. 173(2-3):163-71.

## INTERVENCIONES

### Prof. Rey Calero

Muchas gracias y cordial felicitación Prof. Casal por su excelente Conferencia de Ficología ,de especies patógenas, de estas algas que pierden los protoplastos y la clorofila, como las *Prototheca wickerhamii*, y la *P. zopfii* ,que nos ha ilustrado como patógenos para el hombre y animales. La importancia que tienen estas especies, que habitualmente viven en medio acuoso, utilizan polisacáridos sulfatados en la adhesión e impedir la de otros microorganismos, se pueden confundir con otras especies, de ahí su interés diagnóstico y utilizar tratamientos mas efectivos dado su incremento en cuadros de inmunosupresión y en trasplantados. Muchas gracias.

### Prof. Piédrola Angulo

Los microbiólogos españoles cuando hemos tenido algún problema de posible afectación por algas patógenas, sabemos que el especialista

en este tema es el profesor Casal, que desde hace muchos años nos hizo conocer su importancia y las técnicas para su diagnóstico. La exposición que nos ha hecho hoy de las fisisis humanas no es más que un magnífico resumen sobre sus conocimientos sobre el tema, por lo que no podemos más que felicitarle y felicitarnos nosotros por haberle atendido.

Sólo desearía hacerle una pregunta técnica. ¿Es posible el diagnóstico de estas infecciones por la máquina MALDI-TOF, que desde hace unos años poseemos en nuestros laboratorios? Repito mi felicitación.

### **PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE**

El Dr. Casal es un Académico ejemplar que acude a la llamada de la Academia siempre que ésta lo necesita; aunque se trata de un experto de prestigio internacional en el campo de la tuberculosis, hoy y como ha señalado Rey Calero nos ha mostrado un campo nuevo de conocimiento y ha incidido de forma especial en el terreno del enfermo inmunodeprimido que tiene cada vez más importancia en la medicina moderna.

Casi todos los problemas de los que ha hablado Rey Calero son por si mismos motivo de una reflexión profunda, es también importante señalar y así se desprende de sus palabras que aunque se habla mucho de gasto sanitario en relación al PIB es posible que debiera hablarse más de inversión sanitaria en tanto que la salud por sí misma es un bien económico y el mantenimiento y promoción de la misma se centra mejor desde el concepto de inversión que en el de gasto, sin que ello no deje de significar, como ha dicho nuestro Académico que la gestión de los recursos no siga siendo fundamental.

Se levanta la Sesión, muchas gracias a todos.



### III SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 11 DE FEBRERO DE 2014

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

## **ESTIMULACIÓN TÁCTIL PASIVA COMO VÍA DE RE- CONOCIMIENTO ESPACIAL EN SUJETOS CON DIS- CAPACIDAD VISUAL GRAVE O CEGUERA**

### ***PASSIVE TACTILE STIMULATION AS A WAY OF SPA- TIAL RECOGNITION IN SUBJECTS WITH SEVERE VISUAL IMPAIRMENT OR BLINDNESS***

Por el Prof. TOMÁS ORTIZ ALONSO

#### **Resumen**

La estimulación táctil pasiva regular incrementa la activación de un mayor número de conexiones sinápticas (neuroplasticidad) duraderas en áreas corticales posteriores en sujetos con ceguera. Asumiendo que la falta de estimulación lógicamente conlleva un déficit, consecuencia de la hipofuncionalidad cerebral, en el caso de los sujetos invidentes dicho déficit debería estar más acentuado en el lóbulo occipital responsable de la visión humana. Hemos conseguido, tras un largo período de tiempo de estimulación táctil, activar el lóbulo occipital al mismo tiempo que tener una sensación subjetiva de «qualia» visual, que disminuye cuando se anula funcionalmente lóbulo occipital mediante estimulación magnética transcraneal.

#### **Abstract**

Regular tactile passive stimulation increases the lasting activation of a greater number of synaptic connections (neuroplasticity) in posterior cortical areas in subjects with blindness with duration and permanence of the neuro-

plasticity process. Assuming that the lack of stimulation logically involves a deficit due to the cerebral hypofunctionality; in the case of blind subjects such deficit should be more pronounced in the occipital lobe responsible of human vision. We found, after long period of táctile stimulation, that the occipital lobe was activated while having at the same time a visual «qualia» subjective sensation using transcranial magnetic stimulation occipital lobe inhibition decreases visual response.

## INTRODUCCIÓN

La estimulación táctil regular permite un mayor número de conexiones sinápticas en áreas corticales posteriores en niños con discapacidad visual. Los estudios mediante estimulación táctil demuestran la capacidad que tienen las neuronas del tacto en la plasticidad neuronal, consecuencia de la representación memorística de las neuronas táctiles (1), del alto grado de eficacia del tacto para determinar la posición y morfología de los objetos (2), de la capacidad de asociación de diferentes modalidades de estimulación (3, 4), de la modulación de la información táctil (5), de la capacidad para la orientación y localización de objetos (6,7), la duración y permanencia del proceso de neuroplasticidad (8).

La neuroplasticidad es un proceso mediante el cual las neuronas consiguen aumentar sus conexiones con otras neuronas, y hacerlas estables, como consecuencia de la experiencia, el aprendizaje o la estimulación sensorial/cognitiva. El proceso de plasticidad cerebral ha sido abordado de manera variopinta. Uno de los primeros en intuirlo fue Ramón y Cajal (9) quien hace más de cien años ya sostenía que *«la adquisición de nuevas habilidades requiere muchos años de práctica mental y física. Para entender plenamente este complejo fenómeno se hace necesario admitir, además del refuerzo de vías orgánicas preestablecidas, la formación de vías nuevas por ramificación y crecimiento progresivo de la arborización dendrítica y terminales nerviosas»*. En esta línea de pensamiento Pascual-Leone y cols. (10) consideran que la plasticidad neuronal solamente se puede llevar a cabo a partir del reforzamiento de las conexiones preexistentes. Hebb (11), por otro lado, considera que la plasticidad neuronal se lleva a cabo de forma muy local mediante la experiencia de patrones de estimulación repetitiva a través de las vías somato-sensoriales mientras que otros, como Feldman y Brecht (12), sugieren que la plasticidad neuronal ocurre en muchos sitios del cerebro generando diferentes circuitos con múltiples mecanismos sinápticos como consecuencia de diferentes

normas de aprendizaje. Esto permitiría expandir la plasticidad neuronal desde áreas somato-sensoriales primarias hacia áreas corticales distantes a las anteriores. La eficacia de la estimulación en la inducción de la plasticidad cerebral ha sido demostrada y replicada por varios grupos. Se sabe que la actividad regular y sistemática, así como un ambiente enriquecido y psicológicamente adecuado, estimula tanto las conexiones interneuronales como el desarrollo de nuevas células nerviosas, sobre todo en el hipocampo (13-15), tanto en adolescentes como en adultos (16).

Asumiendo la existencia de la neuroplasticidad cerebral como consecuencia de la estimulación ambiental y asumiendo que la falta de estimulación lógicamente conlleva un déficit, consecuencia de la hipofuncionalidad cerebral, en el caso de los sujetos invidentes dicho déficit debería estar más acentuado en el lóbulo occipital responsable de la visión humana. De hecho se ha comprobado que el córtex visual de ciegos congénitos manifiesta grandes cambios en la sustancia gris así como en la sustancia blanca con reducciones de hasta un 25% comprobándose también reducciones de hasta un 20% en estructuras extraestriadas, incluyendo el lóbulo temporal medial, que por otro lado son estructuras corticales que responden a estímulos no visuales en sujetos invidentes (17,18).

Uno de los motivos por lo que dichas estructuras se mantienen activas aunque con grandes reducciones de sustancia gris y blanca es por la falta de actividad a lo largo del tiempo. En esta línea de trabajo Leporé y cols. (19) han encontrado déficits importantes en la estructura de las cortezas visuales primarias (Area de Brodmann 17) y secundarias (Areas de Brodmann 18 y 19) tanto en ciegos de inicio temprano como tardío, tanto en unos como en otros existe un mayor decremento en ciegos de inicio temprano, con un mayor incremento del metabolismo de la glucosa en paciente ciegos congénitos en estas áreas posteriores visuales (20,21). Al margen de estos hallazgos neurometabólicos y neuromorfológicos, parece claro que las áreas occipito-parietales y occipito-temporales desarrollan una organización neurofuncional similar en sujetos ciegos sin ningún tipo de experiencia visual que en los videntes, reorganizando diferentes vías corticales a estímulos no visuales (22-25).

Las evidencias científicas demuestran la posibilidad de encontrar los sustratos neurobiológicos de los «qualia» visuales en ciegos estimulados mediante diferentes estímulos sensoriales auditivos o táctiles (26). En un estudio que hemos llevado a cabo, encontramos que tras estimular táctil y repetitivamente a lo largo de un largo período de tiempo a sujetos ciegos se ha conseguido activar el lóbulo occipital al mismo tiempo que

tener una sensación subjetiva o «qualia» de visión (27,28). La anulaci3n funcional del l3bullo occipital mediante (transcraneal magnetic stimulation) (TMS) da lugar a una disminuci3n de la respuesta visual (8). Recientemente tambi3n Matteau y cols. (29) han encontrado actividad en 3reas visuales del l3bullo temporal medio mediante percepci3n del movimiento en la lengua en sujetos ciegos y videntes, lo que nos lleva a pensar en la organizaci3n supramodal de este tipo de estructuras posteriores corticales. En esta misma l3nea de trabajo Fujii y cols. (30) demostraron gran conectividad entre 3reas parietales y visuales en sujetos ciegos durante la discriminaci3n t3ctil de Braille. Todo esto ha sido resumido por Lewis y cols.(31) una revisi3n sobre los mecanismos de la *cross-modality* en sujetos ciegos.

Nuestras neuronas se regeneran autom3tica y funcionalmente como consecuencia de estimulaciones ambientales con el fin de conseguir una mejor adaptaci3n funcional al medio ambiente. Este proceso estimular se debe llevar a cabo mediante un enfoque sistem3tico y diario, con una estructura de ejercicios espec3ficamente definida y orientada a los fines propuestos en los que es necesario controlar la frecuencia, intensidad, sistematizaci3n de patrones estimulares sencillos. Hay que ajustar la repetic3n de la estimulaci3n t3ctil para lograr la generaci3n de nuevas conexiones cerebrales entre distintas 3reas corticales y estabilizar procesos que son elementos b3sicos para conseguir un buen aprendizaje y promover el desarrollo cerebral integral. Nuestra hip3tesis en la presente investigaci3n se basa en la plasticidad cerebral de 3reas corticales posteriores, provocada por la estimulaci3n t3ctil repetitiva. Cabe plantearse que la estimulaci3n t3ctil repetitiva pasiva, durante varios meses, conseguir3 generar plasticidad cortical en 3reas occipitales y para-occipitales responsables del reconocimiento viso-espacial en sujetos ciegos.

Tres han sido los hallazgos mas importantes encontrados como consecuencia de la estimulaci3n t3ctil repetitiva pasiva durante largo tiempo:

1.- Qualia visual (27,28,36). Con estimulaci3n t3ctil repetitiva pasiva encontramos que el 40% de participantes ciegos consiguen no s3lo mejorar la correcta interpretaci3n del est3mulo t3ctil pasivo sino que, adem3s, desarrollan sensaciones visuales coherentes con dicha estimulaci3n t3ctil, una especie de «qualia» visual (Figura 1 C). Algunos invidentes (que hab3an tenido experiencias visuales antes de perder la vista) describen de modo espont3neo sensaciones tales como «veo fosfenos», «veo luces sobre fondo negro», «veo puntos luminosos sobre una pantalla oscura», «veo lucecitas», «veo mas luz cuando salgo a la calle», etc.

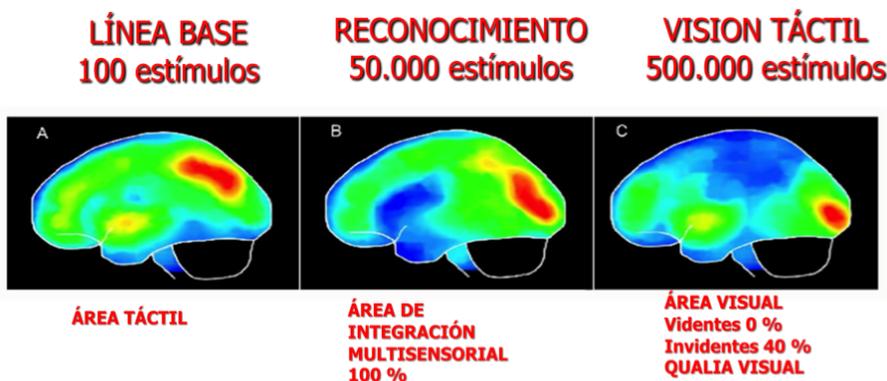


Figura 1.- Evolución de la actividad cerebral en un invidente que desarrolla sensaciones visuales a medida que avanza la estimulación táctil pasiva: Al principio cuando el participante ciego empieza a discriminar los estímulos táctiles se activan áreas somatosensoriales primarias (A). Cuando va reconociendo dichos estímulos táctiles se activan áreas parietales posteriores (B). Por último, cuando el participante tiene sensaciones visuales durante la estimulación táctil se activan áreas occipitales relacionadas con la visión (C) (36).

2.- Anulación funcional del lóbulo occipital (8). A la vista de esta «qualia visual» llevamos a cabo un estudio utilizando la estimulación magnética transcraneal para inhibir temporalmente la actividad del lóbulo occipital, cuando momentáneamente se desactiva el funcionamiento del córtex occipital se observa que disminuye en un 18% el número de respuestas correctas a los estímulos táctiles, al mismo tiempo que se eliminan los «qualia» visuales (Figura 2). Así pues, el córtex visual en este grupo de ciegos con sensaciones visuales juega un rol crucial tanto para la realización de la tarea táctil como para la existencia de los «qualia visuales».

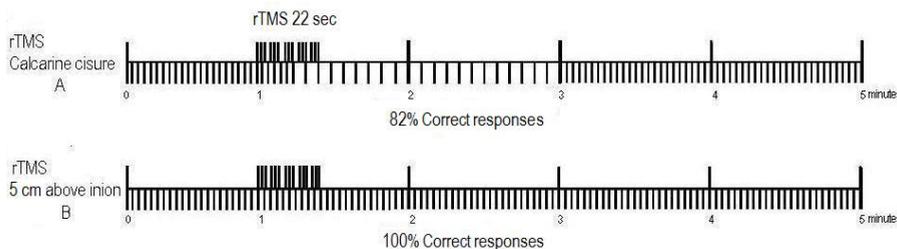


Figura 2. Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) durante 22 segundos con 3 pulsos por segundo (theta bursts) de 40 Hz simultáneamente con la estimulación táctil en la cisura calcarina. El sujeto no responde correctamente al 18% de los estímulos textiles al final de la estimulación magnética transcraneal durante dos minutos se registraron solamente el 82% de las respuestas correctas. B: rTMS durante 22 segundos a 5 cm por encima del inion durante la estimulación táctil, El sujeto responde correctamente al 100% de los estímulos durante dos minutos (8).

3.- Reorganización de áreas corticales después del entrenamiento táctil en niños con TDA (37). Un hallazgo importante ha sido que las áreas de actividad cerebral cambian tras el proceso de estimulación táctil en el grupo trastorno por déficit de atención (TDA inicialmente localiza la actividad en regiones temporales y al final del entrenamiento en áreas frontal inferior derecha y occipitales bilaterales. El aumento de la energía en áreas prefrontales derechas y occipitales bilaterales durante la tarea atencional al final del entrenamiento podría estar asociado con un déficit atencional funcional que exige una mayor actividad compensatoria para poder realizar tareas y que tiene como consecuencia la alteración de la memoria de trabajo y del control inhibitorio. Esto también podría ser explicado por un déficit importante en la red neuronal atencional ventral fronto-temporo-parietal propia del TDA que conlleva un aumento de la actividad en regiones prefrontales de hemisferio derecho durante una tarea atencional, sugiriendo déficits a nivel funcional en el córtex prefrontal. Este hallazgo de aumento de actividad occipital en niños ciegos, cuya hipofunción de dicha área viene determinada por la propia ceguera, podría estar asociada con problemas en la mielinización y podado neuronal en etapas de neurodesarrollo, en las que la maduración cerebral de niños con TDA está muy retrasada principalmente en áreas posteriores derechas

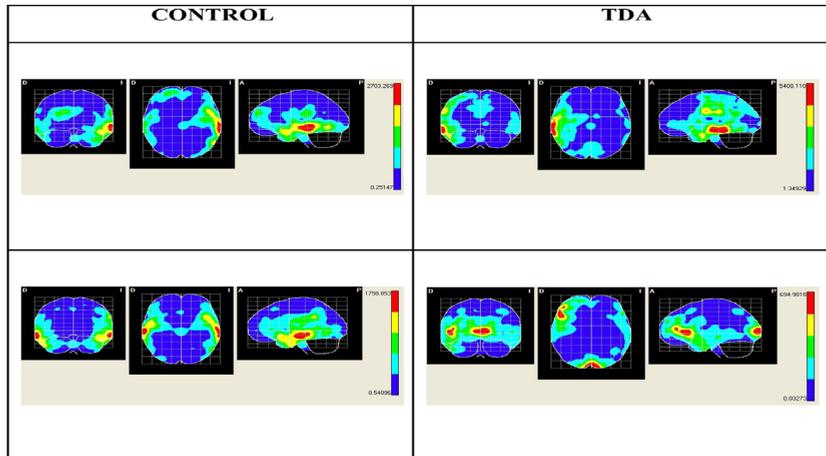


Figura 3: Media de la localización de fuentes mediante LORETA del potencial evocado P300 ambos grupos. En la parte de arriba la línea base y en la parte de abajo después de 6 meses de estimulación táctil pasiva. El color rojo indica la mayor actividad en dicha área cerebral (37).

4.- Duración y permanencia de la neuroplasticidad (8). Estos estudios sugieren una neuroplasticidad estable y permanente en áreas visuales en personas ciegas, generable mediante estimulación táctil pasiva repetitiva a largo plazo. De ahí que quepa plantearse la existencia de circuitos corticales específicos para el procesamiento de la información espacial independientes del input sensorial, y que el córtex occipital tenga preferencia en dicho procesamiento, incluso en invidentes. El posible uso de estos hallazgos en mecanismos sustitutos de la visión en invidentes, así como su neurobiología subyacente, tienen todavía muchas lagunas. No obstante, este tipo de modelos que relacionan actividad cortical y experiencia subjetiva consciente constituyen una excelente oportunidad para estudiar la capacidad cerebral de procesar e interpretar un determinado estímulo en una modalidad sensorial distinta a la de entrada.

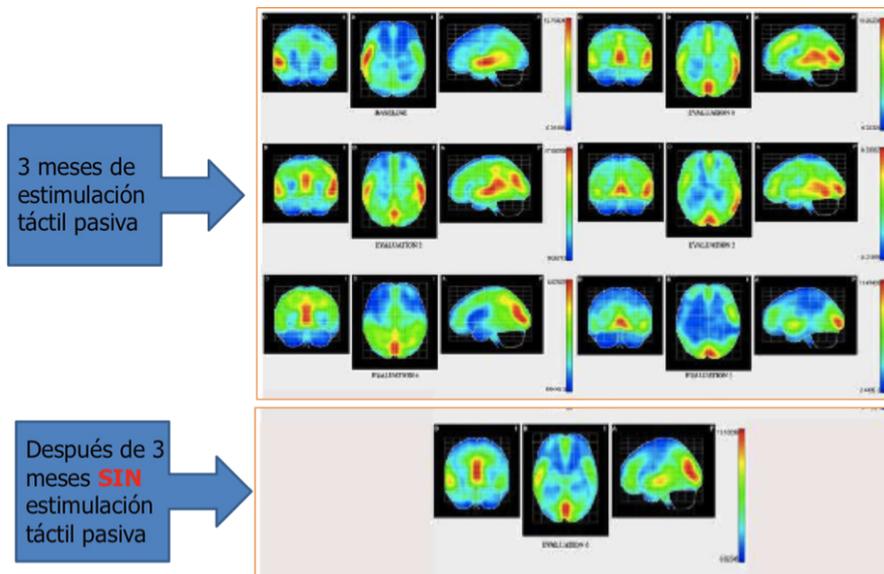


Figura 4 Arriba: Actividad cerebral durante el programa de estimulación táctil: máxima activación en áreas temporo-parietales en el inicio de la estimulación táctil (primera imagen izquierda). Durante la progresión de la estimulación táctil a lo largo de 3 meses la actividad se va proyectando hacia áreas parieto-occipitales (imágenes centrales). Al final de la estimulación táctil la actividad se traslada hacia áreas occipitales (última imagen de la derecha). Abajo: Actividad cerebral al final de 3 meses sin estimulación táctil: Máxima actividad en áreas occipitales (8).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) HARRIS, J.A., MINIUSI, C., HARRIS, I.M. y DIAMOND, M.E., (2002). Transient storage of a tactile memory trace in primary somatosensory cortex. *J Neurosci*; Oct 1; 22(19): 8720-8725.
- (2) WHEAT, H.E., GOODWIN, A.W. y BROWNING, A.S., (1995). Tactile resolution: peripheral neural mechanisms underlying the human capacity to determine positions of objects contacting the fingerpad. *J. Neurosci*; Aug; 15(8): 5582-5595.
- (3) AMEDI, A., STERN, W.M., CAMPRODON, J.A., BERMPHOHL, F., MERABET, L., ROTMAN, S., HEMOND, C., MEIJER, P. Y PASCUAL-LEONE, A., (2007). Shape conveyed by visual-to-auditory sensory substitution activates the lateral occipital complex. *Nat Neurosci*; Jun; 10(6): 687-9.
- (4) SWISHER, J.D., HALKO, M.A., MERABET, L.B., MCMAINS, S.A. Y SOMERS, D.C., (2007). Visual topography of human intraparietal sulcus. *J Neurosci.*; May 16;27(20): 5326-5237.
- (5) HAGGARD, P., CHRISTAKOU, A. Y SERINO, A. (2007). Viewing the body modulates tactile receptive fields. *Exp. Brain Res.*; Jun; 180(1): 187-193.
- (6) VAN ERP JB., (2008). Absolute localization of vibrotactile stimuli on the torso. *Percept Psychophys.* Aug; 70(6): 1016-1023.
- (7) VAN ERP, J.B.F. (2007). *Tactile displays for navigation and orientation: Perception and behaviour.* Leiden, The Netherlands: Mostert & van Onden.
- (8) ORTIZ T., POCH J., SANTOS J.M., MARTÍNEZ A.M., ORTIZ-TERÁN L., REQUENA C., BARCIA J.A., DE ERAUSQUIN G.A., PASCUAL-LEONE A., (2014). Occipital cortex activation by long-term repetitive tactile stimulation is necessary for object recognition in blinds: A case report. *Neurocase*, jun, 20(3): 273-82
- (9) RAMON Y CAJAL, S., (1899). *Textura del Sistema Nervioso del hombre y de los vertebrados.* Gobierno de Aragón. Zaragoza, 1ª edición (edición facsímil).
- (10) PASCUAL-LEONE, A., AMEDI, A., FREGNI, F. Y MERABET, L.B., (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience* 28: 377-401.
- (11) HEBB, D.O., (1949). *Organization of Behavior.* Wiley. Nueva York.
- (12) FELDMAN, D.E. Y BRECHT, M. (2005). Map plasticity in somatosensor y cortex. *Science* 4, 310: 810-815.
- (13) VAN PRAAG, H., CHRISTIE B.R., SEJNOWSKI T.J. Y GAGE F.H., (1999) Running enhances Neurogénesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 9, 96: 13427-13431.
- (14) GREENWOOD, R.S. Y PARENT J.M., (2002). Damage control: the influence of environment on recovery from brain injury. *Neurology* 12; 59(9): 1302-1303.
- (15) GHEUSI, G. Y ROCHEFORT, C., (2002). Neurogenesis in the adult brain. Functional consequences. *Journal of the Society of Biology* 196(1): 67-76.
- (16) MAHNCKE, H.W., CONOR, B.B., APPELMAN, J., AHSANUDDIN, A.N., HARDY, J.L., WORD, R.A., JOYCE, N.M., BONISKE, T., ATKINS, S.M. Y MERZENICH, M., (2006). Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized controlled study. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, 33: 12523-12528.

- (17) NOPPENY, U., (2007). The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neuroscience and Behavioral Review* 31: 1169-1180.
- (18) PTITO, M., SCHNEIDER, F.C., PAULSON, O.B. Y KUPERS, R., (2008). Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Experimental Brain Research* 187: 41-49.
- (19) LEPORÉ, N., VOSS, P., LEPORÉ, F., CHOU, Y., FORTIN, M., GOUGOUX, F., LEE, A., BRUN, C., LASSONDE, M., MADSEN, M., TOGA, A.W. Y THOMPSON, P., (2010). Brain structure changes visualized in early- and late-onset blind subjects. *Neuroimage* 49: 134-140.
- (20) PTITO, M., KUPERS, R., GREY, M. Y CHRISTENSEN, R. (2009). Resting state brain metabolism and functional connectivity of the occipital cortex in congenital blindness: a combined rTMS and PET-FDG study *NeuroImage* (Suppl.): 649. Poster 14th of June, 2009.
- (21) DE VOLDER, A.G., BOL, A., BLIN, J., ROBERT, A., ARNO, P., GRANDIN, C., MICHEL, C. Y VERAART, C. (1997). Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain Research* 50: 235-244.
- (22) CATTANEO, Z., VECCHI, T., CORNOLDI, C., MAMMARELLA, I., BONINO, D., RICCIARDI, E. Y PIETRINI, P., (2008). Imagery and spatial processes in blindness and visual impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Review* 32: 1346-1360.
- (23) PIETRINI, P., PTITO, M. Y KUPERS, R., (2009). Blindness and consciousness: new light from the dark. En: Laureys S. y Tononi, G. (Eds.). *The Neurology of Consciousness*. Academic Press. Amsterdam, 360-374.
- (24) PTITO, M. Y KUPERS, R., (2005). Cross-modal plasticity in early blindness. *Journal of Integrative Neuroscience* 4: 479-488.
- (25) PTITO, M., KUPERS, R., FAUBERT, J. Y GJEDDE, A., (2001). Cortical representation of inward and outward radial motion in man. *NeuroImage* 14: 1409-1415.
- (26) ORPWOOD, R., (2007). Neurobiological mechanisms underlying qualia. *Journal of Integrative Neuroscience* 6: 523-540.
- (27) ORTIZ, T., POCH-BROTO, J., REQUENA, C., SANTOS, J.M., MARTÍNEZ, A., BARCIA-ALBACAR, J.A. (2010). Brain neuroplasticity in occipital areas in blind teenagers. *Revista de Neurología* 50 (Suppl 3): S19-S23.
- (28) ORTIZ, T., POCH, J., SANTOS, J.M., REQUENA, C., MARTÍNEZ, A.M., ORTIZ-TERÁN, L., TURRERO, A., BARCIA, J., NOGALES, R., CALVO, A., MARTÍNEZ, J.M., CÓRDOBA, J.L., PASCUAL-LEONE, A., (2011). Recruitment of occipital cortex during sensory substitution training linked to subjective experience of seeing in people with blindness. *PLoS One* 6(8): e23264.
- (29) MATTEAU, I., KUPERS, R., RICCIARDI, E., PIETRINI, P. Y PTITO, M., (2010). Beyond visual, aural and haptic movement perception: hMT+ is activated by electrotactile motion stimulation of the tongue in sighted and in congenitally blind individuals. *Brain Research Bulletin* 82(5-6): 264-270.
- (30) FUJII, T., TANABE, H.C., KOCHIYAMA, T. Y SADATO, N., (2009). An investigation of cross-modal plasticity of effective connectivity in the blind by dynamic causal modeling of functional MRI data. *Neuroscience Research* 65: 175-186.

- (31) LEWIS, L.B., SAENZ, M. Y FINE, I. Mechanisms of cross-modal plasticity in early blind. (2010). *Journal of Neurophysiology* 104(6): 2995-3008.
- (32) ELДАР, S., BAR-HAIM, Y., (2010). Neural plasticity in response to attention training in anxiety. *Psychol Med. Apr*; 40(4):667-677.
- (33) LUCAN, J.N., FOXE, J.J., GOMEZ-RAMIREZ, M., SATHIAN, K., MOLHOLM, S. (2010). Tactile shape discrimination recruits human lateral occipital complex during early perceptual processing. *Hum Brain Mapp. Nov*; 31(11):1813-1821.
- (34) FOX, M.D. Y RAICHLE, M.E., (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Review of Neurosciences* 8: 700-711.
- (35) FOX M.D., Y GREICIUS, M. (2010). Clinical applications of the resting state functional connectivity. *Frontiers in System Neurosciences* 4: 1-13.
- (36) ORTIZ, T. Y SANTOS, J.M., (2012) Generación de experiencias visuales en ciegos mediante estimulación táctil repetitiva. *Ciencia Cognitiva. 6:1, 9-12. (A).*
- (37) SERRANO, I., HERRERA, B., ROMERO, S., NOGALES, R, POCH, J., QUINTERO, J. Y ORTIZ, T., (2014). Estimulación táctil pasiva y su repercusión clínica y neurofisiológica (P300) en niños ciegos con sintomatología de TDA, *Rev. Neurol, 58(51), 25-30.*

## INTERVENCIONES

### **Prof. Blázquez Fernández**

Me han sorprendido gratamente los hallazgos que ha presentado en su conferencia, los cuales me estimulan para realizar las siguientes preguntas. Es conocido que los estímulos como los luminosos o la oscuridad modifican el número de espinas presentes en las neuronas de la corteza visual en la región occipital. Por ello quisiera conocer si esto se ha estudiado tras la estimulación táctil pasiva o si los cambios que puedan ocurrir se manifiesten en la corteza occipital o en otras regiones cerebrales. Asimismo me pregunto si entre los cambios que puedan expresarse como consecuencia de la estimulación táctil pasiva se encuentran alteraciones del metabolismo cerebral de glucosa, lo cual se puede estudiar en humanos mediante técnicas de PET-TAC o por micro-PET en animales de experimentación.

También me pregunto si con los resultados que han obtenido se ha llegado al techo máximo de este área o por el contrario estos hallazgos son el comienzo de nuevos campos de investigación.

Finalmente quiero felicitarle efusivamente a usted y su equipo por el excelente trabajo realizado.

**Prof. García Sánchez**

Creo que el trabajo que están desarrollando es de una calidad excelente y lo podemos situar en la línea de los procedimientos mas brillantes actualmente en marcha para intentar lograr una visión útil a las personas con ceguera irreversible. La vía táctil es una gran idea, especialmente para los niños que son los que consiguen desarrollar el sentido del tacto para lograr el nivel necesario para la lectura. La idea de aprovechar el tacto además de novedosa permite una aplicación práctica directa. Se trata por tanto de un claro ejemplo de investigación traslacional o aplicada digno de elogio y quiero felicitarlo y animarlo para que continúen en esa línea que probablemente tiene un brillante futuro y unas posibilidades que van mucho mas allá de lo que podamos imaginar.

**Prof. Calatayud**

Mis felicitaciones al Dr. Ortiz por la magnífica conferencia tanto en su contenido como en la didáctica exposición. Quisiera hacerle dos preguntas:

1ª Ha dicho usted, que hacen una estimulación táctil, me gustaría saber qué ocurre con las vías táctiles primarias y secundarias, así como con las vías ópticas desde las cintillas ópticas el núcleo pulvinar hasta la corteza cerebral.

2ª Ha hablado usted de estimulación táctil en ciegos, ¿ha realizado usted ésta estimulación en ciegos congénitos o personas que han adquirido la ceguera después del nacimiento. Qué ha ocurrido con unos y con otros y en qué grado han percibido tras la estimulación táctil.

Repito mi enhorabuena y agradezco que haya traído a esta Academia una comunicación tan interesante y tan de actualidad. Enhorabuena.

**Prof. Escudero Fernández**

Yo me levanto también para felicitar al Prof. Ortiz por su conferencia. La pregunta base que le iba a hacer ya la ha hecho el Prof. Calatayud. Efectivamente no creo que sea igual hacer estos estímulos, tanto activos como pasivos, a un ciego de nacimiento, una persona genéticamente ciega, que a una persona que previamente ha visto y que por tanto ese

traslado de la región del cortex occipital temporo-parietal puede ser más fácil en este segundo caso.

Evidentemente el ser humano es el que tiene el encéfalo más desarrollado de ahí una de las causas de las mayores dificultades del parto humano para nacer, junto con la tendencia al aplanamiento de la pelvis y el refuerzo del suelo músculoaponeurótico del suelo pélvico por la bipedestación. El nacer con el cerebro más desarrollado no implica el que sea el más inmaduro de las crías.

Por eso quiero preguntar yo también lo que ha hecho el Prof. Calatayud, si un ciego genético es igual para reconocer estos estímulos táctiles o táctiles activos o pasivos. No se todavía donde poner el acento, si es un a palabra llana táctil, con acento en la a, o aguda táctil, con acento en la i. Bueno esto no es importante. Yo siempre la he hecho aguda y Vd. también aunque se escribe llana. Lo importante es saber su impresión sobre si estos estímulos son diferentes según la etiología de la ceguera congénita o adquirida post visión.

Nada más felicitarle nuevamente por su conferencia que ha sido preciosa y dale mi bienvenida personal a la Academia que también le dará el Presidente institucionalmente.

Muchas gracias.

## **PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE**

La conferencia del Prof. Ortiz ha sido cuanto menos muy sugerente, y pone de relieve la enorme plasticidad del sistema nervioso y cómo la capacidad de sinaptogénesis parece no agotarse con el tiempo. Ha presentado un trabajo que ha merecido la atención científica internacional y parte del mismo ha sido publicado en revistas de primer nivel como por ejemplo Plos-One, pero además del trabajo científico básico, su aplicabilidad inmediata lo hace particularmente notable, si tenemos en cuenta el desequilibrio que existe entre nuestra situación mundial en impacto científico y en número de patentes internacionales, este libro de estudio que reúne los dos aspectos de la cuestión, constituyen un buen ejemplo a seguir.

Se levanta la Sesión.

V SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE FEBRERO DE 2014

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

**¿DE QUÉ HABLAMOS CUANDO HABLAMOS DE TE-  
RAPIAS ANTIENVEJECIMIENTO?**

***ANTIAGING TREATMENTS:  
WHAT ARE WE TALKING ABOUT?***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL RIBERA CASADO

Académico de Número

**EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO DEL TÁLAMO.  
NUEVO SISTEMA DEL CEREBRO DE PRIMATES**  
***THE THALAMIC DOPAMINERGIC SYSTEM. A NOVEL  
SYSTEM IN THE PRIMATE BRAIN***

Por la Ilma. Sra. D.<sup>a</sup> CARMEN CAVADA MARTÍNEZ

Académica Correspondiente



# **¿DE QUÉ HABLAMOS CUANDO HABLAMOS DE TERAPIAS ANTIENVEJECIMIENTO?**

## ***ANTIAGING TREATMENTS: WHAT ARE WE TALKING ABOUT?***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL RIBERA CASADO

Académico de Número

### **Resumen**

La llamada medicina antienvjecimiento se ha convertido en unos de los tópicos más difundidos y que mayor gasto genera en el mundo de la salud. Con ella se pretende: a) alcanzar la vejez en las mejores condiciones, b) enlentecer el proceso de envejecer, o c) revertir alguno de los cambios asociado a este proceso. La única forma de conseguirlo a día de hoy es actuar de manera preventiva sobre el envejecimiento secundario. Ello implica prevención primaria y secundaria sobre las enfermedades y una vida saludable con énfasis en la actividad física, la alimentación adecuada y la lucha contra los hábitos tóxicos. Intentar actuar sobre los mecanismos básicos del envejecimiento primario o aplicar terapias sustitutivas no ha demostrado su eficacia en la especie humana.

### **Abstract**

Antiaging medicine is nowadays an equivocal topic frequently used in geriatric medicine. It is, also, one of the most important sources of medical costs. With the words «antiaging medicine» we may express several different desires: a) to arrive at advanced age in the best possible physical and mental conditions, b) to act in order to slowing the aging process associated changes, c) to revert some of these negative changes. Prevention is the only positive successful way to achieve any of these possibilities. It means to emphasize any sort on interventions acting over health habits as physical activity, nutrition, to avoid toxic habits (tobacco) and to take primary and secondary diseases preventive measures. There is not medical evidence of effectiveness with any other measures, as hormonal therapies or reconstructive surgery.

Las llamadas «terapias antienvjecimiento» representan un eslogan al alza muy utilizado por profesionales y profanos desde hace años. Es una expresión equívoca que se utiliza tanto en un contexto científico como comercial. Las ventas de productos dirigidos a este fin alcanzaron en 2006 en los Estados Unidos una cantidad de 37.000 millones de dólares y cifras equivalentes pueden encontrarse en diferentes países europeos. Como afirmaba «*The New York Times*» comentando este tema, nuestra sociedad «busca el nuevo elixir de la vida a través de fármacos de riesgo» (1).

Con esta revisión pretendo contribuir a desmitificar una idea, la que se esconde tras la expresión inglesa del «*antiaging*», con la que, junto a determinados progresos científicos, se cuelan toda suerte de intentos para embaucar en beneficio propio a muchos ciudadanos e incluso a profesionales poco expertos en el tema. Desde que en 1881 Augusto Weisman estableció que «la muerte de la célula es inevitable por su incapacidad para replicarse de manera indefinida» se puede afirmar con rotundidad que la única forma de no envejecer —el único «*antiaging*»— es la muerte. Todo lo que no sea morir es envejecer. Con buena voluntad cabe interpretar que quienes han acuñado y promueven el término intentan transmitir alguna de estas ideas: a) alcanzar la vejez en las mejores condiciones posible, b) enlentecer la velocidad del proceso de envejecer, o c) hacer reversible alguno de los cambios asociados a este proceso.

No se trata de nada novedoso. La historia está llena de referencias al tema. Ejemplos se encuentran ya en el antiguo testamento como las figuras de la joven sunamita y el viejo Rey David (2). En el siglo XIII el monje británico Roger Bacon en su libro «Cura de la vejez y preservación de la juventud» daba una serie de consejos para este mismo fin, casi todos llenos de sentido común que incluían el hábito de una dieta adecuada y no excesiva, descanso suficiente, ejercicio mantenido, estilo de vida moderado, buena higiene y añadía «inhalar la respiración de una joven virgen». Son bien conocidos los esfuerzos de Ponce de León en el siglo XVI buscando en Florida la «fuente de la eterna juventud». A finales del siglo XIX Brown-Sequard intenta rejuvenecer con implantes de extractos testiculares de monos (3) y, ya en los inicios del siglo XX, el Premio Nobel Elie Mechnikoff atribuía al yogur propiedades en este sentido.

Durante el último siglo la esperanza de vida media al nacer ha crecido más del 100%. En España que era de 35 años en 1900, supera los 80 al final del siglo XX, siempre más alta en la mujer que en el hombre. Se ha multiplicado por ocho el número de personas con más de 65 años y por

veinte el de los centenarios, hasta alcanzar los 7190 en el censo de 2009 (4). En el Reino Unido se ha pasado de 255 centenarios en 1952 a 9091 en 2006. Lo que no se ha modificado significativamente a lo largo del tiempo es la esperanza de vida máxima que se mantiene en torno a los 120 años. La persona más longeva conocida, la francesa Jeanne Calment, falleció en 1997 a los 122 años.

Los esfuerzos en este terreno se han consolidado dentro del mundo científico. En 1992 Ronald Klatz y Robert Goldman crearon la *American Academy of Anti-Aging Medicine* con el objetivo de «desarrollar tecnología capaz de detectar, prevenir y tratar las enfermedades relacionadas con la vejez, así como de promover investigaciones acerca de la metodología adecuada para retrasar y optimizar el proceso de envejecimiento». En años posteriores otros muchos países entre ellos el nuestro siguieron su ejemplo con el cotejo correspondiente de proyectos de investigación, congresos, simposios, revistas especializadas, etc. Se han multiplicado las fundaciones privadas con este mismo fin, como la *Life Extension Foundation* instituida por Saul Kent en 1982, o, una de las más conocidas, la creada en el Reino Unido por un apóstol del tema, Aubrey de Grey, sobre medicina regenerativa, que busca a través del programa *Strategies for Engineered Negligible Senescence* «cualquier tipo de intervención orientada a restaurar órganos y tejidos hasta conseguir conducirlos al estado previo al daño sufrido».

Al hilo de ello han surgido sociedades de todo tipo y con toda suerte nombres, cuya seriedad científica, indudable en algunos casos, aparece mezclada en otros con oportunismos más o menos cuestionables. En varias de ellas el simple nombre resulta bastante orientador. Así cabe mencionar el «*European Council of Doctors for Plurality in Medicine*» o la «Sociedad Internacional de Medicina Ortomolecular». En nuestro país las ramas locales de estas mismas sociedades y otras como «La Sociedad Española de Medicina Anti-envejecimiento y Longevidad», la «Sociedad Española de Médicos Naturistas» o la «Sociedad Española de Organoterapia y Organología».

Envejecer supone un proceso caracterizado esencialmente por una pérdida de los mecanismos de reserva del organismo y, en consecuencia, por un aumento de la vulnerabilidad ante cualquier tipo de estímulo nocivo. Las características esenciales del envejecimiento se acostumbran a integrar en el acróstico CUPID: **C**umulativas (acumuladas a lo largo de la vida), **U**niversales (afectan a todo el mundo y a todo el organismo), **P**rogresivas (graduales en el tiempo), **I**ntrínsecas (tienen lugar haya o no

influencias externas complementarias) y **Deletéreas** (reducen la capacidad funcional).

Al analizar las causas de estas pérdidas suelen distinguirse dos grandes apartados. El primero alude a las llamadas pérdidas intrínsecas o fisiológicas. Se conoce como envejecimiento primario y está muy vinculado a factores genéticos. Este tipo de factores contribuyen como máximo en un 25% a las variaciones interindividuales en lo que se refiere a esperanza máxima de vida. Los factores genéticos juegan un papel importante en la aparición de enfermedades cardiovasculares, de muchos tumores, de determinados procesos endocrino-metabólicos o en algunos neurológicos. El segundo apartado, las pérdidas extrínsecas o secundarias, se puede dividir en dos grandes grupos: las secuelas de enfermedades, cirugía, y/o accidentes (pérdidas patológicas) y las derivadas del tipo de vida que ha seguido el individuo (del ambiente y de eso que conocemos como factores de riesgo). En teoría podríamos bloquear las consecuencias negativas derivadas del hecho de envejecer si fuéramos capaces de interferir en cualquiera de esos niveles.

## **1. ENVEJECIMIENTO INTRÍNSECO: POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN**

Cómo he apuntado llamamos envejecimiento intrínseco al que viene predeterminado por nuestra carga genética y por los condicionantes inevitables derivados de los procesos metabólicos a nivel molecular y celular. Las posibilidades de intervención con terapias anti-envejecimiento en este terreno son mínimas. Estarían orientadas a interferir positivamente en los procesos básicos responsables. A día de hoy se trata, sobre todo, de un campo de investigación en manos de los biogerontólogos. Para poder entrar en ello hay que referirse a los mecanismos implicados en el proceso de envejecer (5).

Sin posibilidades de desarrollar con cierta extensión las teorías sobre el por qué y cómo envejecemos me limitaré a una mínima enumeración de las mismas. Básicamente se distinguen dos grandes grupos. El de las llamadas teorías estocásticas donde los procesos de envejecer ocurren de modo aleatorio y suponen la acumulación en el tiempo de la suma de agresiones procedentes del medio ambiente hasta alcanzar un nivel incompatible con la vida. Y el de las teorías no estocásticas donde el proceso de envejecer se establecería de acuerdo con unas normas prede-

terminadas. Cada teoría tiene un soporte científico pero ninguna aisladamente explica el conjunto del proceso

Entre las teorías estocásticas la más conocida es la de los «radicales libres» o peroxidación. Enunciada en 1956 (6) sugiere que los radicales libres (átomos desapareados) que se forman durante el proceso oxidativo del metabolismo normal de la célula reaccionan con los componentes de la misma (contra su DNA), dañándola, originando la muerte de estructuras vitales y, finalmente, por acumulación, dando lugar al envejecimiento y a la muerte del organismo. Se basa en una realidad objetiva, científicamente contrastada. Los radicales libres son muy reactivos. Ellos los convierte, a su vez, en fuente de nuevos radicales, y genera una cadena que conduce al consumo de muchas moléculas estables. Además, a medida que envejecemos disminuye nuestra capacidad de protección y reparación en relación con este punto. Todas las células del organismo son susceptibles de ser alcanzadas por el proceso lo que determina que esta teoría ayude a interpretar el desarrollo de enfermedades como la arteriosclerosis, la enfermedad de Alzheimer o determinados trastornos articulares.

La posibilidad de intervención se plantea sobre la base de administrar sustancias antioxidantes que dificulten la formación de estos radicales y minimicen sus efectos deletéreos. Controlar la formación de radicales libres, además de prolongar la vida y enlentecer el envejecimiento, tendría otros efectos favorables sobre la patología tumoral y cardiovascular, así como sobre un elevado número de enfermedades crónicas. Estudios con diversos agentes antioxidantes (superóxido-dismutasa, tocoferol, beta-carotenos o vitaminas C y E) no han conseguido a día de hoy respuestas favorables en la especie humana (7-8).

La teoría de los enlaces cruzados tiene su fundamento en los cambios moleculares que se producen con la edad, extra e intracelularmente, que afectan a la información contenida en el DNA y RNA. Con la edad se produce una mayor frecuencia de «enlaces covalentes» mediante bandas de hidrógeno entre macromoléculas, que si bien en su inicio pueden ser reversibles, a la larga determinan fenómenos de agregación e inmovilización que convierten a estas moléculas en inertes o malfuncionantes. Según esta teoría, la alteración originada en el DNA daría lugar a una mutación en la célula y, posteriormente, a su muerte. Tampoco parece posible en la actualidad interferir por esta vía en el proceso de envejecimiento humano.

El «acortamiento del telómero» es otro de los mecanismos que se ha propuesto como teoría del envejecimiento. Se basa en la pérdida pro-

gresiva de secuencias teloméricas en las partes distales del cromosoma que van teniendo lugar a lo largo del tiempo. Es un fenómeno que se ha observado también en sujetos con progeria, una forma patológica de envejecimiento acelerado. El efecto antienvjecimiento se buscaría a través de mecanismos que permitieran alargar la longitud del telómero o evitar su acortamiento. Los intentos para impedir este acortamiento telomérico han tenido hasta ahora poco éxito. Además, no existe ninguna evidencia de que alargando el telómero pudiéramos vivir más. Como argumento negativo adicional cabe añadir que hoy es imposible penetrar en la célula y modificar sus cromosomas sin dañarlos (9).

La teoría del «error catastrófico», otro ejemplo de teoría estocástica, plantea que el paso del tiempo da lugar a errores en la síntesis proteica que acaban por trastornar la función celular, facilitar su envejecimiento y, finalmente, la muerte de la célula. Tiene el inconveniente de que, tanto en modelos animales como en humanos, al menos en muchas ocasiones, no se encuentra este tipo de errores en el anciano. Otras teorías como la de los «productos de desecho» se han abandonado al considerarse que el acúmulo de estas sustancias, sobre todo de lipofusina, en el interior de la célula supone tan sólo un marcador indirecto de la edad de la misma.

A caballo entre las estocásticas y no-estocásticas se encuentran las teorías que asocian el proceso a fallos (desgaste) en los sistemas reguladores básicos, con su cadena de secuelas negativas. A este grupo pertenecen las teorías endocrina e inmunológica. En relación con esta última comentar que el envejecimiento determina un declinar importante del sistema inmunológico análogo al que ocurre en el resto de los órganos y sistemas. Son pérdidas que limitan las posibilidades defensivas ante cualquier agresión y reducen la capacidad para discernir entre lo que es propio y lo ajeno. Debido a ello facilitan la aparición de enfermedades, especialmente de tipo autoinmune, infeccioso y tumoral. En paralelo la creación de diferentes familias de anticuarpos frente al propio organismo contribuiría a generar diversas enfermedades y a acelerar las pérdidas (10). También en este campo las posibilidades de actuación son escasas.

Lo mismo ocurre en la llamada «teoría neuroendocrina», con cuyos fundamentos guarda muchas analogías. Según ella, el principal responsable del envejecimiento sería el deterioro en los mecanismos superiores de regulación neuroendocrina (11). Tampoco parece posible interferir en este tipo de mecanismos, salvo quizás reponiendo algunas de las pérdidas. De ello se habla más adelante

Las teorías no-estocásticas tienen su base en el componente genético del individuo. Entre ellas cabe incluir las de la «programación genética», la «mutación somática», la del «error genético» y algunas otras (12). Todas parten del supuesto de que la longevidad de una determinada especie y la de sus individuos se halla, en gran parte, predeterminada por mecanismos genéticos. A su favor estaría una cierta correlación en cuanto a la edad que se observa entre los mismos individuos de una familia o la longevidad equivalente que se ha descrito en muchos pares de gemelos univitelinos. Según alguna de estas teorías, el individuo nacería con una secuencia de envejecimiento escrita (programada) en su genoma que le adjudicaría una máxima extensión de vida, y serían las circunstancias ambientales y patológicas acumuladas durante la vida de cada uno las que limitarían en mayor o menor medida esa programación.

Nuestras posibilidades de intervención en este terreno a día de hoy en orden a prolongar la expectativa de vida o conseguir un envejecimiento más saludable son nulas. Es posible que en un futuro, a partir del conocimiento ya disponible del genoma humano, pueda llegarse a actuar en algunos casos, especialmente en aquellos relacionados con enfermedades para las que el sujeto pueda estar genéticamente predisuesto o aparezcan vinculadas a un gen concreto identificado como responsable de la misma. Los trabajos en marcha en estos momentos en torno al tema de las llamadas «células madre» abren una puerta a la esperanza, siempre de cara a un futuro que no parece muy inmediato.

## **2. INTERVENCIÓN SOBRE EL ENVEJECIMIENTO SECUNDARIO: ACTUAR SOBRE LA ENFERMEDAD**

Las posibilidades de intervención son aquí mucho más amplias. Todo lo que sea prevenir la aparición de cualquier enfermedad o limitar la posibilidad de desarrollar complicaciones en el caso de procesos crónicos ya existentes constituye una buena forma de actuación anti-envejecimiento. Hacerlo así evita por una parte las consecuencias inmediatas de la enfermedad y por otra las derivadas de las complicaciones que, a largo plazo, pueden generar las mismas (13).

La prevención primaria es en determinados casos una forma «anti-envejecimiento» factible y muy eficaz (14). Un ejemplo típico serían las vacunas, algo que ha mostrado ser fundamental para evitar procesos con secuelas negativas capaces de acortar la vida y/o limitar severamente su

calidad. Pensemos como referencia histórica en las vidas ganadas con vacunas como la antipoliomielitis o la antiviruela. Pero también, en términos actuales, con vacunas aplicadas en sujetos de edad avanzada o en riesgo profesional como la antigripal.

En prevención secundaria la lista de posibilidades de actuación es enorme y se centra en intentar impedir recidivas de episodios agudos o en retrasar la previsible aparición de complicaciones limitantes y severas en muchos procesos crónicos. Si como ejemplo nos centramos en el aparato cardiovascular cabe recordar el papel de fármacos como las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueantes de los receptores betaadrenérgicos o los anticoagulantes, tras episodios agudos como el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca o una situación de fibrilación auricular. Consideraciones similares pueden hacerse en relación con otros órganos y aparatos.

Otras formas de actuación preventiva se ejercen mediante el cribado oportuno para detectar y, en su caso, tomar las medidas de seguimiento correspondiente en procesos crónicos como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la osteoporosis, los trastornos funcionales del tiroides, etc. Las complicaciones a largo plazo de todos estos procesos representan una de las formas evitables de acortar la vida y contribuyen a mejorar la calidad de la misma.

Todavía en el campo de la prevención existen más posibilidades de actuación. Cuidar de los órganos de los sentidos, de la boca y de la piel es otro punto clave, por lo general poco atendido, muy útil quizás no tanto para prolongar como para mejorar la calidad de vida. Sus pérdidas pueden retrasarse en muchos casos a través de revisiones periódicas y, habitualmente, cuando se detectan ser corregidas total o parcialmente. Lo mismo ocurre en el caso de otra serie de medidas orientadas a la detección precoz de alteraciones asociadas al envejecimiento y de alta prevalencia en edades avanzadas (15). En una línea parecida existe un nivel de evidencia alto en cuanto al valor del cribado preventivo para algunos tumores como los de mama, cérvix, próstata e intestino grueso. También para los cánceres de piel (16).

Reseñaré para finalizar este apartado que otras formas positivas de intervención son todas las dirigidas a evitar los efectos negativos de los propios fármacos. Cualquier eventualidad que pueda dar lugar a la iatrogenia medicamentosa, algo especialmente frecuente entre el colectivo de más edad con signos de fragilidad orgánica, constituye igualmente una forma de acelerar la vejez (17). En la misma línea insistir en todo lo que tiene que

ver con una buena adherencia terapéutica, algo que en nuestro país no se logra en proporciones que pueden oscilar entre el 20 y el 50% de los casos.

### **3. INTERVENCIONES SOBRE EL ENVEJECIMIENTO SECUNDARIO (ACTUAR SOBRE LOS ESTILOS DE VIDA, FACTORES DE RIESGO Y AMBIENTALES)**

Donde las posibilidades de actuación son mayores para limitar las secuelas negativas del proceso de envejecer es en todo lo relacionado con los factores ambientales. A la cabeza de ello hay que situar como objetivo la educación desde la infancia en los hábitos derivados de lo que se conoce como «estilos de vida saludable». Tres son los elementos que priman dentro de este concepto: la actividad física, una alimentación adecuada y evitar lo que denominamos hábitos tóxicos como el tabaco y el alcoholismo.

Las ventajas de una actividad física mantenida a todo lo largo de la vida, pero muy singularmente en las edades avanzadas, están claramente contrastadas en la literatura médica (18). Ratones sometidos a ejercicio mantenido viven más que los controles. Lo mismo se ha visto en la especie humana a través de diferentes estudios observacionales como los de los conductores/cobradores de autobuses en Londres (años 50) o los de los exalumnos de Harvard (años 80). La persona físicamente activa vive más tiempo y en mejores condiciones (19). Estas ganancias también se han comprobado mediante estudios de intervención (20).

Las ventajas de la actividad física no se limitan a incrementar la «cantidad de vida», sino que alcanzan también otros terrenos. Quienes hacen ejercicio regularmente a lo largo de su vida mantienen en mejores condiciones hueso y músculo limitando sus pérdidas fisiológicas, mejoran la función cardíaca y la respiratoria, controlan en mayor medida procesos comunes como la diabetes, la hipertensión arterial, las alteraciones del colesterol o el tabaquismo, mejoran la función mental en su lucha contra la depresión, los trastornos de ansiedad y el deterioro cognitivo, limitan las pérdidas articulares, y contribuyen de manera decisiva a conservar su autonomía hasta edades muy avanzadas. La edad nunca va a ser una contraindicación para la actividad física e incluso para el deporte si se practica de la forma más adecuada para cada persona.

Consideraciones parecidas pueden hacerse con respecto a la nutrición. Una alimentación adecuada es otro de los hábitos saludables efi-

caces en el panorama antienviejecimiento (21). Las recomendaciones toman aquí también como referencia el sentido común y deben partir de un buen conocimiento de los problemas nutricionales más frecuentes, así como de los requerimientos energéticos y de las necesidades y carencias en cuanto a vitaminas y minerales en las diferentes edades de la vida. En determinadas situaciones puede estar indicada la administración de suplementos nutricionales o de dietas enriquecidas con vitaminas o minerales. En el caso de las personas mayores, además, hay que prestar especial atención a la hidratación y al consumo adecuado de fibra.

Desde hace 80 años existe cierta evidencia de que una forma de alargar moderadamente la vida en el animal de experimentación puede ser la restricción calórica (RC) mantenida. A que ello sea así contribuyen, probablemente, diferentes mecanismos de actuación complementarios que, en esencia, tienen que ver con el menor desgaste orgánico —menor carga metabólica— que se produce en esta situación, especialmente en lo que se refiere al funcionalismo renal. Otros mecanismos de actuación sobre los que se ha especulado para interpretar este fenómeno se remiten al menor estrés oxidativo, a la mejora en la respuesta a la insulina o en el papel que jugaría la RC a la hora de modular los efectos deletéreos de la inflamación crónica a nivel molecular y en su eventual impacto en las modificaciones epigenéticas sobre la cromatina y la histona. Este efecto es tanto más débil cuanto más tardíamente se inicia el hábito de RC. En todo caso no existe ningún estudio convincente publicado a este respecto en la especie humana (22-24). También han surgido sociedades científicas específicas para intentar avanzar en esta línea de investigación, como la *Caloric Restriction Society* fundada en 1984.

En el caso del anciano las dietas restrictivas, que en ningún caso han demostrado prolongar la vida, plantean más riesgos que soluciones. La indicación para una reducción calórica moderada (500 a 700 Kcal/d + activ física) se limita a los casos de obesidad complicada (p. ej. con diabetes y/o hipertensión). La restricción de sal igualmente moderada se indica cuando existe hipertensión arterial resistente o insuficiencia cardiaca congestiva y la restricción proteica moderada en la insuficiencia renal crónica no dializada. Todas ellas son medidas que afectan más a la calidad que a la cantidad de vida (25). En sentido contrario cada vez en mayor medida las conferencias de consenso recomiendan elevar los valores del Índice de Masa Corporal (IMC) considerados normales para la población de más edad hasta cifras en torno a los 30 kg/mc ante las ventajas que ello representa en términos de reducción de las tasas

de mortalidad y de morbilidad, o en la mejor disposición para afrontar episodios agudos médicos o quirúrgicos o la eventualidad de una fractura de cadera.

Dentro de este apartado hay que hacer una llamada contra los hábitos tóxicos, sobre todo contra el tabaco, que sigue siendo factor de riesgo a cualquier edad (26). La lucha contra toda suerte de factores de riesgo (FR), médicos y sociales, es fundamental en este terreno. Hoy se conocen bien y es posible actuar preventivamente sobre muchos de ellos, bien lo sean de carácter general bien específicos para determinadas procesos. Los efectos positivos de la lucha contra los FR entre la población de más edad han sido estudiados más tardíamente que en la población más joven, pero también han demostrado ampliamente su eficacia. Insistiré en que hablar de FR es hacerlo sobre procesos médicos pero también sobre situaciones y problemas sociales. No existe límite de edad a la hora de implementar cualquier tipo de medidas preventivas.

Quiero dejar, por último, un par de mensajes complementarios orientados al colectivo de mayor edad. Son medidas esenciales antienvjecimiento en este terreno todas las referidas al entorno social del anciano, incluyendo la lucha contra la soledad, las cuestiones relacionadas con el envejecimiento psicológico, la lucha contra los abusos y los malos tratos, así como contra la discriminación por edad (27). También la educación sanitaria del sujeto, de su entorno y de la sociedad. Esto incluye también cualquier tipo de medida dirigida a combatir la contaminación y al cuidado del medio ambiente.

#### **4. TERAPIAS SUSTITUTIVAS (SUPLIR LAS PERDIDAS)**

Suplir las pérdidas es otra forma potencial de intervención. También es una de las medidas más controvertidas. La necesidad de reponer aquellos componentes orgánicos cuyos niveles se encuentren por debajo de lo deseable parece una medida bastante razonable. En la práctica es algo evidente que no plantea ningún problema en lo que toca a pérdidas hídricas o a la de determinados macro o micronutrientes, sobre todo en la población de más edad. Las ventajas derivadas de reponer pérdidas no aparecen tan clara en lo que respecta a la sustitución de determinados componentes hormonales cuyas limitaciones son evidentes y progresivas según envejecemos, a pesar de ser éste uno de los puntos clave en que más insisten muchos de los apóstoles del «*antiaging*».

Con respecto al primer grupo de estos supuestos, pérdidas de agua, minerales, vitaminas o del componente energético, la posibilidad de que se produzcan estas situaciones es muy alta y la indicación de corrección, obviamente, indiscutible. La presencia de diversas formas de desnutrición calórico-proteica es un fenómeno prevalente entre la población anciana. Estamos hablando, por ejemplo, de sujetos con unos niveles inadecuados de calcio y de vitamina D, algo muy frecuente en las mujeres mayores que va a favorecer la aparición de osteoporosis y fracturas. O del caso, también frecuente, de deficiencias de ácido fólico, de otras vitaminas del complejo B o de hierro. Incluso, de situaciones de desnutrición calórico-proteica, un problema que puede llegar a alcanzar hasta a un 20% de la población anciana en nuestro país. Las pérdidas hídricas asociadas a la edad y el riesgo progresivo de que aparezcan cuadros de deshidratación están totalmente contrastados. Suplir estas deficiencias cuando existen, intentar prevenir su aparición y detectarlas de forma precoz forma parte del sentido común, debe entenderse como una obligación médica y aunque su existencia va a interferir directamente en el logro de un envejecimiento satisfactorio, su corrección difícilmente puede encuadrarse en un sentido estricto entre las llamadas «terapias antienvjecimiento».

Si pasamos a otro capítulo una pregunta clave es la de conocer si las pérdidas hormonales y las modificaciones que tienen lugar en el fenotipo según envejecemos son una mera coincidencia o si existe entre ambos fenómenos una relación de causa a efecto. Con la edad aumentan la proporción de masa grasa y la grasa visceral, existe pérdida de músculo (sarcopenia) y de hueso (osteopenia y osteoporosis) y aumenta la fragilidad (28). También se hace más fácil la posibilidad de pérdidas a nivel cognitivo, así como el deterioro funcional en el aparato cardiovascular, en el osteoarticular y en el conjunto de órganos y sistemas.

Las medidas antienvjecimiento en este campo se han focalizado mucho en el sistema endocrino hasta el punto de dar lugar, como queda señalado, a la llamada teoría endocrina del envejecimiento (29). Con la edad tiene lugar una limitación progresiva en la producción de hormonas anabolizantes. En concreto de hormona de crecimiento (GH), estrógenos, dihidroepiandrosterona (DHEA) y testosterona, con el subsiguiente deterioro de las funciones diana de todas estas sustancias. La lógica del «*antiaging*» sugeriría que si se pierde, habría que reponer. Sin embargo, el tema está profusamente estudiado y las evidencias positivas son poco claras en la mayor parte de los casos (30).

La hormona de crecimiento es una hormona anabolizante que se produce en la hipófisis anterior y que ejerce una serie de acciones positivas en varios campos relacionados con la síntesis biológica. Se libera generosamente durante los primeros años de vida y su producción se va reduciendo en el curso del tiempo. Su administración al anciano en forma de GH recombinante ha demostrado a corto plazo en algunos estudios mejorar el balance nitrogenado, aumentar las concentraciones de osteocalcina, aumentar la masa magra y reducir la cuantía de grasa corporal. Ello se traduce, al menos en teoría, en efectos positivos sobre el hueso, el músculo, probablemente sobre el sistema nervioso central y en una mejor distribución del tejido graso, todo lo cual ha determinado que se plantee su utilización en edades avanzadas, en orden a convertirla en uno de los prototipos de terapia en este campo. Las principales promesas derivadas de una buena reposición se centrarían en recuperar la pérdida muscular y la masa ósea, en mejorar los tiempos de respuesta tras la cirugía, y también en conseguir una redistribución más adecuada del tejido graso.

Sin embargo, los inconvenientes han superado a las ventajas. Además del precio, excesivamente alto, existen problemas médicos contrastados. Entre ellos un aumento en la incidencia de diabetes mellitus, así como de la patología tumoral, la aparición de problemas articulares (síndrome del túnel carpiano y otros) o cardíacos (insuficiencia cardíaca) (31). Nosotros participamos hace unos años en un ensayo clínico multicéntrico internacional, muy ambicioso, orientado a demostrar las ventajas de administrar hormona de crecimiento en el proceso de recuperación de mujeres ancianas tras una fractura de cadera, que hubo de ser interrumpido muy precozmente por la alta incidencia de casos de insuficiencia cardíaca en el grupo tratado. Además, la evidencia de que a través de la administración de GH puedan mejorarse aspectos como la fuerza muscular, la capacidad para el ejercicio o la mera calidad de vida aparece muy cuestionada en la literatura más actual (32). Todo lo anterior hace que, salvo casos muy excepcionales, se desaconseje su utilización y en ningún caso pueda protocolizarse su empleo de manera generalizada.

La DHEA promete poner a cero el reloj biológico dando sensación de juventud, mejorar la capacidad física, cognitiva y sexual. En realidad no existe evidencia objetiva de su acción antienvjecimiento y, por el contrario, se sabe que aumenta el riesgo de cáncer de próstata y de mama. En un estudio con DHEA (50 mg/d vs placebo) llevado a cabo sobre 280 sujetos sanos de ambos sexos, con edades entre 60-79 años, el único efecto

comprobado fue un moderado aumento de la libido en las mujeres, sin ningún tipo de efecto sobre la composición corporal, ni tampoco sobre la fuerza muscular (33). Otros trabajos que valoran su acción sobre el metabolismo óseo a través de la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) tampoco invitan al optimismo. Las mejoras apreciadas son muy discretas, discordantes y poco reproducibles. En el mejor de los casos los cambios en la DMO son muy inferiores a los que se obtienen con fármacos antiosteoporosis. Tampoco se aprecian mejoras en lo que respecta a la calidad de vida (34-35). Además su empleo se asocia a un aumento considerable de la patología tumoral, sobre todo prostática y mamaria, y, en muchos casos, genera daño hepático, hirsutismo, acné y aumenta el riesgo cardiovascular.

Consideraciones similares cabe hacer con respecto a la testosterona. La extensa y cuidada revisión de Nair concluye afirmando textualmente que «ni la administración de DHEA ni la de dosis bajas de testosterona en ancianos has demostrado efectos fisiológicos relevantes y beneficiosos sobre la composición corporal, la capacidad física, la sensibilidad a la insulina o la calidad de vida» (35). Se sabe que es posible elevar los niveles séricos de esta hormona en el anciano a través de parches aplicados sobre la piel. Pero la evidencia muestra que esta elevación no se acompaña de cambios funcionales significativos en parámetros como la fuerza muscular, el consumo de oxígeno o el grado de sensibilidad a la insulina (35,36). Un trabajo realizado sobre 209 varones mayores de 65 años (edad media: 74 años) con niveles bajos de testosterona y limitaciones de la movilidad en los que se llevó a cabo una aplicación cutánea diaria durante seis meses evidenció la presencia de complicaciones cardiovasculares en 23 de ellos en el grupo de intervención y sólo en 5 dentro del grupo placebo (37), lo que llevaba al editorialista del *New England Journal of Medicine* a no recomendar esta terapia (38). Además, la administración de testosterona ha mostrado ser un factor de riesgo altísimo para la aparición de cáncer de próstata.

Existen otras formas de terapia sustitutiva mucho más controvertidas. Un buen ejemplo es el de la llamada terapia hormonal en el caso de la mujer postmenopáusica. La teoría es clara. Si los estrógenos ejercen en las mujeres un efecto protector en cuestiones tan importantes como el metabolismo óseo o el aparato cardiovascular, además de mejorar su estética e intervenir favorablemente en la esfera sexual, por qué vamos a dejar que la naturaleza interrumpa estos efectos positivos. Con ese fundamento y, siendo perfectamente posible administrar preparados farma-

cológicos que suplan su deprivación menopáusica, se introdujo hace bastantes años el principio de la hormonoterapia sustitutiva, que, además, de acuerdo con sus defensores, debería ser mantenida de por vida. A la vista de la amplia experiencia derivada de estudios como el «*Women's Health Initiative*» puesto en marcha en 1991 con más de 16.000 mujeres (39), así como de otros similares como el *HERS Study* cabe decir que se trata de una indicación polémica que ha tenido grandes altibajos a lo largo de las últimas décadas. De hecho el primero de esos estudios, diseñado para un seguimiento de 8.5 años, tuvo que ser interrumpido tres años antes de lo previsto dado el desproporcionado número de casos de cáncer de mama, infartos de miocardio y accidentes vasculares cerebrales detectados en el grupo tratado. Tampoco con la pregnanolona se han logrado los resultados apetecidos (40). A día de hoy, probablemente, lo más sensato es evaluar con criterios muy personalizados las circunstancias de cada mujer concreta y tomar las decisiones pertinentes en base a los riesgos eventuales. En todo caso no parece razonable considerar esta medida como una forma «*antiaging*» generalizable.

Merece la pena dedicar un par de líneas dentro de este apartado a la vitamina D, tanto por la situación de déficit en relación con ella de que adolece la mayor parte de la población de más edad, como por los efectos beneficiosos que ejerce sobre diferentes componentes metabólicos esta sustancia, cada vez considerada en mayor medida dentro del campo de las hormonas. Se conocen desde hace mucho tiempo los beneficios que representa disponer de unos buenos niveles séricos de vitamina D en todo lo relativo al metabolismo óseo, mejor mantenimiento del hueso y prevención de caídas y fracturas. A ello se han añadido en los últimos años estudios que hablan de su papel positivo como inmunomodulador y antiinflamatorio, al menos en patología cardiovascular incluida la hipertensión arterial, y oncológica. Suplementar, corregir el déficit, no representa riesgos para la salud y los efectos positivos son dosis-dependiente. Todo ello hace que no sea inadecuado aplicar a la vitamina D una cierta acción antienvjecimiento (41-43) y obliga a tenerla en consideración en todos aquellos casos en los que quepa pensar en una deficiencia de la misma.

Una revisión crítica extensa y razonada de las terapias antienvjecimiento basadas en la sustitución de aquellas hormonas cuyo declinar es evidente en el curso de la vida llevada a cabo por Morley, concluye en que a día de hoy no existe evidencia suficiente de que la hormona de crecimiento, la DHEA, la testosterona, la pregnenolona ni los estrógenos

alarguen la vida en el humano ni deban ser recomendados de manera protocolaria. Esta recomendación tan sólo cabría hacerla para sectores muy específicos de población mayor en relación con la vitamina D (44).

## 5. TERAPIAS RECONSTRUCTIVAS O REPARADORAS

Los catálogos de terapias antienvjecimiento suelen englobar también diferentes procedimientos basados en la reconstrucción, sustitución o reparación quirúrgica de algunas de las pérdidas asociadas al paso del tiempo o a las secuelas médicas o quirúrgicas de padecimientos anteriores, especialmente de aquellas referidas a cuestiones estéticas o vinculadas al deterioro de la piel. Por lo general se trata de medidas que entren de lleno en el campo de la cirugía estética y reparadora. Aquí vale todo y las propuestas de actuación alcanzan de manera global al conjunto del componente externo del organismo. Su objetivo es, en todo caso, más de forma que de fondo. Buscan mejorar la imagen que la edad ha deteriorado y ofrecer al individuo el apoyo psicológico que supone una mayor o menor sensación subjetiva de rejuvenecimiento.

Cubren un abanico de posibilidades tan amplio como se quiera. Se pueden hacer implantes de pelo o de piel, aplicar sustancias como el »Botox«, modificar el aspecto exterior de la cabeza y de la cara, del abdomen, de las mamas y de los miembros. Se pueden introducir prótesis en diferentes localizaciones; extraer o modificar la ubicación de la grasa corporal; conseguir la desaparición de cicatrices, pliegues o arrugas cutáneas, e incluso, limitar la capacidad de absorción del tubo digestivo a través de la llamada cirugía bariátrica para combatir la obesidad. Buena parte de los reclamos —y del gasto— en este terreno tiene que ver con el envejecimiento cutáneo y con los procedimientos para combatirlo, entre ellos la peligrosa exposición a luz ultravioleta (*photoaging*). El gasto en procedimientos cosméticos de este tipo en el año 2002 en los Estados Unidos alcanzó la cifra de 13.000 millones de dólares (45).

Todas estas medidas, insisto, van a estar orientado casi siempre, quizás con la única excepción de algunas indicaciones de cirugía bariátrica, a mejorar la imagen. En muy pocos casos van a ejercer influencia positiva alguna sobre el proceso de envejecimiento propiamente dicho. Más bien al contrario pueden generar consecuencias negativas derivadas de las eventuales complicaciones quirúrgicas que, inevitablemente, van a

surgir en determinados casos, o de las frustraciones psicológicas que tienen lugar en muchas personas derivadas de unos resultados que se alejan de las expectativas previas tras el procedimiento adoptado. En todo caso se trata de decisiones individuales para las que existe toda la libertad del mundo.

La llamada de precaución en este apartado va dirigida en dos direcciones. En primer lugar hacia la necesidad de tomar en consideración los riesgos inherentes a la intervención elegida en cuanto tal, lo que obliga a ser muy cuidadoso en las opciones que uno acepta así como en la selección de quién, dónde y cómo van a ser aplicadas. Aquellos individuos que se planteen ser sometido a alguna de las medidas señaladas tienen que extremar las precauciones a la hora de seleccionar sus opciones concretas y valorar cuidadosamente ventajas y riesgos, ya que —y esta es la segunda llamada a la prudencia— estamos ante un campo que, quizás, sea el más abonado para que la posibilidad de ser víctima de personas o instituciones más o menos desaprensivas se convierta en realidad.

## **6. OTRAS FORMAS DE INTERVENCIÓN**

En este último epígrafe cabe incluir una extensa gama de procedimientos y formas de actuación que, desde perspectivas muy distintas, andan buscando, básicamente, el mismo fin. Comentaré alguna de las más repetidas en la literatura, por más que a día de hoy la mayor parte de ellas se encuentran en fases muy precoces de investigación, corresponden a laboratorios muy especializados, o, en algunos casos, puedan ser integradas directamente con todos los honores dentro del apartado de la ciencia-ficción.

Una de estas posibilidades teóricas estaría representada por lo que se conoce como técnicas de crionización. Su objetivo sería intentar conservar en frío los órganos dañados hasta que en un futuro indeterminado los avances científicos consigan encontrar terapias eficaces para poder combatir aquello que va a ser o ha sido causa de deterioro o muerte y para lo que no existen remedios en el momento actual. La crionización premortem, aparte de problemas técnicos, los plantea también, obviamente, éticos y legales. La postmortem, sencillamente, se puede encuadrar de manera directa en el apartado de la ciencia-ficción. En todo caso, a día de hoy, ni siquiera en el campo experimental, existe evidencia de que estudios en tejidos aislados en este campo, que en al-

gunos casos han podido ser más o menos exitosos referidos a un grupo muy limitado de células, puedan ser extrapolados al conjunto de un organismo.

Con la nanotecnología entendida como terapia «*antiaging*» la promesa se centra en la posibilidad de combatir la enfermedad (tumor, proceso vascular o cualquier otra) a nivel molecular, bien sea mediante determinadas formas de procedimientos quirúrgicos, o bien a través de implantes farmacológicos o de otro tipo. Lo cierto es que estamos también hablando de algo que, a día de hoy, resulta absolutamente utópico.

En este apartado, con una mayor carga científica, podríamos incluir la utilización a nivel experimental de determinados componentes químicos, hormonales o farmacológicos como la melatonina, la metformina (46), el resveratrol y otros polifenoles (47-48), la adiponectina, las sirtuinas (49-50) y otras sustancias que, como la rapamycina, actúan de manera mimética a la restricción calórica (51). Sobre la melatonina hemos escuchado repetidamente en la Academia a nuestro compañero el Prf Jesús Tresguerres y entre las eventuales virtudes de esta sustancia no se encuentra en sentido estricto una acción antienvjecimiento.

Los trabajos con el resto de las sustancias citadas se están llevando a cabo en laboratorios básicos y, en el mejor de los casos, se centran en animales de experimentación muy elementales. Muestran resultados contradictorios y en algún caso, como en el del resveratrol la literatura más reciente ha dado un salto hacia atrás hasta el punto de provocar llamadas de atención en la prensa de carácter general (52). La metformina sería otra de las sustancias que actuaría mimetizando los efectos de la restricción calórica. Las sirtuinas son la única clase de proteínas que vinculan la acetilación proteica al metabolismo y determinan cambios profundos en muchas enfermedades relacionadas con la vejez. Es uno de los caballos de batalla actuales que más literatura está generando en este campo.

Los análisis y comentarios detallados de este tipo de estudios escapan a la posibilidad de esta breve exposición, pero los resultados se encuentran muy lejos de poder ser planteados como opción actual para el humano. Consideraciones similares cabría hacer sobre la proteína Kloto -otra área de investigación igualmente de actualidad- y sobre su papel como agente supresor del envejecimiento celular en el ratón, actuando como un factor humoral capaz de regular tanto la proliferación celular como la propia supervivencia de la célula. También en este terreno siendo optimistas habrá que esperar la aparición de nuevos estudios (53).

## 7. A MODO DE CONCLUSIONES

Vivimos en un mundo cambiante donde los avances científicos se producen a enorme velocidad, lo que hace posible que algunas de las consideraciones que aquí he recogido tengan que ser total o parcialmente modificadas en un futuro tal vez no muy distante. Mientras tanto, hoy por hoy, fuera de las medidas preventivas, estamos muy lejos de disponer de terapias antienvjecimiento eficaces que nos permitan pensar en una extensión de la esperanza de vida máxima. Parece evidente que la mejor manera de conseguir un envejecimiento saludable y de incidir favorablemente en lo que llaman terapias antienvjecimiento pasa por la prevención, iniciada en las épocas más precoces de la vida, mantenida a todo lo largo de la misma y que conserva su valor en edades avanzadas (13,54). Una prevención cuyo eje central debe basarse en lo que llamamos hábitos de vida, y que a nivel colectivo exige, fundamentalmente, esfuerzos por conseguir una buena educación sanitaria de la sociedad en su conjunto y abarca un horizonte muy amplio en el que se incluyen, junto a las medidas estrictamente sanitarias, otras de carácter ambiental, económico y social.

Un apoyo no buscado que puede enfatizar el valor de unos hábitos de vida saludables nos lo proporcionan los resultados a largo plazo del seguimiento de cientos de miles de sujetos incluidos en los estudios EPIC al poner en evidencia que las personas que a lo largo de su vida siguen cuatro normas básicas (no fumar, hacer ejercicio, tomar cinco raciones de frutas o vegetales al día, y beber de 1 a 14 vasos de vino a la semana) ganan hasta 14 años en la evolución de su deterioro fisiológico cuando se comparan con quienes no siguen ninguna de estas medidas (55-56)

En el campo de la investigación los esfuerzos futuros deben ser multidireccionales. Por una parte deberán dirigirse a seguir avanzando en el mejor conocimiento de los mecanismos íntimos responsables del proceso de envejecer, desde cuestiones vinculadas al gen o al papel de los radicales libres, hasta el control de la cadencia de la síntesis proteica, un fenómeno que tanto en lo que respecta a la propia síntesis como en el proceso complementario de su degradación ve enlentecida su velocidad a lo largo de la vida.

Deberemos esforzarnos en encontrar marcadores de envejecimiento más precisos de los que disponemos en la actualidad. También en descubrir los secretos de la biología comparada y el papel que en este terreno

puedan jugar cuestiones como la restricción calórica mantenida o la propia manipulación genética. Y en este contexto indagar más en el conocimiento de enfermedades crónicas frecuentes y deletéreas como pueden ser las vasculares, los tumores, las de carácter degenerativo que afectan al sistema nervioso central incluyendo las diversas formas de demencia, o las que limitan la capacidad osteoarticular o sensorial.

A efectos prácticos toda precaución será poca en lo que respecta al bombardeo a que estamos sometidos en el mundo del «*antiaging*». Hay que ser tremendamente cautos en este campo y transmitir nuestras cautelas a la sociedad en su conjunto. Incluso alguien tan entusiasta como Abrey de Grey se permite llamadas de atención al respecto (57). Hace una década un grupo que incluía a 53 de los investigadores más importantes en el campo de la biogerontología nos advertía a través de un documento conjunto muy elaborado dedicado al mercado «*antiaging*» de que «la eficacia de los productos vendidos no se ha demostrado científicamente y en algunos casos puede ser peligrosa. Quienes los venden a menudo falsean la ciencia en la que se apoyan...». Y todavía añadía más: «... ninguna forma de intervención ha demostrado endentecer, parar o revertir el proceso de envejecimiento...» (58).

Recientemente se ha publicado un trabajo en el que los autores indagan a través de una encuesta dirigida a 31 profesionales del «*antiaging*», miembros de la Academia Americana correspondiente, acerca de las diferencias entre sus trabajos de investigación y los fines que los inspiraban y aquellos que de un modo más modesto pero más clásico en la literatura geronto-geriátrica se vienen conociendo desde hace muchos años como orientados a la idea de «envejecer con éxito». La conclusión es que los objetivos de ambos lemas son coincidentes como lo son las evidencias demostradas para alcanzar los mismos (59). Los estudios en este terreno deben tener como norma directriz esencial el sentido común y centrarse siempre en objetivos y métodos de eficacia contrastada (60)

Por todo ello como punto final quiero recoger la reflexión de un investigador en este campo cuando nos recuerda que, en el ámbito de las terapias anti envejecimiento, a día de hoy, «como norma general la mejor posibilidad que un médico tiene para ofrecer a sus pacientes con el fin de extender su vida personal tanto en términos cuantitativos como cualitativos es la búsqueda de la compresión de la morbilidad y la prevención de aquellas enfermedades que aceleran los cambios asociados al envejecimiento» (61).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. The New York Times, 26. abril. 2007.
2. Libro de los Reyes I:1-4.
3. BRAWN SEQUARD C.E., D'Arsonval.- Recherches sur les extraits liquides retirés des glans. Archives de Physiologie. París. Vol III. : Physiolog Norm Pathol 1889; 1:739-746.
4. Instituto Nacional de Estadística (INE).- Datos de movimientos de población en España. Madrid. 2011.
5. CEFALÚ C.A.- Theories and mechanisms of aging.- Clin. Geriatr. Med. 2011; 27:491-506
6. HARMAN D.- Aging: a theory based in free radicals and radiation chemistry. J. Gerontol 1956; 11:298-3000.
7. BJELAKOVIC G., NIKOLOVA D., GLUUD L.L., et al.- Antioxidants supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database Syst. Rev. 2008; 2:CD007176.
8. ZESSHI Y.- Analysis of aging-related oxidative stress status in normal aging animals and development of antiaging interventions. Yakugaku Zasshi 2010; 130:29-42.
9. ARTANDI S.E.- Telomeres, telomerase and human disease. N. Engl. J. Med. 2006; 355:1195-7.
10. KENT S.- Can normal aging be explained by the immunologic theory?. Geriatrics 1997; 32:111-16.
11. WEINERT B.T., TIMIRAS P.S.- Theories of aging. J. Appl. Physiol 2003; 95:1706-16.
12. GUARANTE L., KENYON C.- Genetic pathways that regulate aging in model organism. Nature 2000; 408:255-262.
13. ZOOROB R.J., KIHLEBERG C.J., TAYLOR S.E.- Aging and disease prevention. Clin Geriatr Med. 2011; 27:523-39.
14. MEHR D.R., TATUM P.E.- Primary prevention of diseases in old age. Clin. Geriatr. Med. 2002; 18:407-430.
15. BLOON H.G.- Preventive medicine. When to screen for diseases in older patients. Geriatrics. 2001; 56(4):41-48.
16. BALDUCCI L., BEGHÉ C.- Prevention of cancer in the older person. Clin. Geriatr. Med. 2002; 18:505-528.
17. BIJU M., O'MAHONEY M.S.- Alterations in drug metabolism with aging and frailty. CME Geriatr. Med. 2009; 11:43-47.
18. FIATARONE M.A.- Exercise to prevent and treat functional disability. Clin. Geriatr. Med. 2002; 18:431-462.
19. BLAIR S.N., MORRIS J.N.- Healthy hearts and the universal benefits of being physically active: Physical activity and health. Ann Epidemiol 2009; 19:253-6.
20. PAHOR M., BLAIR S.N., ESPELAND M., et al.- Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of lifestyle interventions and independence for elder pilot (LIFE-P) study. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2006; 61:1157-65.
21. MEYYAZHAGAN S., PALMER R.M.- Nutritional requirements with aging. Prevention of disease. Clin. Geriatr. Med. 2002; 18:557-576.

22. YU B.P., MORGAN T.E., WONG A.M., et al.- Anti-inflammatory mechanisms of dietary restriction in slowing aging processes. *Interdiscip Top Gerontol* 2007; 35:83-97.
23. CHRYSOHOOU C., STEFANIDIS C.- Longevity and diet. Myth or pragmatism. *Maturitas* 2013; 76:303-307.
24. RIZZA W., VERONESE N., FONTANA L.- What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting longevity? *Ageing Res. Rev.* 2013; 13C:38-45.
25. DARMON P., KAISER M.J., BAUER J.M., SIEBER C.C., PICHARD C.- Restrictive diets in the elderly: never say never again. *Clin Nutr* 2010; 29:170-174
26. JHA P., PETO R.- Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370:60-8.
27. HERZOG A.R., OFSTEDAL M.B., WHEELER L.M.- Social engagement and its relationship to health. *Clin. Geriatr. Med.* 2002; 18:593-609.
28. TAJAR A., O'CONNELL M.D.L., MITNITSKI A.B., et al.- Frailty in relation to variations in hormone levels of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in older men: Results from the European Male Aging Study. *J. Am Geriatr. Soc.* 2011; 59:814-21.
29. KIM M.J., MORLEY J.E.- The hormonal fountains of youth: myth or reality? *J. Endocrinol Invest* 2005; 28 (11 Suppl Proc):5-14.
30. SCHWARTZ E., HOLTORF K.- Hormone replacement therapy in geriatric patient: Current state of the evidence and questions for the future. Estrogen, progesterone, testosterone, and thyroid hormone augmentation in geriatric clinical practice: Part. 1. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27:541-59.
31. LIU H., BRAVATA D.M., OLKIN L., et al.- Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern. Med.* 2007; 146:104-15.
32. SATTLER F.R.- Growth hormone in the aging male. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab.* 2013; 27:541-45.
33. PERCHERON G., HOGREL J.Y., DENOR-LEDUNOIS S., et al.- Effect of 1-year oral administration of dhydroepiandrosterone to 60 to 80 year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double blind placebo controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163:720-727.
34. STEWART P.M.- Aging and fountain-of-youth hormones. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:1724-26.
35. NAIR K.S., RIZZA R.A., O'BRIAN P., et al.- DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men.- *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:1647-59.
36. CALOF O.M., SINGH A.B., LEE M.L., et al.- Adverse events associated with testosterone replacement in middle-age and older men: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med.* 2005; 60:1451-7.
37. BASARIA S., COVIELLO A.D., TRAVISON T.G., et al.- Adverse events associated with testosterone administration. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363:109-122.
38. BREMNER W.J.- Testosterone deficiency and replacement in older men. *N Engl. J. Med.* 2010; 363; 189-191.
39. ROSSOUW J.E., ANDERSON G.L., PRENTICE R.L., et al.- Risk and benefits of healthy plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 321-33.

40. HORANI M.H., MORLEY J.E.- Hormonal fountains of youth. *Clin. Geriatr. Med.* 2004; 20:275-92.
41. MELAMED M.L., MICHOS E.D., Post W, et al.- 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168:1629-37.
42. BISHOFF-FERRARI H.A.- Health effects of vitamin D. *Dermatol Therapy* 2010; 23:23-30.
43. RIBERA CASADO J.M.- Vitamina D. Visión actual desde la geriatría. *An Real Acad. Nal. Med.* 2012; CXXIX:319-345.
44. MORLEY J.E., DOMÍNGUEZ L.J., BARBAGALLO M.- Antiaging Medicine. En Fillit HM, Rookwood K., Woodhouse K. (eds) *Brocklehurst textbook of geriatric medicine and gerontology*. (7<sup>th</sup> ed). Saunders-Elsevier. Philadelphia. 2010. pgs. 145-149.
45. STERN R.S.- Clinical practice: Treatment of photoaging. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350:1526-34.
46. ANISIMOV V.N.- Metformin: do we finally have an antiaging drug? *Cell Cycle* 2013; 12:3483-9.
47. VALENZANO D.R., TERZIBASI E., GENADE T., et al.- Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short lived vertebrate. *Curr. Biol.* 2006; 16:296-300.
48. TESTA G., BIASI F., POLI G., CHIARPOTO E.- Caloric restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. *Curr. Pharm. Des.* 2013; spt. 26.
49. WOOD J.G., ROGINA B., LAVU S., et al.- Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay aging in metazoans. *Nature* 2004; 430:686-89.
50. GUARANTE L.- Sirtuin, Aging and Medicine.- *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:2235-44.
51. CHENG K.W., KIN D.H., PARK M.H., et al.- Recent advances in calorie restriction research on aging. *Exp. Gerontol.* 2013; 48:1049-53.
53. WADE N.- Doubt of antiaging molecule as drug trial stop. *The New York Time Science*. January 10. 2011.
53. DĚRMAKU-SOPJANI M., KOLGECI S., ABAZI S., SOPJANI M.- Significance of the anti-aging protein Klotto. *Mol. Membr. Biol.* 2013; 30:369-85.
54. TULLOCH A.J.- Effectiveness of preventive care programmes in the elderly. *Age Ageing* 2005; 34:203-204.
55. KHAW R.T., WAREHAM N., BRINGHAM S., et al.- Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Plos Med* 2008, 5(1):e12.
56. FORD E.S., BERGMAN M.M., KRÖGER J., SCHIENKIEWITZ A., WEIKERT C., BOEING H.- Healthy living is the best revenge: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition-Postdam Study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169:1355-1362.
57. DE GREY A.D.- Selling antiaging research: the perils of mixed messages. *Rejuvenation Res.* 2013; 16:443-45.
58. OLSHANSKY S.J., HAYFLICK L., CARNES B.A.- Position Statement on Human Ageing. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2002; 57:B292-7.

59. FLATT M.A., SETTERSTEN R.A. JR, ONSARAN R., FISHMAN J.R.- Are «anti-aging medicine» and «successful aging» two sides of the same coin? Views of anti-aging practitioners. *J. Gerontol B. Psicol. Sci. Soc. Sci.* 2013; 68:944-55.
60. REUBEN D.B., TINETTI M.E.- Goal-oriented patient care – An alternative health outcomes paradigm. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366:777-9.
61. FORT A.T.- State of the arts in antiaging trends. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27:507-522.

**EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO DEL TÁLAMO.  
NUEVO SISTEMA DEL CEREBRO DE PRIMATES**

***THE THALAMIC DOPAMINERGIC SYSTEM. A NOVEL  
SYSTEM IN THE PRIMATE BRAIN***

Por la Ilma. Sra. D.<sup>a</sup> CARMEN CAVADA MARTÍNEZ

Académica Correspondiente

**Resumen**

El tálamo humano y de macacos recibe una abundante inervación dopaminérgica, como demuestra el inmunomarcado de axones frente a moléculas específicas de fenotipo dopaminérgico. La distribución de la inervación es muy heterogénea, siendo algunos núcleos asociativos, límbicos y motores los más densamente inervados. El origen de la dopamina talámica es múltiple e incluye grupos dopaminérgicos del hipotálamo, substancia gris periacueductal, mesencéfalo ventral y núcleo parabraquial lateral. Este nuevo sistema dopaminérgico, notablemente desarrollado en el cerebro de primates, es muy rudimentario en roedores. El estudio del sistema dopaminérgico talámico en primates abre nuevas vías de comprensión de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

**Abstract**

The human and macaque monkey thalamus receives an abundant dopamine innervation, as revealed by immunolabeling of axons for molecules specific for the dopaminergic phenotype. The distribution of the innervation is highly heterogeneous, with specific association, limbic and motor nuclei receiving the densest innervation. The origin of thalamic dopamine is multiple; it includes dopaminergic nuclei in the hypothalamus, periaqueductal gray, ventral mesencephalon and lateral parabrachial nucleus. This novel dopaminergic system, notably developed in the primate brain, is rudimentary in rodents. Studying the thalamic dopaminergic system in primates opens new avenues for understanding neurological and psychiatric conditions.

## INTRODUCCIÓN

La dopamina es un neurotransmisor importante en el cerebro: modula la excitabilidad y plasticidad sinápticas (Nicola, Surmeier et al. 2000) (Bissière, Humeau et al. 2003), es esencial en el control motor (Agid 1991), la memoria operativa (Brozoski, Brown et al. 1979), el aprendizaje sensorimotor (Aosaki, Graybiel et al. 1994), y el aprendizaje dependiente de recompensa y motivación (Schultz 2002). Estas funciones dependen de la inervación dopaminérgica del estriado, corteza cerebral, núcleo accumbens y amígdala.

La presencia de dopamina en el tálamo de primates fue propuesta hace treinta años utilizando técnicas bioquímicas (Brown, Crane et al. 1979) (Goldman-Rakic and Brown 1981). Con tales técnicas no era posible determinar la localización celular (neuronal, glial o vascular) de la dopamina. Más recientemente, axones inmunorreactivos para el transportador de dopamina (DAT – Dopamine Transporter) fueron sido observados en el núcleo dorsomediano (MD) del tálamo (Melchitzky and Lewis 2001). A pesar de estas publicaciones, la idea de que el tálamo recibe una inervación dopaminérgica significativa, organizada y extensa no ha sido reconocida hasta que nuestro grupo lo ha propuesto en base a los experimentos de inmunohistoquímica y trazado de conexiones en cerebros de primates no humanos y de los estudios de inmunohistoquímica en cerebros humanos que se presentan en este trabajo. Nuestro grupo ha demostrado, además, que el sistema dopaminérgico talámico es muy rudimentario en roedores, que constituyen el género animal más habitualmente utilizado en investigación neurobiológica. Por todo ello, el sistema dopaminérgico talámico no ha podido ser descubierto hasta que se han hecho estudios específicos en cerebros de primates, incluido el hombre.

Por último, muy recientemente hemos observado que el sistema dopaminérgico talámico está afectado en el parkinsonismo experimental inducido en macacos adultos mediante el compuesto 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridina (MPTP), el modelo de enfermedad de Parkinson más útil para comprender los mecanismos de la enfermedad y diseñar estrategias terapéuticas, en particular mediante estimulación cerebral profunda (Jackson-Lewis, Blesa et al. 2012). Concretamente, mediante conteo estereológico de axones hemos demostrado que el tálamo de macacos parkinsonizados contiene menos axones inmunorreactivos para DAT que el tálamo de animales control (González-Monje, Blesa et al. 2012).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron cerebros humanos, cerebros de macacos adultos (*Macaca mulatta*, *Macaca nemestrina* y *Macaca fascicularis*) y de ratas adultas. Los cerebros humanos procedieron de necropsias rutinarias del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz; su manipulación se hizo de acuerdo con la ley española sobre necropsias (BOE del 27 de junio de 1980 y BOE del 11 de septiembre de 1982). El manejo de los animales se hizo de acuerdo con la normativa europea y española (Directivas europeas 86/609/EEC y 2003/65/EC; BOE del 18 de marzo de 1988). Los monos no tratados con MPTP fueron estabulados en las instalaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (registro de la Comunidad de Madrid nº EX 021-U). Los monos tratados con MPTP fueron estabulados en las instalaciones de la Universidad de Navarra. Los experimentos fueron aprobados por los Comités de Ética en Investigación de la Universidad Autónoma de Madrid y de la Universidad de Navarra.

Tanto los cerebros humanos como los de monos y ratas fueron perfundidos con suero salino y una mezcla de aldehídos apropiada para su procesamiento ulterior. Todos los cerebros fueron seccionados en bloques coronales o parasagittales siguiendo criterios estereotáxicos con el fin de proporcionar resultados útiles para los investigadores que utilizan modernos métodos de neuroimagen. Los bloques de cerebro fueron cortados en microtomos de congelación si su procesamiento ulterior iba a ser para análisis con microscopía óptica o en vibratomo para análisis ultraestructurales. Para los pormenores técnicos del procesamiento de los cerebros, véanse las referencias específicas (Sánchez-González, García-Cabezas et al. 2005), (García-Cabezas, Rico et al. 2007), (García-Cabezas, Martínez-Sánchez et al. 2009), (Blesa, Pifl et al 2012).

### Experimentos de inmunohistoquímica y trazado de conexiones

Mediante inmunohistoquímica se detectaron las siguientes moléculas: dopamina (sólo en cerebros de macacos, debido a las condiciones técnicas que exige la técnica), hidroxilasa de tirosina (TH: Tyrosine Hydroxylase, una de las enzimas que participa en la síntesis de dopamina) (en macacos y en cerebros humanos), DAT (en cerebros humanos, de macacos y de rata).

Para determinar el origen de la innervación dopaminérgica del tálamo se realizaron experimentos de doble marcado en tejido de monos a los que se había inyectado estereotáxicamente en el tálamo la subunidad «b» de la toxina colérica conjugada con oro coloidal (CTb-Au, Cholera Toxin b-colloidal gold), que es un trazador axonal retrógrado. La CTb-Au fue revelada mediante un protocolo de intensificación con plata. Los experimentos de doble marcado consistieron en revelar los marcadores CTb-Au/TH, CTb-Au/DAT y CTb-Au/D $\beta$ H (hidroxilasa  $\beta$  de dopamina, Dopamine  $\beta$  Hydroxylase).

### **Análisis de los datos**

Los axones inmunorreactivos para dopamina, TH y DAT del tálamo fueron dibujados con un sistema computarizado (Neurolucida, MicroBrightField, Colchester, VT) acoplado a un microscopio Zeiss Axioskop. Los somas neuronales con marcado doble para CTb-Au/TH fueron dibujados de la misma forma y fueron además contados. Se seleccionó este tipo de marcado doble porque la TH revela todas las neuronas dopaminérgicas, incluyendo las que no expresan DAT. La identificación de neuronas doblemente marcadas para CTb-Au/D $\beta$ H en la transición entre el mesencéfalo y el puente permitió excluir las neuronas noradrenérgicas de los conteos.

Para el análisis ultraestructural se utilizó un microscopio electrónico Jeol JEM 1010. Se tomaron microfotografías electrónicas en formato digital, que luego fueron examinadas con software de análisis de imagen. Se midieron los diámetros, perímetros y superficies de los perfiles inmunorreactivos para DAT (DAT-ir) mediante el programa de dominio público NIH Image J 1.33 (desarrollado en los National Institutes of Health de los EEUU y disponible en Internet: <http://rsb.info.nih.gov/nih-image/>).

Para el conteo estereológico de axones inmunorreactivos para DAT se utilizaron cortes parasagittales del tálamo de monos parkinsonizados con MPTP y monos control. La estimación de la longitud axónica se hizo mediante una sonda hemiesférica en un diseño de muestreo no sesgado mediante fraccionador utilizando el software Stereoinvestigator® (MicroBrightField Bioscience, Williston, VT, USA). La longitud total de axones DAT-ir (L) se estimó a partir del  $\Sigma Q$  (Q son las intersecciones de axones DAT-ir con los círculos correspondientes a perímetros consecuti-

vos de la hemiesfera) mediante la siguiente fórmula (Mouton, Gokhale et al. 2002):

$$L = 2 \cdot \Sigma Q \cdot [v/a] \cdot 1/ssf \cdot 1/asf \cdot 1/tsf$$

**v:** volumen de la ventana de tejido muestreada (500  $\mu\text{m}$  x 500  $\mu\text{m}$  x grosor medio del tejido en  $\mu\text{m}$ )

**a:** superficie de la hemiesfera —sonda— (2  $\Pi 10^2 \mu\text{m}^2$ )

**ssf:** fracción de la sección muestreada (1/20)

**asf:** fracción de área muestreado

**tsf:** fracción de grosor muestreado (altura de la ventana dividida dividido por el grosor medio de la sección montada)

El análisis estadístico se hizo mediante el software SPSS (versión 20.0 para Windows, SPSS Inc. Chicago, IL, EEUU). Se analizaron diferencias en la longitud de axones DAT-ir como variables continua y con distribución normal mediante análisis de varianza ANOVA seguido del test posthoc de Bonferroni. Valores de p menores de 0,05 fueron considerados significativos.

## **DISTRIBUCIÓN DE LA INERVACIÓN DOPAMINÉRGICA EN EL TÁLAMO DE PRIMATES**

Tanto en el tálamo humano como en el de macacos se observó un denso inmunomarcado para dopamina, TH y DAT en axones pero no en somas neuronales (Figura 1). Estos datos demuestran que la dopamina detectada mediante técnicas bioquímicas hace tres décadas (Brown, Crane et al. 1979) (Goldman-Rakic and Brown 1981) se encuentra en axones descartando que sea únicamente un producto circulante o metabólico o presente en elementos no neuronales del tejido nervioso. Además, nuestras observaciones demuestran que hay axones inmunorreactivos para marcadores dopaminérgicos no sólo en el núcleo dorsomediano del tálamo de macacos, como había sugerido el grupo de Lewis (Melchitzky and Lewis 2001), sino en muchos otros núcleos talámicos tanto en macacos como en humanos.

Las Figuras 2 y 3 muestran mapas de cortes coronales seleccionados del cerebro humano (Figura 2) y de macacos (Figura 3). En ellas se puede observar la distribución de los axones inmunorreactivos para DAT, el marcador dopaminérgico más sensible, además de ser específico de este

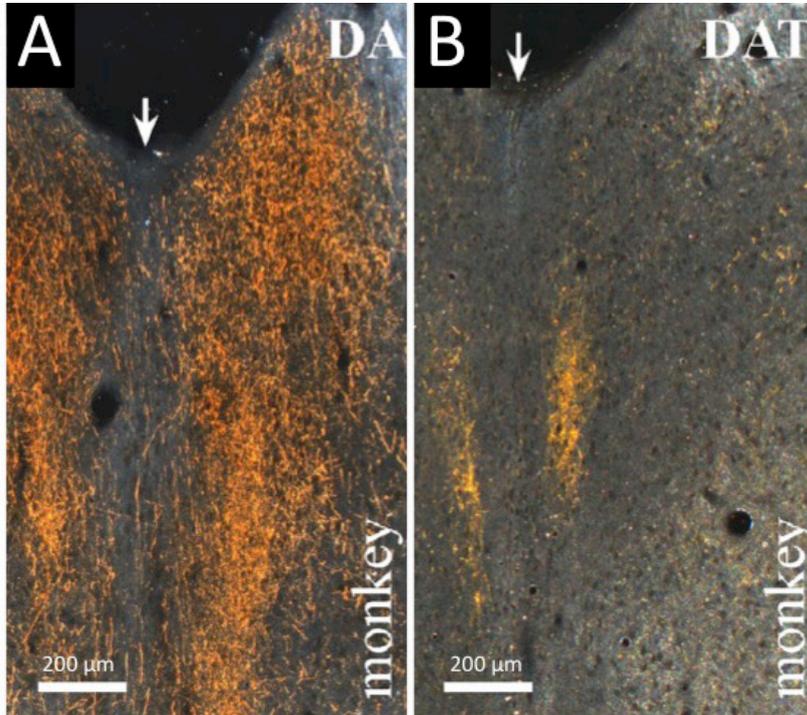


Figura 1. Axones inmunorreactivos para dopamina (A) y DAT (B) en núcleos de la línea media del tálamo de macacos (señalada con las flechas blancas). Nótese que la inervación aparece más densa cuando se utilizó dopamina como marcador. Esto está en relación con una mayor inervación de los núcleos de la línea media desde grupos dopaminérgicos que no expresan DAT. Adaptado de Sánchez-González *et al* 2005.

fenotipo. Los mapas muestran que la inervación es extensa y abundante, pero heterogénea en cuanto a su densidad y distribución nuclear. Tanto en el tálamo humano como en el de macacos los núcleos más densamente inervados son los de la línea media, clasificados funcionalmente como límbicos, los núcleos asociativos dorsomediano (MD) y lateral posterior (LP) y los núcleos motores ventrales (VLo, VLc, VLa y VLp – hombre y VPLO – mono); en el tálamo humano, los núcleos motores VA y VAmc también están densamente inervados. Es notable que la densidad de axones DAT-ir en ciertas zonas de los núcleos de la línea media y en los núcleos MD, LP, VLc, VLa, VLp, VA y VAmc es tan alta o más que en la corteza motora primaria (área 4 de Brodmann), el área cortical con la máxima inervación dopaminérgica (Lewis, Melchitzky *et al.* 2001), o que en la corteza prefrontal, donde se considera que la inervación dopaminérgica desempeña un papel clave en funciones cognitivas (Sawaguchi

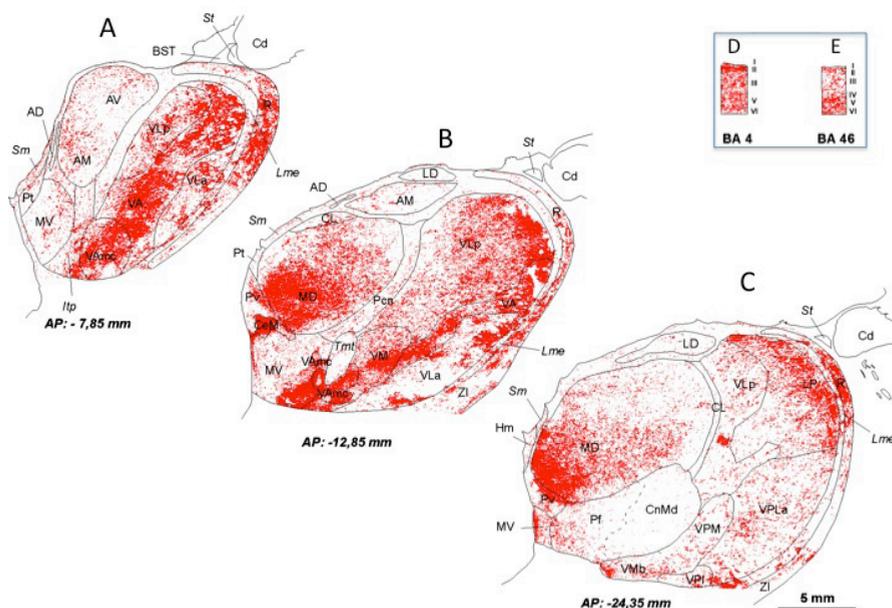


Figura 2. Mapas de axones inmunorreactivos para DAT (en color rojo) en el tálamo humano correspondientes a cortes coronales cuya coordenada estereotáxica en el plano antero-posterior (AP) aparece bajo cada mapa (A-C). Obsérvese la heterogeneidad en la distribución de los axones tanto cuando se observan núcleos individuales (e.g. MD), como cuando se comparan núcleos entre sí. Nótese también que la inervación en algunas zonas de los núcleos VA, MD o LP es tan densa o más que la inervación de las áreas frontales 4 y 46 de Brodmann (D y E: corteza motora primaria —la más densamente inervada por dopamina en toda la corteza cerebral— y corteza prefrontal, respectivamente). Véase lista de abreviaturas en la página 167. Adaptado de García-Cabezas *et al* 2007.

and Goldman-Rakic 1991) (Sawaguchi and Goldman-Rakic 1994). Las menores densidades de axones inmunorreactivos para marcadores dopaminérgicos se encuentran en los núcleos de relevo primario (geniculado lateral – GL – visual, geniculado medial – GM – auditivo, y ventral posterolateral – VPL – somestésico), lo que sugiere que la inervación dopaminérgica apenas modula la transmisión sensorial a través del tálamo.

El contenido en DAT de la inervación dopaminérgica del tálamo de macaco es heterogéneo: el inmunomarcado para dopamina es máximo en núcleos de la línea media mientras que el inmunomarcado para DAT es máximo en núcleos laterales a la línea media (Figuras 1 y 2). Estas

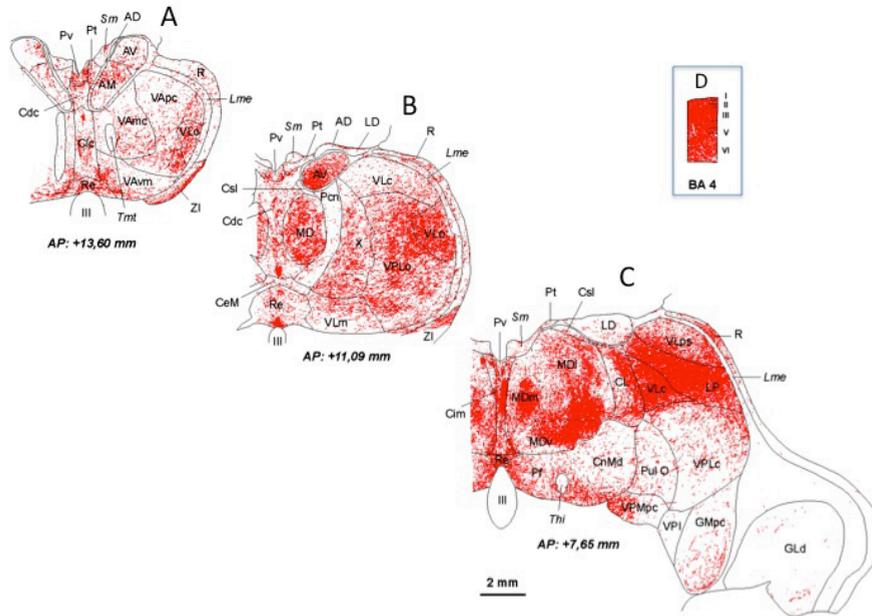


Figura 3. Mapas de axones inmunorreactivos para DAT (en color rojo) en el tálamo de macaco correspondientes a cortes coronales cuya coordenada estereotáxica en el plano antero-posterior (AP) aparece bajo cada mapa (A-C). Obsérvese la heterogeneidad en la distribución de los axones tanto cuando se observan núcleos individuales (e.g. MD), como cuando se comparan núcleos entre sí. Nótese también que la invasión en algunas zonas de los núcleos MD o LP es tan densa o más que la invasión del área frontales 4 de Brodmann (D: corteza motora primaria -la más densamente inervada por dopamina en toda la corteza cerebral-). Véase lista de abreviaturas en la página 167. Adaptado de García-Cabezas *et al* 2007.

observaciones sugieren que los núcleos de la línea media presentan la mayor inervación dopaminérgica y que la mayoría de esos axones dopaminérgicos no expresan DAT o lo hacen por debajo del nivel de detección de las técnicas actuales. Esta hipótesis es confirmada por los experimentos de trazado de conexiones, que demuestran: 1) Que la población de neuronas dopaminérgicas que proyectan a los núcleos de la línea media del tálamo es de cuatro a seis veces mayor que la que proyecta a núcleos laterales a la línea media, y 2) Que más del 80% de las neuronas dopaminérgicas que proyectan a la línea media del tálamo no expresan DAT, mientras que más del 80% de las neuronas dopaminérgicas a los núcleos MD y LP —laterales a la línea media— se sitúan en grupos dopaminérgicos que expresan DAT.

## ORIGEN DE LA INERVACIÓN DOPAMINÉRGICA DEL TÁLAMO DE PRIMATES

Al contrario que los sistemas dopaminérgicos clásicos (mesoestriatal, mesocortical y mesolímbico), el origen de la inervación dopaminérgica del tálamo de primates es muy diverso: todas las inyecciones del trazador ChTb-Au en el tálamo de macacos dieron lugar a marcado retrógrado bilateral en un amplio conjunto de grupos neuronales dopaminérgicos. Los grupos dopaminérgicos que proyectan al tálamo son: A13 y A15 (en el hipotálamo lateral y regiones hipotalámicas supraóptica y paraventricular, respectivamente), A11 (en la sustancia gris periacueductal), A8-A10 (área retrorubral, sustancia negra y área tegmental ventral del mesencéfalo ventral) y el grupo presuntamente dopaminérgico del núcleo parabraquial lateral. Estos grupos dopaminérgicos proyectan al tálamo con diferentes intensidades; las diferencias son especialmente notables entre núcleos talámicos de la línea media y núcleos talámicos laterales. En la Figura 4 quedan ilustradas estas diferencias.

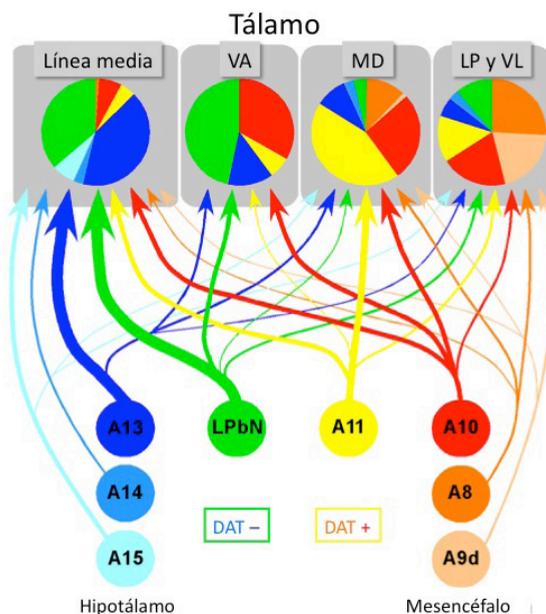


Figura 4. Resumen de la organización de las proyecciones dopaminérgicas al tálamo de macacos. Los grupos dopaminérgicos que no expresan o expresan débilmente DAT están consignados en tonos fríos —azul y verde—, mientras que los que expresan DAT están consignados en tonos cálidos —amarillo, naranja y rojo—. Véase lista de abreviaturas en la página 167. Adaptado de Sánchez-González *et al* 2005.

### **¿HAY UN SISTEMA DOPAMINÉRGICO TALÁMICO EN ROEDORES?**

El sistema dopaminérgico talámico, definido por sus territorios diana en el tálamo y su origen en múltiples grupos dopaminérgicos del hipotálamo y mesencéfalo, ha sido identificado por primera vez en primates, como queda consignado en los apartados anteriores. Cabe preguntarse si tal vez la escasez de axones dopaminérgicos descrita para el tálamo de la rata (Groenewegen 1988) (Papadopoulos and Parnavelas 1990) ha impedido el reconocimiento de que existe tal sistema en el cerebro de mamíferos. Podría ocurrir que el sistema esté particularmente desarrollado en el cerebro de primates, o que las técnicas empleadas para explorarlo en roedores fueran insuficientemente sensibles. En efecto, los estudios hechos en ratas habían utilizado como marcador la dopamina, que en nuestras manos es notablemente menos sensible que el DAT (e.g. Figura 8). Por eso, para explorar directamente si hay diferencias en el sistema dopaminérgico talámico en el cerebro de primates y roedores, realizamos estudios de inmunomarcado para DAT en cortes de cerebro de macacos y de ratas que procesamos con idénticas condiciones. Los resultados se muestran en la Figura 5; nótese que se mapearon cortes parasagitales, de nuevo con el fin de aportar datos comparables y útiles para los modernos estudios de neuroimagen.

Los datos del estudio comparativo entre el mono y la rata confirman la hipótesis de que el sistema dopaminérgico talámico está especialmente desarrollado en primates.

La expansión en superficie y densidad de la inervación dopaminérgica en el tálamo de primates en comparación con el de roedores merece ser examinada. Es notable que la organización general de los grupos dopaminérgicos es semejante en los cerebros de primates y roedores, aunque las neuronas dopaminérgicas están más ampliamente distribuidas en el mesencéfalo de primates que en el de roedores (Kitahama, Nagatsu et al. 1994, Verney 1999). Sin embargo, en la corteza cerebral los patrones de distribución regional y laminar de los axones dopaminérgicos difieren marcadamente entre primates y roedores. En ratas, las cortezas prefrontal, cingular anterior, insular, piriforme, entorrinal y perirrínica son las que presentan más inervación dopaminérgica, mientras que las cortezas cingular posterior, motora, parietal y temporal reciben una inervación dopaminérgica escasa. En cuanto a su distribución laminar, en la corteza cerebral de ratas los axones dopaminérgicos terminan en las capas profundas salvo en las cortezas cingular anterior y entorrinal en

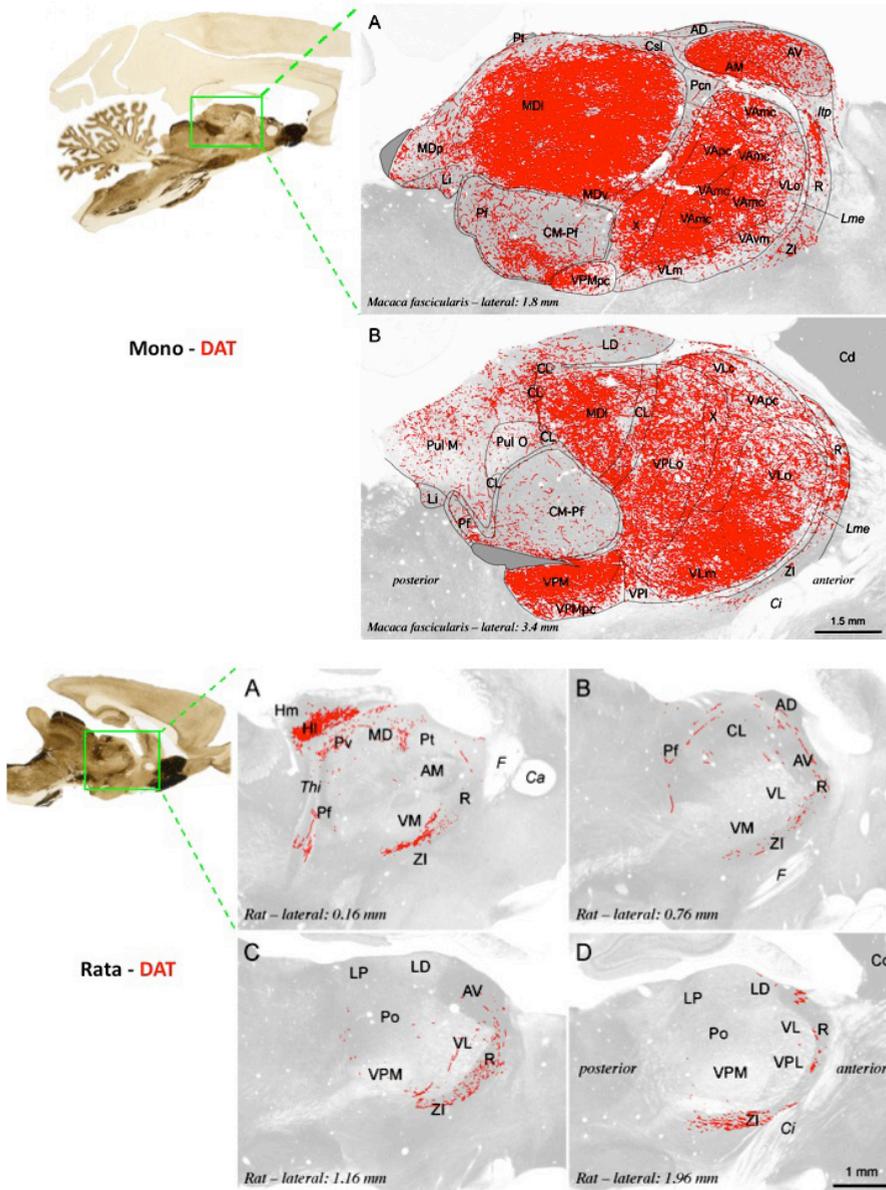


Figura 5. Comparación de la innervación dopaminérgica del tálamo de macaco (parte superior) y de rata (parte inferior); los axones inmunorreactivos para DAT están dibujados en rojo. Los cortes son siempre parasagitales con la parte anterior a la derecha de la imagen. Véase lista de abreviaturas en la página 167. Adaptado de García-Cabezas *et al* 2009.

que terminan en capas superficiales y profundas (Berger, Gaspar et al. 1991) (Ciliax, Heilman et al. 1995). En el cerebro de primates, la inervación dopaminérgica de la corteza cerebral es más amplia y se distribuye de forma diferente: alcanza a todas las áreas corticales, es máximamente densa en las áreas motoras, y se distribuye en capas superficiales y profundas siendo la capa molecular la más densamente inervada (Berger, Gaspar et al. 1991, Williams and Goldman-Rakic 1993, Ciliax, Drash et al. 1999, Lewis, Melchitzky et al. 2001).

En conclusión, los datos revisados y los presentados en este trabajo muestran que hay notables diferencias en la inervación dopaminérgica del cerebro de primates y roedores, tanto en la corteza cerebral como en el tálamo. Además, parece haber una correlación entre las densidades relativas de axones dopaminérgicos en la corteza de primates y en el tálamo, estando las áreas corticales ricamente inervadas por dopamina conectadas con núcleos talámicos a su vez también ricamente inervados por dopamina (e.g. áreas motoras y prefrontales, conectadas con núcleos ventrales motores y con el núcleo dorsomediano del tálamo, respectivamente) y viceversa, áreas corticales débilmente inervadas por dopamina están conectadas con núcleos talámicos débilmente inervados por dopamina (e.g. áreas sensoriales primarias y los correspondientes núcleos de relevo en el tálamo) (véase también Figura 6). Por tanto, parece que la inervación dopaminérgica más extensa y densa en el tálamo dorsal de primates comparado con roedores es paralela a una expansión del sistema dopaminérgico mesocortical relacionada con la encefalización (Berger and Gaspar 1994).

Por último, es preciso mencionar que las notables diferencias en la inervación dopaminérgica entre el tálamo dorsal de mono y ratas no se aprecian en el tálamo ventral y epitálamo: el núcleo reticular (R), la zona incerta (ZI), y la habénula lateral (Hl) están densamente inervados por dopamina en el cerebro del hombre, del macaco y de la rata (Figura 5).

## **EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO TALÁMICO – CONSIDERACIONES FUNCIONALES**

Para hacer inferencias sobre el papel funcional de la dopamina talámica pueden tomarse diversos puntos de vista. En primer lugar, es relevante tener en cuenta su distribución y las conexiones eferentes de los núcleos talámicos inervados por axones dopaminérgicos. Este enfoque es el que queda expresado en la Figura 6.

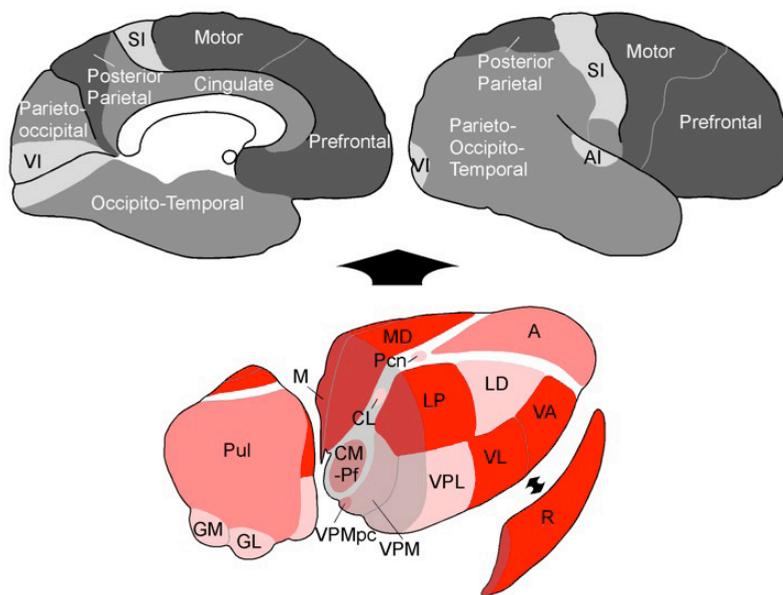


Figura 6. Efectos de la innervación dopaminérgica talámica en la función cortical relacionados con la densidad de la innervación (representada en tres intensidades de color rojo) y el patrón de conexiones tálamo-corticales. Las regiones corticales que reciben innervación de los núcleos talámicos más densamente innervados por dopamina están representados en el tono gris más oscuro para expresar el impacto de la dopamina en las funciones correspondientes; estas regiones corticales incluyen las cortezas motora y prefrontal, así como algunos territorios parietales posteriores. En el otro extremo, con el tono gris más claro, están representadas las áreas corticales conectadas con los núcleos talámicos menos innervados por dopamina; estas áreas corresponden a las áreas sensoriales primarias. Véase lista de abreviaturas en la página 167. Tomado de García-Cabezas *et al* 2009.

El análisis de la distribución, densidad de innervación dopaminérgica y conectividad de los núcleos del tálamo expresado en la Figura 6 permite concluir que las regiones corticales más influenciadas por la dopamina talámica son las áreas motoras y prefrontales, así como zonas dorsales de la corteza parietal posterior. La corteza cingular y amplios territorios de la corteza asociativa parieto-occipito-temporal estarían moderadamente influenciadas por la dopamina talámica, mientras que las áreas sensoriales primarias serían las menos moduladas.

Otro enfoque para comprender el efecto funcional de la dopamina talámica es determinar sus efectos locales, incluyendo su liberación, recaptación, actuación sobre receptores específicos y sobre células específicas, así como sus interacciones con otros neurotransmisores. Nosotros hemos estudiado los elementos celulares sobre los que actúa la dopamina talámica examinando la ultraestructura de los axones inmunorreactivos

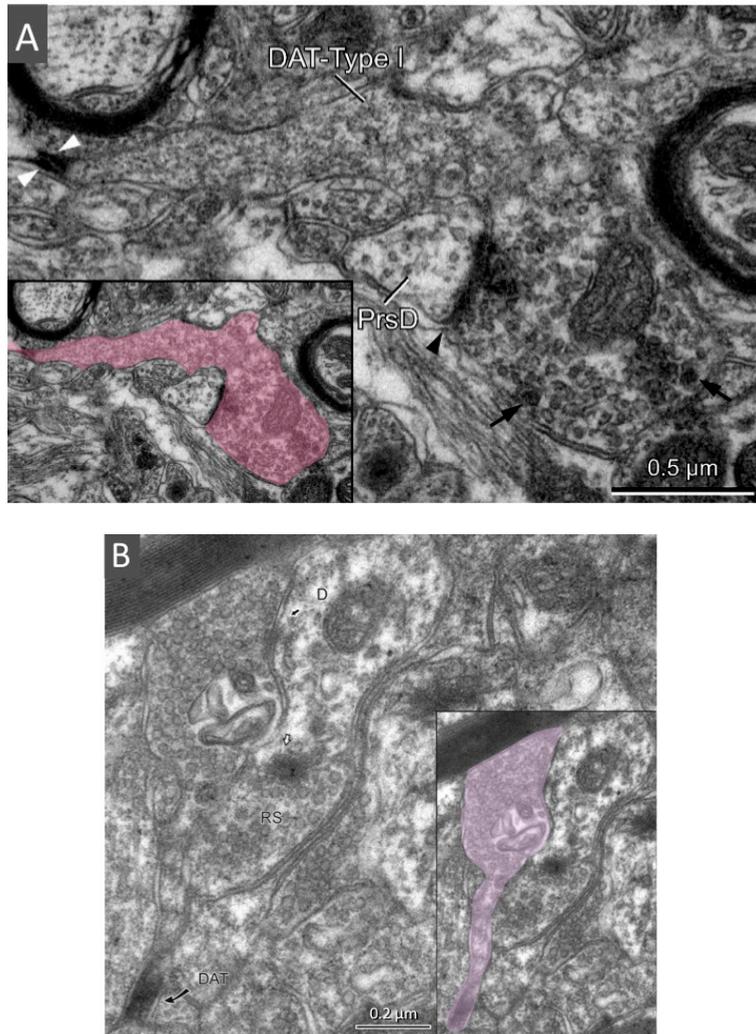


Figura 7. Ultraestructura de axones inmunorreactivos para DAT en los núcleos dorsomediano (A) y ventral lateral, parte oral (B) del tálamo de macacos. Se muestran dos terminales de axones DAT-ir (la localización de la inmunorreacción está señalada en A con puntas de flecha blanca y con la flecha curva negra en B). Para facilitar la identificación de las terminales se muestran resaltadas en color en los recuadros más pequeños. La terminal de A hace un contacto sináptico asimétrico (punta de flecha negra) sobre una dendrita que contiene vesículas, por tanto, presináptica (PrsD), morfología típica de las dendritas de interneuronas talámicas. La terminal de B hace un contacto probablemente asimétrico (flecha recta negra) con una dendrita sin vesículas (D), típica de las neuronas de proyección del tálamo. Esta dendrita también recibe otro contacto sináptico asimétrico típico (flecha blanca) de una terminal inmunonegativa clasificada como RS (round small). Adaptado de García-Cabezas *et al* 2009 (A) y de la Tesis Doctoral de Patricia Martínez Sánchez (B).

para DAT en el núcleo dorsomediano y en núcleos motores ventrales, que se encuentran entre los más densamente innervados. La Figura 7 muestra imágenes significativas de las características de dichos axones.

Los axones inmunorreactivos para DAT fueron siempre amielínicos, varicosos y muy finos, con un diámetro menor de 0,1  $\mu\text{m}$ . En base a las características del inmunoprecipitado, identificamos tres patrones de marcado, siendo el más numeroso el de tipo I, en la Figura 7 (inmunomarcado intenso junto a la membrana plasmática).

En base a las dimensiones y las características de los axones DAT-ir talámicos puede concluirse que son más parecidos a los axones del sistema meso-cortical que a los del sistema meso-estriatal [véase también (Lewis, Melchitzky et al. 2001, Melchitzky, Erickson et al. 2006)] y puede especularse que los axones meso-talámicos y meso-corticales podrían ser colaterales de las mismas neuronas. No debe olvidarse, no obstante, que los axones dopaminérgicos del tálamo tienen también su origen fuera del mesencéfalo, en particular en el hipotálamo, como quedó expuesto en apartados anteriores.

Tiene particular interés mencionar los datos relativos a los contactos sinápticos con especialización de membrana observados en el tálamo del macaco, identificados por primera vez en este trabajo. El número de tales contactos fue escaso (6 en el núcleo dorsomediano y 4 en los núcleos ventrales examinados), lo que puede obedecer al plano de corte de los axones y a la gran distancia existente entre las terminales y la inmunorreacción (Figura 7). En el núcleo dorsomediano, las estructuras postsinápticas son dendritas que contienen vesículas, por lo que se trata de dendritas presinápticas de interneuronas (Figura 7A: PrsD). En los núcleos ventrales motores, los elementos postsinápticos también son mayoritariamente dendritas con vesículas, aunque también se observó un contacto sobre una dendrita convencional perteneciente a una neurona de proyección (Figura 7B). Por tanto, puede inferirse que la dopamina talámica ejerce una acción predominante sobre las interneuronas, población característica del tálamo de primates y prácticamente ausente en roedores.

## **EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO TALÁMICO EN EL PARKINSONISMO POR MPTP**

La identificación de un nuevo sistema neuronal en el cerebro de primates nos llevó inicialmente a caracterizarlo anatómicamente, como se

describe en los capítulos previos, donde se exponen, además, los correlatos funcionales correspondientes. Cabe preguntarse ahora si el sistema está dañado en las enfermedades que cursan con afectación de neuronas dopaminérgicas, como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson o los trastornos de adicción. Esta pregunta abre un vasto campo de investigación para el futuro. Nosotros hemos empezado por determinar si el sistema dopaminérgico talámico está afectado en el modelo de parkinsonismo experimental inducido por la droga MPTP: en el núcleo dorsomediano del tálamo, la longitud total de axones DAT-ir es menor en grupos de animales tratados con MPTP que en animales controles, y la magnitud de la denervación es mayor en los animales con síntomas graves (Figura 8). Queda por determinar si la denervación observada en el núcleo dorsomediano está igualmente presente en otros núcleos talámicos, particularmente en los ventrales motores, que están ricamente inervados por dopamina y constituyen la diana de los circuitos de los ganglios basales.

En todo caso, si la denervación dopaminérgica talámica observada en el modelo de parkinsonismo por MPTP en primates no humanos acontece también en la enfermedad de Parkinson espontánea que afecta a seres

#### LONGITUD ESTIMADA DE LOS AXONES DAT-ir EN EL NÚCLEO DORSOMEDIANO DEL TÁLAMO

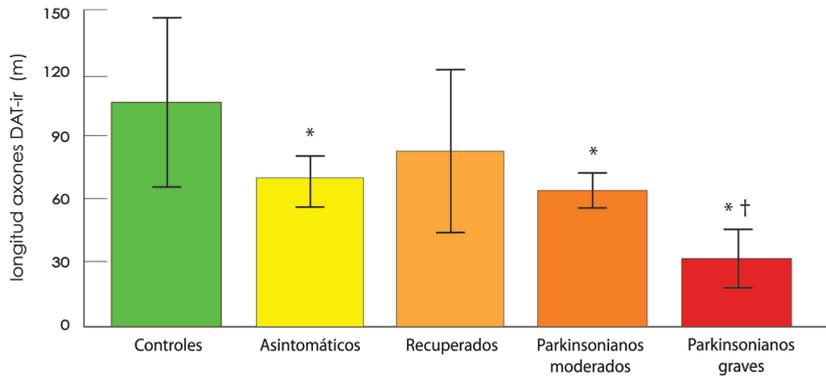


Figura 8. Longitud total estimada en metros de los axones DAT-ir en el núcleo dorsomediano talámico de animales control y animales tratados con MPTP. Los Asintomáticos nunca desarrollaron síntomas tras el tratamiento con MPTP, los «Recuperados» presentaron síntomas tras las dosis de MPTP pero se recuperaron y estaban libres de síntomas al menos un mes antes del sacrificio. Los animales Parkinsonianos presentaron síntomas moderados o graves hasta el momento del sacrificio. Las barras de error representan la desviación estándar. Los grupos de animales Asintomáticos, Parkinsonianos moderados y Parkinsonianos graves contienen longitudes de axones DAT-ir significativamente menores que los animales control. El grupo de animales Parkinsonianos graves además presentan diferencias significativas con el grupo de animales Recuperados ( $p > 0,05$ ).

humanos, tal denervación podría ser un elemento clave para la comprensión de los mecanismos de la enfermedad y de algunas de sus manifestaciones. En particular, los trastornos del sueño y el deterioro cognitivo en fases avanzadas son manifestaciones muy prevalentes y mal explicadas por los modelos de denervación nigroestriatal actuales (Litvan, Aarsland et al. 2011) (Obeso, Rodríguez-Oroz et al. 2010). Nuestros datos experimentales en primates no humanos justifican la necesidad de examinar la innervación dopaminérgica del tálamo de pacientes con enfermedad de Parkinson.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Hemos demostrado que el cerebro de primates, incluido el hombre, posee un sistema dopaminérgico talámico, desconocido hasta la fecha. Este notable sistema con toda probabilidad actúa sobre la actividad de las regiones corticales, estriatales y amigdalinas con las que el tálamo está conectado.

Hemos caracterizado el sistema dopaminérgico talámico de primates en lo referente a su origen, que es múltiple y heterogéneo en cuanto a la expresión del transportador de dopamina, así como en cuanto a su distribución en los diversos núcleos del tálamo. Los mapas derivados de nuestro trabajo son útiles en estudios experimentales sobre sistemas dopaminérgicos en condiciones de salud y de enfermedad. En particular, cabe destacar el interés del nuevo sistema dopaminérgico en trastornos que cursan con disfunción dopaminérgica, como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o los trastornos de adicción, todos ellos específicos de la especie humana. Nuestro trabajo ha abierto nuevas perspectivas para la comprensión de estos trastornos así como para la comprensión de los sistemas dopaminérgicos en condiciones normales en el cerebro humano [véanse (Cervenka, Varrone et al. 2010, Li, Liu et al. 2010, Brunyé, Mahoney et al. 2011, Ishibashi, Ishii et al. 2011, Vassilis 2011)].

Por último, es importante destacar las diferencias entre especies en los sistemas dopaminérgicos. Estas diferencias son particularmente relevantes cuando se utilizan modelos animales para el estudio de enfermedades humanas que cursan con disfunción dopaminérgica, así como cuando se estudian los efectos de drogas psicoactivas que actúan a través del transportador de dopamina, como la cocaína o las anfetaminas. Es importante en todos estos estudios tener en cuenta que el cerebro de

primates tiene más sitios específicos donde esas drogas pueden actuar, en particular en la corteza cerebral y el tálamo, en comparación con el cerebro de roedores.

## **AGRADECIMIENTOS**

El trabajo de investigación que presento es el resultado de muchos esfuerzos personales y de muchas horas de trabajo del grupo de investigación que dirijo. Por eso agradezco y destaco con el máximo interés las aportaciones, la dedicación y la generosidad de mis doctorandos Beatriz Rico Gozalo, Miguel Ángel Sánchez González, Miguel Ángel García Cabezas y Patricia Martínez Sánchez, así como de mi alumna en Medicina Mariana Hernández González-Monje. Su capacidad y su entrega están presentes en todas las líneas de este trabajo, aunque la responsabilidad de su redacción sea enteramente mía. Todos ellos son motivo de gran orgullo para mí, pues, todos se encuentran actualmente trabajando activamente en Neurociencia, desempeñando puestos de responsabilidad y prestigio, en España y los EEUU, incluyendo en algunos casos el ejercicio de disciplinas médicas relacionadas con la Neurociencia, como la Psiquiatría, la Neuropatología y la Neurología.

Para el desarrollo de los estudios de microscopía electrónica de este trabajo contamos con la sobresaliente experiencia y colaboración del Profesor Miguel Garzón García, de nuestro Departamento, quien, además de gran investigador y docente, es una de esas inusuales personas en las que todo el grupo de investigación confiamos para lo científico y para lo no científico.

En los últimos años hemos colaborado, además, con el grupo de Trastornos del Movimiento del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra, dirigido por el Profesor José A. Obeso Inchausti. Gracias a esta colaboración estamos estudiando la afectación del sistema dopaminérgico talámico en el parkinsonismo experimental inducido por la droga MPTP en primates no humanos. La generosidad y empuje del Profesor Obeso, así como el entusiasmo y trabajo de Javier Blesa, han sido fundamentales para iniciar el estudio del sistema dopaminérgico talámico en condiciones patológicas. Para el conteo estereológico de axones dopaminérgicos del tálamo en este modelo experimental ha sido esencial la colaboración experta y siempre paciente del Profesor Carlos Avendaño Trueba, de nuestro Departamento.

El trabajo se ha beneficiado además de la competencia, generosidad y valiosas aportaciones de otras muchas personas, en particular del resto de mis compañeros Profesores y de las Técnicas de Neurohistología del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid, así como de los compañeros Neuropatólogos del Hospital Universitario La Paz.

Finalmente, el trabajo ha sido posible gracias a la financiación recibida del Ministerio de Educación y Ciencia / Ciencia e Innovación, a través de las ayudas de investigación PB 98/0064, BFI 2002/0035, SAF 2005/05380 y SAF 2008/04276. Más recientemente, contamos con el patrocinio de la Cátedra UAM-Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Reciban todos el testimonio de mi más sincero agradecimiento.

## ABREVIATURAS

A	grupo nuclear anterior
AChE	acetilcolinesterasa
AD	núcleo anterodorsal
AI	área auditiva primaria
AM	núcleo anteromedial
AV	núcleo anteroventral
<i>Ca</i>	comisura anterior
Cd	núcleo caudate
<i>Ci</i>	cápsula interna
CL	núcleo central lateral
CM-Pf	complejo centromediano-parafascicular
Csl	núcleo central nucleus-parte superior lateral
DA	dopamina
DAT	transportador de dopamina
<i>F</i>	fornix
GL	núcleo geniculado lateral
GM	núcleo geniculado medial
HI	núcleo lateral de la habénula
Hm	núcleo medial de la habénula
-ir	inmunorreactivo
<i>Itp</i>	pedúnculo talámico inferior
LD	núcleo lateral dorsal
Li	núcleo limitans
<i>Lme</i>	lamina medular externa
LP	núcleo lateral posterior
M	grupo nuclear de la línea media
MD	núcleo dorsomediano
MDI	núcleo dorsomediano – sector lateral

MDv	núcleo dorsomediano – sector ventral
MDp	núcleo dorsomediano – sector posterior
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridina
Pcn	núcleo paracentral
Pf	núcleo parafascicular
Po	núcleo posterior
PrsD	dendrita presináptica
Pt	núcleo paratenial
Pul	complejo nuclear pulvinar
Pul M	núcleo pulvinar medial
Pul O	núcleo pulvinar oral
Pv	núcleo paraventricular
R	núcleo reticular
SI	área somestésica primaria
<i>Thi</i>	tracto habenulo-interpeduncular
VA	núcleo ventral anterior
VAmc	núcleo ventral anterior – parte magnocellular
VAPc	núcleo ventral anterior – parte parvocellular
VAvm	núcleo ventral anterior – parte ventromedial
VI	área visual primaria
VL	núcleo ventral lateral
VLc	núcleo ventral lateral – parte caudal
VLm	núcleo ventral lateral nucleus – parte medial
VLo	núcleo ventral lateral nucleus – parte oral
VM	núcleo ventral medial
VPI	núcleo ventral posterior inferior
VPL	núcleo ventral posterior lateral
VPLo	núcleo ventral posterior lateral – parte oral
VPM	núcleo ventral posterior medial
VPMpc	núcleo ventral posterior medial – parte parvocellular
X	núcleo ventral lateral - área X
ZI	zona incerta

## BIBLIOGRAFÍA

- AGID, Y. (1991). «Parkinson's disease: pathophysiology.» *Lancet* **337**: 1321-1324.
- AOSAKI, T., et al. (1994). «Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys.» *Science* **265**: 412-415.
- BERGER, B. and P. GASPAS (1994). *Phylogeny and development of chatecholamine systems in the CNS of vertebrates*. Cambridge, Cambridge University Press.
- BERGER, B., et al. (1991). «Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: Unexpected differences between rodents and primates.» *Trends Neurosci.* **14**: 21-27.
- BISSIÈRE, S., et al. (2003). «Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition.» *Nat.Neurosci.* **6**: 587-592.

- BLESA, J., et al. (2012). «The nigrostriatal system in the presymptomatic and symptomatic stages in the MPTP monkey model: a PET, histological and biochemical study». *Neurobiol. Dis.* **48**: 79-91.
- BROWN, R. M., et al. (1979). «Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: concentrations and in vivo synthesis rates.» *Brain Res.* **168**: 133-150.
- BROZOSKI, T. J., et al. (1979). «Cognitive deficits caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey.» *Science* **205**: 929-932.
- BRUNYÉ, T. T., et al. (2011). «Acute caffeine consumption enhances the executive control of visual attention in habitual consumers.» *Brain Cognition* **74**: 186-192.
- CERVENKA, S., et al. (2010). «PET studies of D2-receptor binding in striatal and extrastriatal brain regions: biochemical support in vivo for separate dopaminergic systems in humans.» *Synapse* **64**: 478-485.
- CILIAK, B. J., et al. (1999). «Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain.» *J. Comp. Neurol.* **409**: 38-56.
- CILIAK, B. J., et al. (1995). «The dopamine transporter: Immunocytochemical characterization and localization in brain.» *J. Neurosci.* **15**: 1714-1723.
- GARCÍA-CABEZAS, M. A., et al. (2009). «Dopamine innervation in the thalamus: monkey versus rat.» *Cereb Cortex* **19**: 424-434.
- GARCÍA-CABEZAS, M. A., et al. (2007). «Distribution of the dopamine innervation in the macaque and human thalamus.» *Neuroimage* **34**: 965-984.
- GOLDMAN-RAKIC, P. S. and R. M. Brown (1981). «Regional changes of monoamines in cerebral cortex and subcortical structures of aging rhesus monkeys.» *Neuroscience* **6**: 177-187.
- GONZALEZ-MONJE, M. et al. (2012). «Dopamine denervation of thalamic mediodorsal nucleus in MPTP parkinsonian monkeys». 8th Forum of FENS (Federation of European Neuroscience Societies).
- GROENEWEGEN, H. J. (1988). «Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography.» *Neuroscience* **24**: 379-432.
- ISHIBASHI, K., et al. (2011). «Binding of pramipexole to extrastriatal dopamine D2/D3 receptors in the human brain: a positron emission tomography study using <sup>11</sup>C-Flb 457.» *Plos One* **6**: e17723.
- JACKSON-LEWIS, V., et al. (2012). «Animal models of Parkinson's disease». *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**: 5183-5185.
- KITAHAMA, K., et al. (1994). *Catecholamine systems in mammalian midbrain and hindbrain: theme and variations. Phylogeny and development of catecholamine systems in the CNS of vertebrates.* W. J. A. J. Smeets and A. Reiner. Cambridge, Cambridge University Press: 183-205.
- LEWIS, D. A., et al. (2001). «Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: Regional, laminar, and ultrastructural localization.» *J. Comp. Neurol.* **432**: 119-136.
- LI, W., et al. (2010). «White matter microstructure changes in the thalamus in Parkinson disease with depression: a diffusion tensor MR imaging study.» *Am J Neuroradiol* **31**: 1861-1866.
- LITVAN, I., et al. (2011). «MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov. Disord.* **26**: 1814-1824.

- MELCHITZKY, D. S., et al. (2006). «Dopamine innervation of the monkey mediodorsal thalamus: Location of projection neurons and ultrastructural characteristics of axon terminals.» *Neuroscience* **143**: 1021-1030.
- MELCHITZKY, D. S. and D. A. LEWIS (2001). «Dopamine transporter-immunoreactive axons in the mediodorsal thalamic nucleus of the macaque monkey.» *Neuroscience* **103**: 1033-1042.
- MOUTON, P. R., et al. (2002). «Stereological length estimation using spherical probes.» *J. Microsc.* **206**: 54-64.
- NICOLA, S. M., et al. (2000). «Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens.» *Annu.Rev.Neurosci.* **23**: 185-215.
- OBESO, J. A., et al. (2010). «Missing pieces in Parkinson's disease puzzle.» *Nat. Med.* **16**: 653-661.
- PAPADOPOULOS, G. C. and J. G. PARNAVELAS (1990). «Distribution and synaptic organization of dopaminergic axons in the lateral geniculate nucleus of the rat.» *J. Comp. Neurol.* **294**: 356-361.
- SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, M. A., et al. (2005). «The primate thalamus is a key target for brain dopamine.» *J. Neurosci.* **25**: 6076-6083.
- SAWAGUCHI, T. and P. S. GOLDMAN-RAKIC (1991). «D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: Involvement in working memory.» *Science* **251**: 947-950.
- SAWAGUCHI, T. and P. S. GOLDMAN-RAKIC (1994). «The role of D1-dopamine receptor in working memory: Local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task.» *J.Neurophysiol.* **71**: 515-528.
- SCHULTZ, W. (2002). «Getting formal with dopamine and reward.» *Neuron* **36**: 241-263.
- VASSILIS, C. (2011). «Origins of a repetitive and c-contractive biphasic pattern of muscle activation in Parkinson's disease.» *Neural Networks* **24**: 592-601.
- VERNEY, C. (1999). «Distribution of the catecholaminergic neurons in the central nervous system of human embryos and fetuses.» *Microsc. Res. Tech.* **46**: 24-47.
- WILLIAMS, S. M. and P. S. GOLDMAN-RAKIC (1993). «Characterization of the dopaminergic innervation of the primate frontal cortex using a dopamine-specific antibody.» *Cereb. Cortex* **3**: 199-222.

## INTERVENCIONES

### Prof. Rubia Vila

Quiero felicitar y también agradecer a la Prof. Cavada por su excelente e interesante presentación, que me ha sugerido dos preguntas.

La primera está en relación con la función de filtro del tálamo y sería: ¿qué papel podría jugar el sistema dopaminérgico talámico en relación con dos fenómenos o procesos en los que supuestamente está implicada la dopamina, como la creatividad y la esquizofrenia?

La segunda sobre la esquizofrenia: ¿Se podría plantear una disminución de la dopamina en la vía meso-talámica junto con aumento simultáneo de la dopamina en la vía meso-límbica?

Finalmente, yo también me he preguntado cómo es posible que no se haya descubierto antes este sistema dopaminérgico talámico, porque aunque es cierto que la rata es el animal experimental más usado, también hace tiempo que se experimenta con primates no humanos.

Gracias de nuevo

### **Prof. Sánchez García**

Profesora Carmen Cavada su presentación ha sido magnífica. Mi cordial enhorabuena. No es fácil conseguirlo pero usted lo ha logrado. Hasta los que no somos del gremio morfológico hemos podido seguir su exposición absolutamente lógica. Al hilo de este comentario me viene a la memoria lo feliz y entusiasmado que se hubiera sentido don Fernando Reinoso escuchando su presentación de un tema tan complejo con elegancia, profundidad y sencillez al tiempo.

Ahora alguna reflexión y preguntas que como farmacólogo me planteo a vuela pluma .

1º ¿El sistema de transporte para dopamina es absolutamente específico o lo comparten otras aminas biógenas? ¿Se bloquea por los mismos agentes (leace cocaína, antidepresivos tricíclicos, privación de sodio, etc) que el si «*uptake 1*» para catecolaminas y serotonina? ¿Comparte algo con el sistema de captación de colina?

2º En la imagen obtenida con microscopio electrónico que usted ha presentado se ven vesículas dopaminérgicas creo ¿pero son únicamente dopaminérgicas o contienen otros componentes como glutamato, péptidos opioides, y otros posibles neurotransmisores?

3º ¿El fármaco MPTP que produce parkinsonismo, utiliza el mismo sistema de transporte para dopamina y afecta únicamente a neuronas dopaminérgicas? ¿Qué ocurre con otras neuronas catecolaminérgicas, glutamatérgicas, colinérgicas o gabaérgicas?

4º Finalmente me gustaría saber ¿qué conexiones establece este sistema talámico-dopaminérgico-difuso con la corteza cerebral? Me refiero al conjunto de neuronas de las distintas capas corticales. ¿Qué papel funcional tendrían estas conexiones? ¿Activadoras, inhibidoras? ¿Conectan con neuronas gabaérgicas o glutamatérgicas?

Para terminar, de nuevo mi cordial enhorabuena por la profundidad y sencillez de su presentación.

### **Prof. Rodríguez Rodríguez**

No, no nos equivocamos al otorgar el premio de la Real Academia Nacional de Medicina a la profesora D<sup>a</sup>. Carmen Cavada.

Cuando nos visita un paciente parkinsoniano, encontramos habitualmente sintomatologías diferentes. No es infrecuente que dada la actividad rehabilitadora nos etiqueten en una dedicación sobre el ejercicio o sobre la alteración, dificultad o limitación en el movimiento.

El último paciente, que un médico neurólogo le había diagnosticado la enfermedad de parkinson, acude, ante la identidad rehabilitadora señalada, para que confirmemos, o más bien, desconfirmemos el diagnóstico.

Por la expresión en la observación inicial, decidimos comenzar con pruebas cognitivas sencillas, después de revisar la batería de pruebas complementarias que aportaba. Ya habíamos indagado que solía tener estreñimiento, nicturia, y que relacionándolo con el reciente catarro, había perdido casi en su totalidad la función del olfato.

La persona acompañante y el mismo paciente, lo que querían era que comprobara que no tenía temblor.

Le solicito que se ponga de pie, breve UPARS, no sin señalar su acompañante que no se ponga de mal humor y que colabore. Observo la postura en bipedestación, el leve bloqueo o «imantación» a la marcha, compruebo los reflejos de enderezamiento, test de retropulsión y concluyo con un Tinetti. Al objeto, más para complacer, que por necesidad, le mando alternativamente que mueva las extremidades superiores, y efectivamente no aparece ni el llamado temblor reemergente, o intencional.

Expongo que la enfermedad de Parkinson es muy variable, tanto en la edad de comienzo como en su afectación o sintomatología así como en su evolución, y que según el tipo y localización de la lesión celular, puede comenzar la enfermedad de Parkinson sin alteración motora, o ser esta muy leve, como acontece en él.

La pregunta que le deseo formular es: con el empleo de MPTP, que usted utiliza en los primates ¿se puede obtener y observar diferencias de lesión de un área celular o de otra o de las células intercalares, o de sus conexiones?

De nuevo muchas gracias por la comunicación y reitero la felicitación.

**PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE**

El trabajo de la Dra. Cavada es realmente sorprendente y solo quiero resaltar como en la actualidad gracias a la potencia de una inmunohistoquímica cada vez más refinada es posible trabajar con modelos de gran complejidad como primates o cerebro humano adulto. La conferencia ha provocado un debate interesantísimo donde todavía quedan preguntas sin respuesta pero estoy seguro que la Dra. Cavada volverá aquí dentro de pocos años para contarnos sus hallazgos sobre sistema dopaminérgicos en el tálamo, porque se trata de una línea de investigación que está todavía muy lejos de agotarse.

Las conferencias de Ribera siempre despiertan interés porque tienen siempre rigor y además un profundo sentido clínico, como ha dicho no existe una teoría holística sobre el envejecimiento y tampoco una terapia específica contra el envejecimiento, lo único y fundamental que podemos hacer es curar y prevenir las enfermedades propias del envejecimiento y que poco a poco van fragilizando al anciano.

Por último resaltar que ha dicho que la gente feliz vive más años, además los vive mejor pero sobre todo invita a reflexionar sobre si esto de la felicidad, que es un concepto mal definido, puede ser objeto de una actuación pedagógica o terapéutica.

No quiero terminar sin volver a expresar públicamente el sentimiento de pesar de todos nosotros por la desaparición del Prof. Pedraza.



VI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE MARZO DE 2014

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

**DEL PET-TAC AL PET-RM**  
***FROM THE CT-PET TO THE MRI-PET***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

**ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA TRASLACIONAL:**  
**MODELOS CLÍNICOS**

***RADIATION ONCOLOGY: CONTEXT IN CANCER ME-***  
***DICINE AND CLINICAL TRASLATIONAL RESEARCH***  
***MODELS***

Por el Ilmo. Sr. D. FELIPE A. CALVO MANUEL

Académico Correspondiente



**DEL PET-TAC AL PET-RM**  
***FROM THE CT-PET TO THE MRI-PET***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

**Resumen**

PET-TAC es una técnica de imagen multimodalidad cuya utilidad diagnóstica ha sido demostrada en especial en oncología y neurociencias. Hay alrededor de 100 equipos de esta modalidad en España.

PET-RM es una nueva técnica de imagen multimodalidad recientemente instalada en España. Sus principales ventajas sobre PET-TAC son: la reducción de la dosis absorbida de radiación y el mejor contraste entre tejidos normales y patológicos, especialmente en tumores de tejidos blandos y desórdenes neurológicos y psiquiátricos.

**Abstract**

CT-PET is a multimodality imaging technique which diagnostic utility has been demonstrated especially in oncology and neurosciences. There is about 100 equipments of this modality in Spain.

MRI-PET is a new multimodality imaging technique recently installed in Spain. Its main advantages over CT-PET are: the reduction in the absorbed dose of radiations and the better contrast between normal and pathological tissues, especially in soft tissue tumors and neurological disorders.

El 24 de Octubre de 1995 leí el Discurso de Ingreso en esta Real Academia Nacional de Medicina, titulado «La Tomografía por Emisión de Positrones en Oncología». El Discurso fue contestado por el Académico de Número Prof. Francisco Alonso Fernández. El discurso estaba basado en datos bibliográficos pues en aquel momento no existía esta tecnología en España.

Apenas un mes después se inauguró en Madrid el primer Centro de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) del que fui impulsor y primer Director. El 20 de Noviembre de este mismo año se realizó el primer estudio PET, siendo yo mismo el primer paciente.

Poco después se añadió la tecnología TAC al PET, constituyendo los nuevos equipos multimodalidad. Con esta adición se incrementó la fiabilidad del PET.

En este momento PET-TAC es una tecnología muy bien implantada con aplicaciones importantes en especial en oncología y neurociencias. PET aporta la información metabólica, funcional y molecular. TAC aporta información anatómica y estructural y permite corregir alguno de los artefactos de PET. En la actualidad solamente se comercializan equipos PET-TAC.

En España existen en este momento 84 equipos PET y PET-TAC, es decir, alrededor de 1.8/millón de habitantes. El 43% de ellos son de titularidad pública y el resto de titularidad privada.

Sin embargo PET-TAC tiene algunas limitaciones. En primer lugar cada estudio supone una exposición a radiaciones del paciente, debida principalmente a la componente TAC del equipo. Esta limitación adquiere mayor importancia cuando se necesita aplicar la técnica a niños o adolescentes y cuando se espera la repetición de varios estudios por revisiones o valoración de la respuesta a la terapia. Otras limitaciones son la escasa resolución de contraste de TAC en tejidos blandos, la necesidad de utilizar contrastes radiológicos y la presencia de artefactos debidos a prótesis y otros elementos.

Las razones anteriores han facilitado la reciente llegada de una nueva tecnología de imagen multimodalidad <sup>1</sup>. Se trata de la asociación de PET con Resonancia Nuclear Magnética (PET-RM).

Desde varios años antes se venían realizando fusiones por software de imágenes de PET y de RM obtenidas en equipos separados. Este planteamiento presentaba dos principales limitaciones. La primera es debida a las diferencias en el alineamiento de las imágenes de ambas técnicas obtenidas en distintas posiciones y momentos. La segunda es el largo tiempo necesario para cumplimentar el estudio por la adición de los tiempos de cada uno de los dos componentes.

El hecho que ha hecho posible la implantación de la técnica PET-RM ha sido la aparición de los primeros equipos simultáneos <sup>2,3</sup>. Los detectores de PET se encuentran situados por dentro de las estructuras de la RM y tras superar tecnológicamente los problemas de mutuas interferencias,

se ha conseguido hacer a la vez la adquisición de PET y RM en un tiempo aceptable por la mayoría de los pacientes. Así, un estudio estándar oncológico de cuerpo completo puede adquirirse en 30 minutos. Este tiempo se puede alargar hasta 90 minutos si se quieren obtener informaciones adicionales de áreas localizadas del cuerpo mediante aplicación de las oportunas secuencias de la RM (angiografía, espectroscopia, imagen de difusión, etc).

Existen ya 55 equipos simultáneos instalados en el mundo, la mayoría de ellos en USA y Centroeuropa. En España no existe ninguno aunque se esperan los primeros próximamente.

La primera duda que surge ante la aparición de esta nueva tecnología es si la RM sería capaz de corregir los artefactos de PET con la misma eficacia que TAC. El principal artefacto de PET es la atenuación. La atenuación es corregida con gran facilidad a partir de los datos de TAC pues el agente físico utilizado en ambas técnicas consiste en fotones de diferente energía y cuya atenuación se relaciona por un factor fijo. La corrección de atenuación de PET mediante RM se basa en el método de Dixon que consiste en asignar a cada volumen de tejido (voxel) una determinada naturaleza tisular (agua, grasa, pulmón y aire) y aplicar a continuación una corrección de atenuación teórica según el tipo de tejido asignado. Mediante esta técnica la calidad de las imágenes de PET-RM es, como mínimo, similar a las de PET-TAC. Por otra parte, las cifras del parámetro más usado en PET para medir la intensidad de captación, el Valor de Captación Estándar (SUV), medidas con PET-RM se correlacionan bien con las medidas por PET-TAC, lo que avala la validez del método de Dixon. Los contrastes de RM no parecen afectar significativamente el SUV<sup>4</sup>.

De este modo los métodos de trabajo y los flujos de pacientes, especialmente en aplicaciones oncológicas, pueden ser muy similares con ambas técnicas<sup>5</sup>.

Pero la RM permite corregir otros artefactos de PET con mayor eficacia que TAC. Entre ellos el Efecto de Volumen Parcial. La corrección de este artefacto mejora considerablemente la calidad de las imágenes de PET. Otro artefacto importante es el movimiento. Puede aparecer en caso de pacientes con temblor (enfermedad de Parkinson) o en lesiones situadas en órganos con movimiento (tumores pulmonares o de la cúpula hepática). También la corrección del movimiento es más fácil con RM que con PET<sup>6,7</sup> y no requiere colocar detectores de movimiento sobre el cuerpo de los pacientes.

Una gran ventaja de la PET-RM sobre la PET-TAC es una reducción de las dosis de radiación absorbida en los pacientes de hasta el 80 %. Por tanto es la técnica de elección cuando exista indicación de PET en niños y adolescentes o cuando se prevea una posible repetición frecuente de estudios.

En lo que respecta a las indicaciones las podemos subdividir en las cardiológicas, en patología neurológica y en oncología. De menor importancia serían las indicaciones en enfermedades inflamatorias (arteriritis, sarcoidosis, etc) e infecciosas (fiebre de origen desconocido, infecciones de prótesis de cadera, rodilla, etc.).

En la práctica clínica actual es frecuente la realización a un elevado número de pacientes de PET-TAC y RM en dos tiempos, con dos citaciones, dos informes y asistencia del paciente a dos instalaciones diferentes y en ocasiones alejadas. Esto sucede en tumores cerebrales, trastornos cognitivos y demencias y tumores de mama, cabeza y cuello y próstata entre otros. La PET-RM permite eliminar la necesidad de PET-TAC en estos casos y realizar los dos estudios en uno, con la consiguiente reducción de molestias al paciente, gastos y demoras.

En cardiología las principales indicaciones son el estudio de la viabilidad miocárdica, la detección de placas de ateroma y especialmente de la placa vulnerable y la medición de diversos parámetros fisiológicos (flujo miocárdico, etc).

En neurociencias las principales indicaciones van a ser los tumores cerebrales, la epilepsia y los trastornos cognitivos, demencias y enfermedades neurodegenerativas <sup>8</sup>.

En Oncología, además de las indicaciones relacionadas con la reducción de dosis de radiaciones, podemos decir que donde RM es mejor que TAC, PET-RM es mejor que PET-TAC <sup>9</sup>. La mejor resolución de contraste de RM en tejidos blandos, la hace más deseable que TAC en tumores cerebrales <sup>10</sup>, de cabeza y cuello, de mama, hepáticos, prostáticos, de cérvix, linfomas, tumor de origen desconocido, cáncer de pulmón, etc <sup>11-15</sup>. Por tanto, cuando exista indicación de PET en estos tumores será deseable hacer PET-RM en lugar de PET-TAC. En nuestra opinión no se requieren nuevas evaluaciones para llegar a estas conclusiones.

Finalmente las aplicaciones en investigación se presentan como muy prometedoras. Cuando hablamos de PET o de RM no hablamos de dos exploraciones que aporten cada una de ellas una información monográfica. En PET la información suministrada varía según el radiotrazador utilizado, habiéndose descrito cientos de radiotrazadores PET dirigidos

a blancos moleculares muy dispares y situados dentro de las células, en las membranas o en el espacio extracelular. Por otra parte la información aportada por la RM ofrece multitud de posibilidades diferentes según las secuencias aplicadas. Se genera así una multitud de parejas de baile distintas cuya aportación a la ciencia está aún por explorar. En todo caso van a permitir conocer mejor la fisiopatología de las enfermedades, van a potenciar la investigación translacional, van a colaborar en la instauración de la medicina personalizada y de la terapia de precisión, van a acortar significativamente el periodo de estudio e implantación de nuevos fármacos y a conocer mejor sus efectos. Todo esto va a significar su inclusión cada vez más frecuente en Proyectos de Investigación y Ensayos Clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) MR/PET: A New Challenge in Hybrid Imaging. Matthias K. Werner, Holger Schmidt, Nina F. Schwenger. DOI:10.2214/AJR.12.8724.
- 2) Hybrid PET/MRI imaging with continuous table motion. Harald Braun, Susanne Ziegler, Daniel H. Paulus, and Harald H. Quick. *Med. Phys.* 39: 2735-45, May 2012.
- 3) Performance Measurements of the Siemens mMR Integrated Whole-Body PET/MR Scanner. Gaspar Delso, Sebastian Fürst, Björn Jakoby, Ralf Ladebeck, Carl Ganter, Stephan G. Nekolla, Markus Schwaiger, and Sibylle I. Ziegler. *J Nucl Med* 2011; 52:1-9. DOI: 10.2967/jnumed.111.092726.
- 4) Effect of MR contrast agents on quantitative accuracy of PET in combined whole-body PET/MR imaging. Cristina Lois, Ilja Bezrukov, Holger Schmidt, Nina Schwenger, Matthias K. Werner, Jürgen Kupferschläger, Thomas Beyer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. DOI 10.1007/s00259-012-2190-0.
- 5) Workflow and Scan Protocol Considerations for Integrated Whole-Body PET/MRI in Oncology. Axel Martinez-Möller, Matthias Eiber, Stephan G. Nekolla, Michael Souvatzoglou, Alexander Drzezga, Sibylle Ziegler, Ernst J. Rummeny, Markus Schwaiger, and Ambros J. Beer. *J Nucl Med* 2012; 53:1-12. DOI: 10.2967/jnumed.112.109348.
- 6) MRI-Based Nonrigid Motion Correction in Simultaneous PET/MRI. Se Young Chun, Timothy G. Reese, Jinsong Ouyang, Bastien Guerin, Ciprian Catana, Xuping Zhu, Nathaniel M. Alpert, and Georges El Fakhri. *J Nucl Med* 2012; 53:1-8. DOI: 10.2967/jnumed.111.092353.
- 7) Respiratory Motion Correction in Oncologic PET Using T1-Weighted MR Imaging on a Simultaneous Whole-Body PET/MR System. Christian Würsling, Holger Schmidt, Petros Martirosian, Cornelia Brendle, Andreas Boss, Nina F. Schwenger, Lars Stegger. *J Nucl Med* 2013; 54:1-8. DOI: 10.2967/jnumed.112.105296.

- 8) PET/MRI for Neurologic Applications. Ciprian Catana, Alexander Drzezga, Wolf-Dieter Heiss, and Bruce R. Rosen. *J Nucl Med* 2012; 53:1–10. DOI: 10.2967/jnumed.112.105346.
- 9) Molecular imaging in oncology: the acceptance of PET/CT and the emergence of MR/PET imaging. Christiaan Schiepers, Magnus Dahlbom. *Eur Radiol* (2011) 21:548–554. DOI 10.1007/s00330-010-2033-y.
- 10) Multimodal imaging utilising integrated MR-PET for human brain tumour assessment. Irene Neuner, Joachim B. Kaffanke, Karl-Josef Langen, Elena Rota Kops, Lutz Tellmann, Gabriele Stoffels, Christoph Weirich, Christian Filss, Jürgen Scheins, Hans Herzog, N. Jon Shah. *Eur Radiol* (2012) 22:2568–2580. DOI 10.1007/s00330-012-2543-x.
- 11) Oncologic PET/MRI, Part 1: Tumors of the Brain, Head and Neck, Chest, Abdomen, and Pelvis. Christian Buchbender, Till A. Heusner, Thomas C. Lauenstein, Andreas Bockisch, and Gerald Antoch. *J Nucl Med* 2012; 53:928–938 DOI: 10.2967/jnumed.112.105338.
- 12) Oncologic PET/MRI, Part 2: Bone Tumors, Soft-Tissue Tumors, Melanoma, and Lymphoma. Christian Buchbender, Till A. Heusner, Thomas C. Lauenstein, Andreas Bockisch, and Gerald Antoch. *J Nucl Med* 2012; 53:1244–1252. DOI: 10.2967/jnumed.112.109306.
- 13) First Clinical Experience with Integrated Whole-Body PET/MR: Comparison to PET/CT in Patients with Oncologic Diagnoses. Alexander Drzezga, Michael Souvatzoglou, Matthias Eiber, Ambros J. Bee, Sebastian Fürst, Axel Martinez-Möller, Stephan G. Nekolla, Sibylle Ziegler, Carl Ganter, Ernst J. Rummeny, and Markus Schwaiger. *J Nucl Med* 2012; 53:1–11. DOI: 10.2967/jnumed.111.098608.
- 14) Pulmonary Lesion Assessment: Comparison of Whole-Body Hybrid MR/PET and PET/CT Imaging—Pilot. Study1. Nina F. Schwenger, Christina Schraml, Mark Müller, Cornelia Brendle, Alexander Sauter, Werner Spengler, Anna C. Pfannenberger, Claus D. Claussen, Holger Schmidt. *Radiology* 2012; 264: 551-58.
- 15) Whole-body MR/PET: applications in abdominal imaging. N.F. Schwenger, H. Schmidt, C. D. Claussen. *Abdom Imaging* (2011). DOI: 10.1007/s00261-011-9809-7.

## INTERVENCIONES

### Prof. Seoane Prado

Su exposición excelente, completa y clara anuncia un próximo y notable avance en la combinación de técnicas de imagen RM con PET. Un primer aspecto de gran interés se refiere a la visualización de placas amiloides en cerebros con Alzheimer, una enfermedad que hasta hace poco solo *post mortem* podía diagnosticarse con certeza. ¿Existen también marcadores para la proteína tau?

Por otra parte, una cuestión relativa a los métodos de atenuación de imagen: ¿es preciso en el caso de PET-NMR computarla también en función de la profundidad anatómica, junto el tipo de tejido? Por último, ¿podría detallar el funcionamiento de los nuevos detectores *time of flight*?

### **Prof. Calatayud**

Mi felicitación al Prof. Carreras por la excelente y completa conferencia que ha dictado tanto en contenido como didáctica, que me recordaba nuestros tiempos en la Universidad de Zaragoza. Por aquel entonces se daba máxima importancia al PET-TAC. Es que ahora se van a sustituir todas las exploraciones por la RNM-PET?

En segundo lugar me gustaría que me aclarase: Cuando hablamos de procesos degenerativos del Sistema Nervioso siempre nos referimos a procesos cerebrales como Parkinson, Alzheimer, etc. y nos olvidamos de los procesos degenerativos del Sistema Nervioso periférico y de la médula. Pregunta, con este nuevo procedimiento tendremos posibilidad de mejorar los diagnósticos precoces de la patología medular y de los nervios periféricos?

### **Prof. Ribera Casado**

«Mis felicitaciones al Prf. Carreras por su intervención, brillante, y que abre muchas puertas al futuro en campos muy diversos. Dado que se trata de una técnica que va a generar una demanda enorme mi pregunta es en qué medida se han evaluado sus costes y su viabilidad económicas. Felicidades de nuevo».

### **Prof. Guillén García**

Como lo primero es antes, felicito al Prof. José Luis Carreras por su excelente conferencia que ha tratado sobre un tema de gran actualidad, relevancia diagnóstica y que reduce en un 90% la radiación al paciente que se le aplica. ElPET-RM combina la tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Resonancia Magnética (RM) para conseguir una imagen diagnóstica.

Ha mencionado indicaciones sobre todo en tumores, pero en la especialidad de la C.O.T. que yo me ocupo puede tener excelentes contribuciones en prótesis articulares, E. Paget, lumbalgias, mielomas, osteomielitis...

En cuanto a las prótesis articulares es muy importante distinguir pronto si están infectadas o aflojadas, pues el tratamiento es distinto. La contribución del PET-RM a esta patología, por supuesto, siempre que la RM utilizara el software que anula las distorsiones que proceden del material ferromagnético de la prótesis de cadera, rodilla, hombro, tobillo, sería una gran aportación pues las artroplastias están entre los 3 más altos costes de la medicina.

En cuanto al Paget le pediría si este procedimiento sobre el que usted ha disertado facilitara el diagnóstico de la degeneración tumoral (sarcoma). ¿Cuál sería la aportación de la PET-RM ante sospecha de malignización sarcomatosa en la enfermedad de Paget cuando el dolor aumenta? ¿En el futuro cree usted que dispondremos de protocolos de diagnóstico y seguimiento?

En cuanto a la lumbalgia, el omnipresente dolor de espalda, segunda causa de baja médica, podría llevarnos al origen del dolor, disco, degeneración articular, quistes sinoviales, rizartrosis, músculo...

Y por último qué aportaría a la evolución de un foco de fractura a la osteomielitis y mieloma.

Bien, gracias, Prof. Jose Luis Carreras, por su conferencia que tanto interés ha despertado.

## **CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS**

En primer lugar quiero agradecer a todos los intervinientes sus palabras y sus interesantes cuestiones. Paso a continuación a contestar a todas ellas.

### **Prof. Seone Prado**

En efecto existen ya trazadores de Amiloide marcados con  $^{11}\text{C}$  y con  $^{18}\text{F}$ . Incluso 2 de ellos están ya registrados y autorizados para su uso por la Agencia Española del Medicamento. Sin embargo no existe por ahora

ningún trazador autorizado para la proteína tau aunque se están probando varios en ensayos clínicos.

Respecto a la corrección de atenuación es cierto que el método de Dixon, el más utilizado en PET-RM, tiene en cuenta no sólo el tipo de tejido sino también la profundidad de donde procede la radiación.

Los nuevos detectores *time of flight* miden la diferencia de tiempo de llegada de fotones a dos detectores opuestos, lo que permite ubicar exactamente la profundidad de los eventos de la aniquilación y reducir los *random* (falsas coincidencias por azar). Ya disponen de ellos muchas cámaras PET-TAC y también algunas de las cámaras PET-RM disponibles en el mercado.

### **Prof. Calatayud**

El PET-RM va a superar al PET-TAC en muchas de sus indicaciones. En pacientes en edad pediátrica o juvenil, la reducción de dosis de radiación absorbida que supone sustituir el TAC por la RM, la convierte en la técnica de elección en este grupo de edad. Por otra parte el mejor contraste entre tejidos sanos y patológicos, especialmente en tumores de tejidos blandos y procesos neurodegenerativos, también hace que PET-RM sea preferible en estas patologías. En lesiones medulares tumorales e inflamatorias también podría tener utilidad, pero para lesiones de los nervios periféricos posiblemente la resolución no es suficiente. No obstante también PET-RM tiene algunas limitaciones, precio, duración, contraindicaciones de la RM, etc, por lo que es de esperar que ambas técnicas van a convivir durante un tiempo largo.

### **Prof. Ribera Casado**

Es evidente que PET-RM es una técnica más cara que PET-TAC a corto plazo. Sin embargo, si se utiliza correctamente puede ser muy rentable a medio y largo plazo. Voy a poner dos ejemplos. El primer ejemplo: se sabe que la repetición de varios TAC en niños y jóvenes puede inducir segundos tumores unos años más tarde. Estos segundos tumores, además del grave perjuicio para la persona que los sufra, generan un gasto mucho mayor que el que habría supuesto sustituir el PET-TAC por PET-RM. El segundo ejemplo: en muchos pacientes se realizan actualmente

por un lado una RM cerebral y por otro un PET-TAC. Esto supone dos estudios, dos citaciones para el paciente y acompañantes, dos informes y dos listas de espera. Ambas exploraciones pueden ser sustituidas con ventaja por una única PET-RM con el consiguiente ahorro. No obstante estudios económicos profundos están pendientes de realizar.

### **Prof. Guillén García**

Tanto PET-TAC como PET-RM se están utilizando en detección de infección e inflamación en prótesis articulares y vasculares, arteritis, endocarditis, fiebre de origen desconocido, etc. Aunque la evidencia es menor que en oncología, no cabe duda de que existen indicaciones emergentes en este campo. En las prótesis metálicas es necesario superar los artefactos originados en RM. Una indicación potencial que nos parece muy interesante, como apunta el Prof. Guillén, es la detección precoz de malignización de la enfermedad de Paget. Hay algunas publicaciones con PET-TAC pero no conozco ninguna con PET-RM.

En cuanto a la lumbalgia el PET-RM puede aportar, en una sola exploración, la información que aportan ambos componentes, detectando las posibles lesiones orgánicas del canal, de las vértebras, de los discos, etc.

En mieloma ya hay alguna publicación muy preliminar que demuestra utilidad del PET-RM. En fracturas está por ver esta utilidad.

# **ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA TRASLACIONAL: MODELOS CLÍNICOS**

## ***RADIATION ONCOLOGY: CONTEXT IN CANCER ME- DICINE AND CLINICAL TRASLATIONAL RESEARCH MODELS***

Por el Ilmo. Sr. D. FELIPE A. CALVO MANUEL

Académico Correspondiente

### **Resumen**

La Oncología Radioterápica es medicina clínica apoyada en el desarrollo tecnológico en imagen biomédica, generación de radiaciones ionizantes y radiobiología del cáncer y de los tejidos normales. Las oportunidades de investigación y desarrollo traslacional encuentran modelos clínicos basados en innovación asistencial con recursos hospitalarios disponibles en la práctica clínica. Se describen, a modo de ejemplo, los resultados maduros de proyectos de oncología radioterápica traslacional: a) imagen y expresión molecular de la radio-respuesta; b) el control del cáncer oligo-recurrente mediante intensificación con radioterapia intraoperatoria y cirugía de rescate; c) navegación quirúrgica virtual para radioterapia intraoperatoria estereotáxica guiada por la imagen en tiempo real.

### **Abstract**

Radiation Oncology is a clinical speciality supported by technological development including biomedical imaging, ionizing radiation generators and radiobiology of cancer and normal tissues. Translational research and development opportunities incorporate clinical models available in hospital practice with academic interest in health care innovative approaches. Examples of mature research projects in translational radiation oncology are described: a) molecular imaging and expression for radioresponse assessment; b) oligo-recurrent cancer results after rescue surgery and intensified radiotherapy; c) stereotactic surgical navigation for intraoperative radiotherapy.

## INTRODUCCIÓN

Este texto elabora los contenidos de la sesión académica compartida con el Prof. José Luis Carreras el día 4 de Marzo de 2014. Esta oportunidad para reflexionar y transmitir el presente y futuro más inmediato de la oncología radioterápica en la Real Academia estuvo precedida y acompañada de una especial conmoción. Tan solo siete días antes (en la anterior sesión científica ordinaria de la Real Académica Nacional de Medicina) se recordó, con un sobrecogedor momento de silencio, la inesperada noticia del fallecimiento del Profesor Vicente Pedraza Muriel. El Profesor Pedraza era académico numerario y jalonó su vida de servicios, innumerables y esforzados, a la Medicina, Universidad, formación de especialistas, sociedades científicas, academias médicas y política educativa. El Profesor Carreras con serenidad, admiración y justicia hizo su elogio «in memoriam» definitivo el día 17 de Junio de 2014. Este trabajo es un tributo a la luz de bondad e inteligencia que transmitía Vicente en su pasión por la verdad y por una sociedad más humana. Vicente Pedraza fue Presidente de la Comisión Nacional de la especialidad de Oncología Radioterápica, Presidente de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica e impulsor de la promoción académica de generaciones contemporáneas de profesores numerarios de universidad. Su huella y su legado están entre líneas, latiendo, en estas reflexiones.

## IDENTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL

La oncología radioterápica es una rama de la medicina clínica que utiliza la radiación ionizante, sola o en combinación con otras modalidades terapéuticas, para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades no neoplásicas.

En la esfera clínica el campo de acción de la especialidad abarca el estudio y tratamiento del paciente oncológico, el estudio y tratamiento de pacientes no oncológicos portadores de enfermedades susceptibles de tratamiento con radiación y el estudio, tratamiento y seguimiento de individuos sometidos a irradiación diagnóstica, terapéutica accidental o de cualquier otro origen. Este texto es la transcripción literal del programa oficial de la especialidad aprobado y publicado el día 20 de Septiembre de 2006 (1), actualización del programa anterior reconocido por el Ministerio de Sanidad publicado en 1996 (2). En términos de perfil pro-

fesional, desarrollo y definición, ambos textos mantienen una estrecha coherencia interna y una fuerte similitud conceptual.

En el devenir reciente de la medicina clínica, la práctica asistencial y el desarrollo del conocimiento (3), existen tres elementos que contribuyen a dificultar la percepción profesional de un especialista en oncología radioterápica:

- a) el nombre de la especialidad (oncología radioterápica: demasiado largo, poco intuitivo, e impopular en el adjetivo «radioterápico»);
- b) el producto clínico (uso terapéutico de efecto borroso, socialmente alarmante, de las radiaciones);
- c) la dependencia tecnológica (médicos «de máquinas»), que a su vez son dependientes de un colectivo profesional añadido para su operatividad (físicos, ingenieros, técnicos, etc.).

Desde el descubrimiento de los rayos X (la noche del 8 de noviembre de 1895, W. K. Roentgen) las ciencias radiológicas han estado vinculadas a la medicina. La primera prueba de la existencia de los rayos X es biomédica: la interacción entre la radiación y la materia biológica en la mano de Anna Bertha Roentgen, deja inmortalizada (además de su anillo ornamental) la intuición de los cambios óseos propios de una enfermedad articular deformante y probablemente sintomática. Desde entonces, hasta hoy, la medicina y las radiaciones han tenido un núcleo de interacción y desarrollo que ha configurado tres importantes especialidades médicas (Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear y Oncología Radioterápica), un área de investigación biomédica (radiobiología), una especialidad sanitaria normalizada (Radiofísica Hospitalaria) y actividades emergentes de desarrollo e innovación tecnológica (Ingeniería Biomédica).

En la postguerra mundial se consolidó, en las facultades de medicina de las universidades europeas y norteamericanas, un área de conocimiento entorno a las especialidades que empleaban radiaciones (generalmente ionizantes) como instrumentación dominante. Esta tradición de un departamento universitario de radiología que coordina los planes de estudio y la formación en grado y postgrado se ha extendido hasta nuestros días.

Esta configuración académica ha impulsado un desarrollo significativo de la tecnología médica basada en el uso de radiaciones, con un esfuerzo empresarial notable que sigue logrando un retorno económico suficiente como para re-invertir en innovación de forma rentable. Sin

embargo, el dinamismo del conocimiento médico y la transformación investigadora de la actividad asistencial coloca a la oncología radioterápica en los límites de su identidad como especialidad radiológica en la medicina del siglo XXI (4).

En la actualidad, ni los contenidos del entrenamiento (adquisición de habilidades) y la formación especializada, ni la práctica clínica diaria, ni la vanguardia del conocimiento médico, permiten concebir al especialista en oncología radioterápica como un «radiólogo-like»: la versión más académica de estos especialistas (los que acceden voluntariamente a plazas docentes universitarias) provienen exclusivamente de la formación y actividad oncológica. El interés por mantener una estructura de integración universitaria en Departamentos de Radiología o Ciencias Radiológicas es residual, y suele fundamentarse en aparentes privilegios de acceso a la promoción académica al tener que competir en un contexto de selección más favorable (menos competidores y menos competentes) que en el Departamento de Medicina. Las situaciones residuales, son terminales y la oncología radioterápica encontrará su camino para situar (también transitoriamente, «todo cambia») su carácter académico y profesional en armonía con su identidad de presente y futuro (5).

## **TECNOLOGÍA, INFRAESTRUCTURA Y MODELO SANITARIO**

La práctica de la oncología radioterápica es dependiente de instrumentación tecnológica para el uso médico de las radiaciones ionizantes. La actividad asistencial requiere armonizar la presencia de tecnología avanzada en imagen biomédica (TAC, PET-TAC, RM), generadores de haces de radiación de alta energía (fotones y electrones), dispositivos para el almacenaje y la proyección de isótopos radioactivos, equipos de medida y calibración de los haces de radiación y software específico (planificadores) para la reconstrucción de la imagen anatómica y su interacción virtual con los haces de radiación en condiciones de uso terapéuticas. Con estos mimbres tecnológicos se configuran los elementos de práctica clínica en oncología radioterápica que son específicos de la dependencia tecnológica: simulación, planificación dosimétrica, verificación y registro terapéutico (6). El control de calidad en la actividad asistencial radioterápica está regulado mediante decreto ley (7) como fruto de una iniciativa de la Unión Europea para garantizar el control de calidad en el uso médico de las radiaciones en un contexto legislativo socio-sanitario de amplio espectro.

La dependencia tecnológica genera la necesidad de infraestructuras para su implantación y operatividad (8). Las unidades asistenciales de oncología radioterápica requieren espacios específicos hospitalarios que permitan la actividad de aceleradores lineales (con haces multienergéticos de fotones y electrones), braquiterapia (isótopos emisores de radiación), simuladores (generalmente tomografía computerizada para la definición de volúmenes), planificadores (equipos informáticos que elaboran y virtualizan el depósito de la radiación en la anatomía) dosimétricos y programas de interconectividad que permitan registrar la acción asistencial generando una línea de supervisión y tutela de las responsabilidades multiprofesionales implicadas en la radioterapia como actividad asistencial.

Se ha descrito una visión sintética de los componentes tecnológicos mínimos para la práctica actualizada de la oncología radioterápica. Las infraestructuras necesarias para la operatividad de los elementos tecnológicos incluyen la construcción de espacios especialmente blindados (habitaciones radio-protégidas o vulgarmente denominados búnkeres) para el trabajo de los aceleradores lineales y las unidades de braquiterapia (gammateca y quirófano), salas de simulación y planificación (TAC y múltiples puestos de trabajo con acceso a los programas informáticos de planificación dosimétrica y coordinación para el registro y control de las ordenes de tratamiento de tratamiento (prescripción radioterápica). El entorno hospitalario de la oncología radioterápica es multiprofesional. Se requiere una estrecha colaboración con los especialistas en radiofísica hospitalaria, técnicos en radioterapia y enfermería oncológica. Ninguno de estos perfiles profesionales es prescindible para la calidad de la acción asistencial.

El desarrollo tecnológico y la eficiencia clínica atraen nuevos perfiles profesionales a las unidades asistenciales como los titulados en ingeniería biomédica cuya aportación es particularmente valiosa en proyectos de investigación e innovación tecnológica y puede promocionar la calidad en mantenimiento y soporte técnico.

El modelo socio-sanitario define la configuración estructural de la oncología radioterápica (9). En Europa, Canadá y en los países con sistemas sanitarios centralizados y medicina de cobertura pública dominante, inicialmente se diseñaron infraestructuras configuradas como centros «pesados» (más de 3 aceleradores lineales, braquiterapia y sistemas de apoyo intensivos, implantados en hospitales académicos de núcleos urbanos) y centros «ligeros» (1 acelerador lineal o unidad de cobalto, mínima dotación de apoyo, actividad centrada en paliación o evaluación para canalización a centros pesados). Afortunadamente, la evolución de

la tecnología radioterápica de los últimos 20 años permite dotar de equipamiento suficientemente versátil (con inversiones asumibles) áreas de población extendidas, facilitando el acceso a la radioterapia de calidad (80% de indicaciones basadas en la mejor evidencia asistencial), en condiciones compatibles con el mantenimiento de las rutinas de la vida diaria de los pacientes.

En los Estados Unidos, con un modelo socio-sanitario financiado de forma relevante con recursos privados, la cobertura de salud es dependiente del impulso ciudadano y tiene un fuerte desequilibrio respecto al esfuerzo inversor y regulador de origen público. En este contexto extremo, respecto a Europa y Canadá, la oncología radioterápica estadounidense es una actividad médica consolidada, eficiente y que logra el suficiente retorno económico como para promover un mayor dinamismo activo en la implementación y recambio tecnológico. Su modelo de desarrollo no es comparable con ningún otro escenario socio-sanitario. Es importante señalar que es detectable una limitación grave de equidad en el acceso de los ciudadanos norteamericanos a la radioterapia y que, en contraste, el vector impulsor del liderazgo oncológico y radioterápico de la medicina norteamericana de los últimos 25 años se fundamenta en la feroz competencia científica entre los centros académicos sanitarios (hospitales, facultades de medicina y consorcios). Esta potencia competitiva funciona como reclamo para la actividad asistencial institucional.

La oncología radioterápica norteamericana deja una estela, en los últimos 30 años, de apuesta sistemática por el progreso tecnológico, facturación realista de la actividad médica basada en complejidad, aumento progresivo de costes y un compromiso profesional (extendido a la mayoría de las instituciones médicas norteamericanas) por generar evidencias de uso en la mejor versión tecnológica disponible de la radioterapia para el enfermo oncológico. La actividad del Radiation Therapy Oncology Group es un ejemplo colosal de desarrollo sistematizado del conocimiento enfocado a la mejora de la práctica clínica que permitió demostrar que es financiable el desarrollo académico y que las lecciones de los estudios clínicos no terminan en sus resultados, sino en la promoción metodológica de los centros participantes (10). El Prof. Dr. Luther W. Brady, presidente fundador del RTOG e impulsor en sus 8 años iniciales merece el reconocimiento de los individuos excepcionales que transforman a largo plazo de realidad y que viven —su día a día— con el entusiasmo y la fe de los esperanzados: «Hope is the search for cure» es el lema de su fundación (Brady Cancer Research Institute). El Dr. Brady es mi maestro.

Este homenaje nanoscópico, escondido en las páginas documentales de la Real Academia Nacional de Medicina, brota de la gratitud inefable discípulo-maestro. «Hope», «search» y «cure» son palabras luminosas para la vida oncológica: pacientes y médicos. Combínalas, lector amigo, y comprobarás la genialidad del lema del Dr. Brady...Admite todas las permutaciones y tiene siempre un sentido de lucha, de accesit, de superación que marca el carácter del reto oncológico (11).

En las últimas 2 décadas se han explorado, en los Estados Unidos, modelos de actividad asistencial en oncología radioterápica basados en unidades satélites. Un centro académico dotado con una plataforma completa y actualizada de tecnología avanzada radioterápica crea infraestructuras periféricas donde se administra el tratamiento con radiación, generalmente en la cercanía de los domicilios habituales de los pacientes. Un sistema centralizado de simulación y planificación garantiza los estándares de la calidad supervisada del grupo académico de origen y al mismo tiempo rentabiliza la inversión en infraestructuras y limita el gasto por frecuentación hospitalaria, junto con otros elementos de menudeo de costes en el complejo proceso asistencial oncológico.

Existen versiones de redes coordinadas de centros satélites en las que conviven tecnologías convencionales y avanzadas que están siendo exploradas en países europeos y asiáticos buscando eficiencia y competitividad complementaria a modelos sanitarios de financiación con recursos públicos cuestionados por su patética dependencia de los ciclos económicos, políticos y en especial de los ciclos electorales.

La actividad en oncología radioterápica en España actualizada en 2009 y publicada en 2014 por el consorcio GICOR-URONCOR-SEOR identifica 108 unidades asistenciales, con 236 unidades de tratamiento radiante (23 unidades de cobalto, 37 aceleradores lineales mono-energéticos y 176 multi-energéticos, 51 unidades de braquiterapia), 95 simuladores virtuales (35 con simuladores convencionales). La implementación de técnicas de irradiación progresivamente exigentes y complejas era, el momento del registro de datos: 75% disponían de tecnología para realizar tratamientos con radioterapia conformacional tridimensional; 56% radioterapia de intensidad modulada; 30% radioterapia guiada por la imagen. El total de pacientes tratados en un año fue de 102.054 (24.9 pacientes nuevos por semana, 88% con indicación radioterápica confirmada). Un 55% de los hospitales con unidades asistenciales de oncología radioterápica identificaban equipos multidisciplinares específicos para el tratamiento de cáncer de próstata (12).

## PROYECCIÓN CIENTÍFICA Y SOCIAL

La oncología se proyecta hacia ámbitos identitarios de la medicina actual: radicalidad (curación del cáncer), interdisciplinariedad (actividad multiprofesional) y personalización (heterogeneidad predictiva) (13). La oncología radioterápica participa plenamente de estas sensibilidades:

- a) contribuye a la curación definitiva del cáncer en un 50% de los pacientes;
- b) es una modalidad de tratamiento imprescindible en el 70% de los pacientes para lograr una atención oncológica esmerada y de calidad (tiene un 15% de indicaciones exclusivas, en las que logra curación con conservación de órganos sin intervención quirúrgica, pero necesita de un abordaje multi-componente en el resto de las indicaciones);
- c) el uso clínico de la radioterapia es heredero de una tradición de individualización: los tratamientos radioterápicos se planifican uno a uno, estadio a estadio, anatomía a anatomía, riesgo a riesgo.

La tecnología radioterápica ha permitido individualizar hasta el extremo la distribución dosimétrica adaptada a cada paciente singular. La individualización del riesgo biológico y su incorporación a la práctica radioterápica es explorado mediante la generación de nomogramas (14) y el estudio de plataformas genómicas más allá de la apreciación del riesgo metastásico (riesgo loco-regional) (15, 16).

La proyección tecnológica en equipamiento radioterápico tiene su versión clínica más valiosa en el desarrollo de dos efectos operativos decisivos:

- a) la exacto-precisión: depósito dosimétrico de fiabilidad y reproducibilidad extrema incluyendo el movimiento interno de los órganos/tumor (radioterapia exacto-precisa 4D, multidimensional);
- b) haces de irradiación veloces: la tasa de dosis de irradiación elevada permite rentabilizar la práctica clínica (pueden tratarse más pacientes en equipos de irradiación con haces veloces), y minimizar el efecto de incertidumbre del posicionamiento e inmovilización del paciente.

La proyección de la radiobiología clínica en el desarrollo tecnológico impacta directamente en el beneficio de la tolerancia de los tejidos: los normales al definir mejor el gradiente topográfico anatómico (efecto de la exacto-precisión); y los tumorales, favoreciendo el aumento del control tumoral (estrategias de escalada de dosis). La radiobiología tumoral clásica propone un efecto dosis-respuesta en los tumores sólidos humanos que a su vez se relaciona con la carga tisular/celular. Los modelos clínicos actuales exigen redefinir la radiobiología del control tumoral en el contexto de la certeza de la heterogeneidad intrínseca del cáncer humano y la dependencia de estrategias de tratamiento multimodal: prácticamente todas las indicaciones radioterápicas requieren un elemento concomitante o simultáneo de tratamiento quimioterápico, hormonoterápico o bioterápico (16).

La conjunción de tecnología exacto-precisa y radiobiología favorable en tejidos normales está transformando la práctica clínica hacia pautas de acción asistencial hipofraccionadas y/o multitarget (tratamiento de la enfermedad oligometastásica en oligorecurrente: oligocáncer). El hipofraccionamiento (administrar dosis erradicadoras de cáncer en menos de 10 fracciones de irradiación) se ha demostrado factible y tolerable con tecnología exacto-precisa (aceleradores lineales robotizados) (17, 18, 19).

La extensión de la indicación de radioterapia al abordaje integral del oligocáncer es uno de los retos clínicos más interesantes de los últimos 50 años: está demostrado que existen supervivientes a largo plazo con enfermedad oligometastásica tratada con radioterapia ( y con cirugía) en una diversidad de cáncer (19) y este mismo hallazgo ha sido sistemáticamente comunicado en el rescate de oligorecurrencias tratadas con componente radioterápico (20).

En la biología del cáncer humano emergen evidencias de la eficacia del empleo de altas dosis por fracción (hipofraccionamiento) o incluso fraccionamiento único masivo (>21Gy) para acercarnos al dintel de erradicación de las células stem mediante radiación ionizante (21, 22) y de la capacidad de generar efecto abscopal con irradiación (respuestas en lesiones a distancia de las regiones tratadas con radioterapia) (23). Estas observaciones merecen las reservas de la metodología empleada para su identificación, pero forman parte de la vanguardia especulativa en radiobiología clínica que debe estar abierta a incorporar al conocimiento en biología del cáncer con potencial de impacto clínico: células primigenias, cáncer durmiente, comunicación inter-metastásica, «seed and soil» interacciones huésped-tumor, entre otras oportunidades.

La sociedad espera de la oncología un cambio radical: mucha más curación de cáncer, a un precio mucho menor. La curación del cáncer infantil está probada en los últimos 30 años y se vive en los medios oncológicos como un logro prodigioso (24). Todos los que hemos (con la modestia de nuestros medios y de nuestro talento) contribuido a este logro y podemos personificarlo en individuos concretos sabemos que es muy emocionante, pero también sabemos que ha tenido un precio, generalmente pagado en términos de secuelas y discapacidad (hasta un 40% de limitaciones graves y un 8% de muertes relacionadas con secuelas). En niños y adultos existe un paralelismo similar al mencionado, en muchas neoplasias onco-hematológicas (25). En los cánceres humanos más frecuentes (pulmón, mama, colo-rectal, y próstata) conviven en el momento actual, tasas muy elevadas de pacientes curados y un efecto real, medible, de cronificación de la enfermedad en etapa metastásica (26). En ambos casos el esfuerzo (precio/coste) social y personal sigue siendo considerable y en algunos perfiles de asistencia oncológica en el límite de lo que podemos asumir colectivamente (27,28).

La oncología radioterápica tiene una evolución económica hacia procesos de inversión y operatividad cada vez más costosos. Un estudio de origen holandés, basado en la actividad de los hospitales universitarios de Leuven, comprobó un incremento en el coste de recursos dedicados a la radioterapia externa de 4.552.105 euros en 2000 a 8.605.987 euros en 2009, con componentes de incremento más significativos en los apartados de «administración de tratamiento» (4%), «control de calidad» (13%) e «imagen portal» (8%) (29).

En el horizonte 2020 las estimaciones de indicación radioterápica en Estados Unidos (Census Bureau) proyectan un incremento del 22% (de 470.00 pacientes nuevos en 2010 a 575.00 en 2020), siendo el cáncer gastrointestinal el conjunto de enfermedades en las que se anticipa un crecimiento de hasta el 55% (cáncer de páncreas 25%, esófago 22%, estómago 27%, colorrectal 22%); el dato en cáncer de mama es de 30% y en cáncer de próstata de 36%. Existe una clara desproporción entre la estimación del crecimiento de la actividad y la disponibilidad de especialistas en 2020. El ritmo de crecimiento de residentes en oncología radioterápica en Norteamérica es del 2%, insuficiente en el muy corto plazo, si no se corrige (30).

En España el desbaratamiento de la pirámide poblacional («hucha poblacional» como la denomina el Prof. Juan del Rey Calero), ha adquirido un perfil demográfico en el siglo XX (proyectado también al siglo

XXI) que incrementará el diagnóstico de cáncer especialmente en los estratos de mayor envejecimiento. En un sistema de salud suficientemente financiado, el diagnóstico precoz oncológico se consolidará y el protagonismo asistencial de la radioterapia se incrementará significativamente. La estructura política actual de fuerte dependencia en gestión pública fragmentada (autonómica) y sus desequilibrios demográficos y geográficos, hacen que la radioterapia tenga una raíz de inequidad tecnológica y de acceso difícil de armonizar. El informe de la Agencia Internacional de la Energía Atómica sobre infraestructuras radioterápicas en la Unión Europea sitúa a España entre los países con dotación radioterápica intermedia con 4-5 unidades de megavoltage por millón de habitantes (incluyendo unidades de cobalto), mientras que en Bélgica, Holanda, países nórdicos y Suiza esta relación es de 7-9 (31).

El análisis global mas reciente de las infraestructuras radioterápicas en España (12) identifica carencias mayores en su dotación respecto a la población, las tendencias demográficas y el escenario socio-sanitario. En España faltan aceleradores (se reponen en el límite de la obsolescencia) y su utilización diaria en doble turno de trabajo genera un «sobreuso» que afecta al desgaste electromecánico de los equipos. Retrasar la reposición de aceleradores lineales (son el motor laboral de las unidades asistenciales) tiene 2 efectos perversos adicionales:

- a) ralentiza la implantación de la innovación tecnológica radioterápica, obligando a los profesionales (médicos, físicos y técnicos) a trabajar con sistemas en desuso (con la perplejidad y frustración que supone tratar enfermedades graves en condiciones subóptimas);
- b) expone a la población (muchos pacientes serán supervivientes a largo plazo) a un riesgo de efectos secundarios en los tejidos normales, que en condiciones de tratamiento con tecnología de generación acompañada al recambio recomendable, continuamente minimiza el efecto secuela por la optimización dosimétrica.

El recambio tecnológico en aceleradores lineales tiene poco que ver con la plataforma estructural electromecánica de los equipos y todo con la automatización, registro y seguridad del proceso clínico para administrar irradiación a un enfermo con cáncer en condiciones de control de calidad óptima (32,33). La reposición de aceleradores lineales se recomienda en Holanda cada 6 años, en Estados Unidos por debajo de 8 años y en España no se plantea con menos de 10 años y es penoso (y

no tan infrecuente), gestionar no ya la reposición, sino la clausura de aceleradores lineales por obsolescencia tecnológica, falta de repuestos, imposibilidad de contratar el mantenimiento, en equipos con más de 20 años de operatividad ( después de haber servido, con exceso, en doble turno diario de trabajo).

En condiciones favorables de infraestructura e innovación tecnológica, la oncología radioterápica tiende a la eficiencia clínica. La exacto-precisión minimiza secuelas y logra tasas de control local tumoral -en la zona de irradiación terapéutica-, muy elevadas. Los resultados recientes acreditan tasas de control local tumoral en el cáncer humano incidentalmente frecuente superan al 90%, en el contexto de estrategias de tratamiento multidisciplinar actualizadas. El hipofraccionamiento permite administrar tratamiento radioterápico con una frecuentación hospitalaria minimizada (en el caso del cáncer de mama menos del 50% del tiempo necesario con esquemas tradicionales nomo fraccionados) (17,18). La enfermedad oligometastásica se trata con éxito sintomático y de control «in-field» (dentro de la región anatómica sujeta a intensificación) con dosis únicas masivas (>21Gy) o hipofraccionamiento extremo (>5 fracciones) (34,35). Este tipo de estrategias se está explorando en modelos clínicos prevalentes como cáncer de próstata y pulmón con resultados preliminares alentadores (36,37).

La proyección de la oncología radioterápica está sujeta al factor humano. El Dr. Anthony Zietman (Massachusetts General Hospital, Presidente de la American Society of Therapeutic Radiology and Oncology ASTRO y editor del International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics) ha reflexionado sobre un dilema muy real e inquietante que afecta al factor humano en la oncología radioterápica actual. Zietman ha observado que sus colegas profesionales tienen que optar (o acceden a la especialidad con un patrón pre-seleccionado de tendencia científica) entre perfiles de intereses extremos, hasta cierto punto opuestos, en la actividad diaria de la práctica clínica: o se comportan como «RADIATION oncologists» , o como «radiation ONCOLOGISTS» (38). Este es un dilema real. Pasión técnica o pasión clínica. La observación de la relevancia del factor humano en el devenir de la biografía de los especialistas en oncología radioterápica (en el mundo occidental) es luminosa y certera. En mi modesta opinión, los grupos profesionales más equilibrados y eficientes son los que tienen equipos humanos con ambos componentes (con desempeño exigente y excelente) y los que alternan periodos de liderazgo entre las dos sensibilidades de acción:

clínica y tecnológica. El dilema del Dr. Zietman puede ser personal (del individuo), pero no debe ser colectivo: la sutileza del equilibrio entre el gusto por lo técnico y la pasión clínica son la balanza, la diferencia que impulsa excelencia en la oncología radioterápica que mira mas lejos... (plus ultra).

Finalmente, el factor humano en oncología radioterápica también ha sido evaluado en el contexto de un modelo sanitario tan heterogéneo como el europeo (39). El Prof. Valentini (Presidente de la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ESTRO) ha liderado la publicación de un documento de consenso sobre la visión de los últimos 3 presidentes de esta sociedad científica y su proyección de futuro. El texto respira una fuerte voluntad de transmitir a las nuevas generaciones el papel decisivo de una esmerada actividad clínica en la proyección de los especialistas en oncología radioterápica, en un contexto de medicina oncológica personalizada, involucrada en un cambio tecnológico vertiginoso y asumiendo la realidad del cáncer como una enfermedad más, que se desarrolla en individuos pluripatológicos, biológicamente encaminados hacia la discapacidad progresiva. Textualmente, Valentini y colaboradores, destacan entre los objetivos de identidad en la actividad clínica y atención a los pacientes del oncólogo radioterápico europeo de presente y futuro los siguientes elementos:

- a) Asegurar dotaciones instrumentales de una máxima calidad tecnológica.
- b) Generar una relación médico-enfermo basada en la ética del respeto, la verdad y la confianza mutua.
- c) Actuar después de haber extremado las garantías de informar adecuadamente al paciente.
- d) Transmitir y asumir la naturaleza multidisciplinar de la asistencia integral en oncología radioterápica.
- e) Impulsar el liderazgo de los oncólogos radioterápicos en la acción clínica de ciertos pacientes en los que el protagonismo de la curación (o resultado médico) es de origen y fundamento radioterápico.
- f) Formar a las generaciones más jóvenes de oncólogos radioterápicos en la necesidad de actualización permanente y compromiso con la innovación clínica y tecnológica.

## ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA TRASLACIONAL

Introducir el término «traslacional» en un texto para la Real Academia Nacional de Medicina es una provocación. «Traslacional» no existe en el Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua. Existe «traslación» (acción o efecto de trasladar). Consultada la Unidad de Terminología Médica de la Real Academia Nacional de Medicina informan que traslacional [ingl. *translational*] es un adjetivo aplicado a la investigación: que busca transferir o trasladar los descubrimientos teóricos realizados en los laboratorios de investigación básica a la práctica clínica, para su aplicación al diagnóstico, el tratamiento o la prevención de las enfermedades. Aportan la observación en el sentido de interpretar que puede suscitar rechazo por considerarse anglicismo que no recoge claramente en español el sentido de la palabra inglesa *translation* para expresar la transferencia o aplicación efectiva o potencial de los conocimientos de un campo del saber a otro.

Sin embargo, más allá de estas consideraciones, traslacional es una palabra de éxito en el lenguaje científico anglosajón y define un espacio de transacción entre el conocimiento básico y clínico. Lo traslacional es, en el momento actual, el motor de la investigación bio-médica aplicada. La revista científica órgano de expresión de la Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) es «Clinical and Translational Oncology,» denominación con la que los investigadores del cáncer y oncólogos españoles nos sentimos cómodos y en un perfil competitivo para comunicar y debatir nuestros datos en un entorno de ciencia globalizada.

Lo traslacional en oncología radioterápica hace relación a investigación, desarrollo e innovación con aplicación médica, sobre modelos clínicos, con el enfermo (sus bio-materiales) como componente presente y reconocible en el apartado de «pacientes y métodos» de las publicaciones científicas de estructura experimental.

Se han seleccionado tres modelos clínicos de investigación traslacional activos en los últimos 20 años en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, entorno a la responsabilidad asistencial del Departamento de Oncología y recientemente (2010) integrados en el Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón IISGM (area Oncología Traslacional, grupo Oncología Interdisciplinar y Bio-tecnológica).

## **DIAGNÓSTICO BIO-MOLECULAR: HETEROGENEIDAD PRONÓSTICA EN CÁNCER DE RECTO**

El cáncer de recto localmente avanzado es un modelo clínico con la oportunidad diagnóstica de entender la respuesta al tratamiento neoadyuvante (preoperatorio) y sus implicaciones de pronóstico. La estadificación mediante bioimagen (tomografía por emisión de positrones) permite integrar el dato de actividad metabólica en la información morfológica estructural de los sistemas de imagen exclusivamente anatómicos (TAC, RM, ecografía). El estudio de la expresión molecular mediante inmuno-histoquímica facilita la definición de perfiles diagnósticos heterogéneos (subcelulares), más allá de la categorización de la diferenciación celular del adenocarcinoma.

En los periodos 1997-2002 y 2005-2008 se obtuvo financiación para estudiar prospectivamente dos cohortes consecutivas de pacientes que fueron estadificados y re-estadificados mediante imagen PET y multimodalidad PET-TAC. En un segundo estudio (periodo 2005-2008) se estableció la expresión de EGFR, VEGFR, Ki67, Cox2, Cerb-2, E-Caderina, B-Catenina, p53 y bcl2 en la biopsia del tumor original obtenida mediante rectoscopia y en el espécimen quirúrgico de resección curativa, con el efecto inducido post-neoadyuvancia de la quimio-irradiación preoperatoria. La tabla 1 (40, 41, 42, 43, 44) resume las observaciones más relevantes publicadas en componentes de análisis selectivos: impacto de la reducción de la actividad metabólica respecto al pronóstico; correlaciones de cambios metabólicos y moleculares; asociación de expresión multi-molecular y evolución oncológica.

La información generada admite nuevos análisis y tiene una madurez evolutiva que permite generar recomendaciones orientadas a la práctica clínica en oncología. Se ha incorporado recientemente a esta línea de trabajo el estudio intra-tisular de contenido en genoma viral (citomegalovirus humano y virus de Epstein-Bar) describiendo que la evidencia molecular de infección viral aislada o combinada se asociaba a la actividad metabólica y a la volumetría tumoral (44).

Esta línea de investigación ha sido particularmente productiva y aporta información relevante para transformar la práctica clínica en discretos elementos de información adicional que adapta la disponibilidad bio-tecnológica (imagen molecular y expresión molecular) a un modelo oncológico señuelo en el cáncer digestivo candidato a tratamiento neoadyuvante.

## **INTENSIFICACION TERAPEUTICA: CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA EN EL RESCATE DEL CANCER OLIGO-RECURRENTE**

En el momento actual no existe un tratamiento estándar para el abordaje de los pacientes con oligo-recurrencias loco-regionales por cáncer de recto, ginecológicos o sarcomas de partes blandas. La resección quirúrgica de máxima radicalidad es el tratamiento de elección, complementado (si es factible) por un tratamiento combinado de radioterapia externa y quimioterapia (radiosensibilizante basada en fluoropirimidinas y/ o cisplatino) en casos seleccionados (45).

Se han explorado diversas secuencias terapéuticas para promover el mejor índice terapéutico respecto a resultados de control local, supervivencia y tolerancia. Las instituciones proactivas en rescate de oligo-recurrencias optan por el tratamiento preoperatorio, con objeto de inducir la máxima regresión tumoral, sin aumentar la toxicidad secundaria a los tratamientos. El tratamiento pre-operatorio permite también definir mejor el blanco (diana) radioterápico y disminuye el riesgo de implantabilidad de las células cancerosas post-resección. Las estrategias multidisciplinarias de desarrollo e innovación terapéutica han evolucionado en dos direcciones:

- a) énfasis en terapias sistémicas: investigar la quimioterapia concomitante, explorando modelos de infusión basados en estudios farmacodinámicos, fluoropirimidinas orales (capecitabina [oligo-recurrencia rectal]), compuestos derivados del platino [cisplatino (oligo-recurrencia ginecológica)], antraciclinas [adriamicina (oligo-recurrencia de sarcoma de partes blandas)], compuestos derivados del gas mostaza (ifosfamida [oligo-recurrencia de sarcoma de partes blandas]) y nuevos citostáticos con propiedades radiopotenciadoras.
- b) Incorporación de terapias locales: introducir técnicas de irradiación para incrementar el depósito de dosis efectiva sobre las áreas afectas por la oligo-recurrencia, con exclusión de los tejidos normales dosis-sensibles, mediante modificación del fraccionamiento de la dosis, sobreimpresión selectiva con radioterapia intraoperatoria o irradiación externa de alta adaptación dosimétrica.

El tratamiento quirúrgico exclusivo ha obtenido históricamente resultados de control loco-regional a 5 años entorno al 30 a 50%. Algunos centros expertos en abordaje radio-quirúrgico han utilizado la

radioterapia intraoperatoria para intensificar el componente radioterápico mediante la sobreimpresión superselectiva del residuo o zona de alto riesgo de cáncer con control quirúrgico. Se pretende optimizar el tratamiento oncológico integral mediante la minimización de la exposición de tejidos normales a la radiación (desplazamiento temporal de los órganos y estructuras dosis-sensibles no afectados por cáncer) y la selección ultra-precisa de la zona de tratamiento con control visual directo intraquirúrgico (máxima exactitud). La utilización de radioquimioterapia concomitante impulsa adicionalmente el control local en estos pacientes, evidenciando resultados aparentemente superiores al tratamiento quirúrgico exclusivo (46).

El proyecto institucional multidisciplinar del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (1995-2014) se fundamenta en la hipótesis clínica de incorporar un componente de radioterapia externa dentro de un programa de cirugía resectiva de máximo esfuerzo y radioterapia intraoperatoria en pacientes con cáncer de recto, ginecológicos, sarcomas de partes blandas y misceláneos loco-regionalmente oligo-recurrentes, para mejorar el control local, y promover la supervivencia a largo plazo, sin comprometer la toxicidad tardía. La evidencia de que la radioterapia externa en tumores primarios aumenta significativamente el control local y en algunos casos la supervivencia, permite especular con un efecto similar en pacientes con biología de oligocáncer (contribución a la escalada de dosis integral).

La tabla 2 (20, 47, 48, 49, 50, 51, 52) sintetiza las publicaciones de estudios de perfil observacional-analítico que examinan retrospectivamente la experiencia clínico-asistencial en una cohorte de registro prospectivo (466 pacientes) de pacientes incluidos en un programa multinstitucional para el tratamiento de la oligo-recurrencia loco-regional utilizando cirugía, radioterapia intraoperatoria con electrones y quimioterapia adyuvante, con o sin radioterapia externa (y/ o radio-quimioterapia concomitante). Los objetivos en términos traslacionales de este proyecto de desarrollo asistencial controlado para escalar la intensificación terapéutica son:

- a) Evaluar la eficacia, control local, de un protocolo sistematizado de tratamiento en pacientes con cáncer oligo-recurrencia loco-regional (y/ o local y/o regional) utilizando radioterapia externa, cirugía y radioterapia intraoperatoria.
- b) Analizar los resultados de los protocolos integrales multidisciplinarios de tratamiento respecto a los parámetros clínico-evolutivos

- de mayor relevancia: supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
- c) Registrar la tolerancia y factibilidad de los programas multimodales de tratamiento de rescate (con componente quirúrgico), de forma integral y acumulativa.
  - d) Describir la historia natural, la topografía de las re-recidivas y los patrones de diseminación tras un programa de cirugía y radioterapia intraoperatoria con y sin radioterapia externa.
  - c) Correlacionar el efecto terapéutico con los resultados clínico-evolutivos y estimar el impacto pronóstico.

Esta experiencia de intensificación en pacientes con oligo-recurrencia loco-regional pertenecientes a diferentes modelos clínico-patológicos indica que administrar RTE y RIO lograr mejores resultados oncológicos a largo plazo sin un aumento en la toxicidad. El dato más original evaluado respecto al riesgo de recidiva local es la fragmentación tumoral. Las resecciones R0 experimentaron el mayor beneficio con el tratamiento con RTE. No obstante, un cierto nivel de adversidad pronóstico (resecciones R1 ) puede ser compensada en un contexto de máxima intensidad terapéutica. Por último, la terapia sistémica adyuvante no contribuyó de forma relevante en el abordaje radical de estos pacientes en los períodos de tiempo evaluados en las publicaciones. Sin embargo, debido a que las metástasis sistémicas son un patrón de progresión frecuente en pacientes oligo-recurrentes, el desarrollo de terapias sistémicas más efectivas tiene un papel decisivo en el progreso terapéutico. La terapia sistémica neoadyuvante, concomitante y adyuvante en diferentes combinaciones con terapia local intensificada tiene un fundamento conceptual que debe ser probado en el escenario metodológico de ensayos clínicos normalizados. El futuro de la investigación clínica debe centrarse en la intensificación loco-regional en sub-volumenes de riesgo, en la promoción del resultado anatómico-funcional favorable y en la minimización de secuelas que comprometan la calidad de vida de los pacientes.

### **SEGURIDAD BIO-TECNOLÓGICA: NAVEGACIÓN QUIRÚRGICA EN RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA**

En el mundo hay más de 9.000 aceleradores lineales operativos para radioterapia. El registro europeo de la International Society of Intrao-

perative Radiation Therapy ha analizado la actividad de 21 centros en 3754 pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria en el periodo 1992-2011 (53). Se estima que hay mas de 60 aceleradores lineales miniaturizados especialmente diseñados para este procedimiento dentro del área quirúrgica. La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica de irradiación que permite la sobreimpresión superselectiva, durante la cirugía del cáncer, de volúmenes anatómicos restringidos identificados como zonas de tumores irresecables, residuo tumoral postquirúrgico o de alto riesgo (46). Consiste en la administración de una dosis única de radioterapia, procurando la movilización de tejidos normales adyacentes y no afectados por el tumor. La RIO puede mejorar el índice terapéutico dado que permite una visualización directa del tumor y, por lo tanto, una definición más precisa del volumen a irradiar (disminución del fallo geográfico por irradiación), a la vez que puede excluir los tejidos normales limitantes de dosis, mediante movilización o protección de órganos y selección de energía, mejorando la tolerancia y posibilitando la intensificación de dosis. Por este motivo constituye un área de considerable interés como modalidad innovadora en el tratamiento de ciertas neoplasias, dadas sus ventajas respecto a la radioterapia externa convencional (54)

El tratamiento loco-regional del cáncer de mama precoz es un buen ejemplo de aplicación eficiente de estrategias oncológicas integrando RIO. El tratamiento estándar comprende la cirugía parcial (cuadrantectomía/segmentectomía) y la estadificación ganglionar axilar seguida de radioterapia (RT) local de la glándula mamaria. Sin embargo, los métodos de detección de la afectación ganglionar axilar inicial, como la del ganglio centinela, han permitido iniciar ensayos de irradiación parcial de la mama (18).

La necesidad de una herramienta que permita al oncólogo radioterápico planificar el tratamiento de RIO, realizando una estimación de la distribución de la dosis depositada en los volúmenes que él determine, llevó a la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental junto con el Servicio de Oncología Radioterápica (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, HGUGM) al desarrollo de una solución que permite simular el proceso de RIO sobre los estudios de imagen del paciente. Ante la carencia de este tipo de herramientas de planificación para RIO, se planteó convertir el prototipo inicial en un sistema con posibilidad de comercialización y aplicación clínica. Un consorcio para investigación y desarrollo del HGUGM y la empresa GMV, experta en el desarrollo de soluciones informáticas para el tratamiento de la imagen médica logró financiación

del Ministerio de Industria (FIT-300100-2007-53) para el desarrollo de un demostrador de simulación para RIO (*radiance*) que permitiera la representación gráfica de la inserción del aplicador colimador en el paciente, ayudando a la identificación de accesos de entrada y a la búsqueda de superficies de apoyo sobre el lecho tumoral post-quirúrgico. De esta forma, se pueden realizar estimaciones de la profundidad y repercusión sobre los tejidos de la dosis aplicada y valorar parámetros como la elección del diámetro, ángulo del bisel del aplicador o la energía del haz, posibilitando la realización de comparaciones entre varias aproximaciones, de modo que el oncólogo, en colaboración con el cirujano, pueda buscar la solución óptima previamente a la intervención.

Las aportaciones del simulador desarrollado (55) permiten introducir conceptos habituales en radioterapia externa, que ha pasado de incluir estudios de imagen del paciente en las fases de simulación y planificación a beneficiarse de este tipo de técnicas también en la fase de tratamiento. Esto ha dado lugar a lo que se denomina radioterapia guiada por imagen (IGRT, Image Guided Radiation Therapy), que define mejor la diana tumoral en tiempo de tratamiento. Se adquieren imágenes bi y tridimensionales inmediatamente antes, durante o tras la administración de la dosis optimizando el control intra-fracción radioterápico (56). En el caso de la RIO, el simulador emplea imágenes preoperatorias para planificar y optimizar la intervención, y postoperatorias para realizar el seguimiento y comparación.

La investigación en el ámbito de la RIO ha sido financiada por diversos proyectos competitivos: proyecto de Evaluación de Tecnología Sanitarias (PI08/90473); multicéntrico (PI09/90568) participantes el HGUGM, Hospital Provincial de Castellón, Hospital Universitario Ramón y Cajal y Clínica La Luz); Proyecto Singular Estratégico (PSE) del MICINN (PSE-300000-2009-005); proyecto INNPACTO (IPT-300000-2010-003); plan nacional de I+D (TEC2010-21619-C04-01). El hecho de que el HGUGM sea el hospital de España con mayor número de intervenciones de RIO realizadas (53, 57), cubriendo además multitud de localizaciones anatómicas (58), convierte este Hospital en referencia en innovación en este ámbito (59, 60).

La limitación que supone no conocer la posición final del aplicador respecto del paciente durante el tratamiento RIO, impulsó una línea de trabajo en navegación quirúrgica dentro de los últimos proyectos. Con la colaboración de la Universidad Carlos III de Madrid que integró personal técnico y clínico específicamente en el ámbito de la Ingeniería Biomédica, se ha desarrollado un prototipo de navegador quirúrgico innovador,

instalado en el quirófano oncológico del HGUGM y cuyas primeras evaluaciones preclínicas han sido recientemente publicadas (61).

El navegador desarrollado en IISGM (Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón) tiene varias aportaciones originales:

- a) primer sistema de navegación empleado en procedimientos de radioterapia intraoperatoria;
- b) la solución empleada, con multitud de cámaras de posicionamiento (8 en la configuración actual) en lugar de las disponibles en otras especialidades como neurocirugía, permite un volumen de actividad en el espacio quirúrgico, necesario en las intervenciones oncológicas, y asegura una referenciación estereotaxica robusta frente a oclusiones causadas por el personal sanitario implicado.

Estas características facilitan su integración en la práctica clínica diaria (62). Los resultados preliminares del funcionamiento de estas tecnologías en un entorno clínico, incluyendo un protocolo completo paso a paso necesario para conseguir el objetivo final de navegar la posición del aplicador en el escenario quirúrgico de la RIO han sido comunicados recientemente (63). Se trata de la prueba de concepto clínica, seminal y de viabilidad tecnológica de la radioterapia estereotáxica intraoperatoria con haces de electrones guiada por la imagen. Su desarrollo abre el camino para impulsar la seguridad asistencial mediante la configuración integral de un radio-quirófano navegador oncológico avanzado.

## **REFLEXIONES DE FUTURO**

1. La oncología radioterápica es oncología clínica interdisciplinar enriquecida por la bio-tecnología y necesita actualizar su marco académico, especialmente en la vida universitaria, hospitalaria y generación de conocimiento.

2. Es necesario profesionalizar el recambio tecnológico en oncología radioterápica, especialmente en los sistemas sanitarios financiados con recursos públicos. El dinamismo político no asume el dinamismo tecnológico, ni en épocas de bonanza económica.

3. España necesita una fuerte inversión radioterápica, incluyendo proyectos de hadronterapia que están operativos en países con condiciones demográficas y económicas menos favorables.

4. La oncología radioterápica traslacional es una realidad que impulsa la excelencia en el recurso sanitario asistencial, pero exige recursos y financiación específica.

5. La radiobiología clínica tiene modelos de estudio asumibles con recursos asistenciales que son el futuro de la mejora en la actividad clínica y bio-médica (64).

6. La radioterapia intraoperatoria es un modelo de innovación tecnológica adaptado a la práctica clínica (65, 66).

7. La radioterapia hipofraccionada y multitópica abre un horizonte esperanzador al tratamiento de intención radical del cáncer oligometastático (67).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pedraza Muriel V, Bilbao Zulaica P, Calvo Manuel FA: La especialidad de Oncología Radioterápica. En: Oncología Radioterápica. Principios, Métodos, Gestión y Práctica Clínica. Calvo FA (ed. coordinador), Biete A, Pedraza V, Giralt J, De Las Heras M (eds). Ed. Arán. Madrid 2010. Parte I. Cap. 2. pág. 13-19. 2010.
2. Oncología Radioterápica. Guía de Formación de Especialistas. Consejo Nacional de Especialidades médicas. Subdirección General de Planificación y Ordenación de recursos Humanos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría Técnica, Centro de Publicaciones. 3ª edición, 1996 pp. 489-504.
3. Calvo FA, Biete A, Pedraza V, Giralt J, De Las Heras M: Oncología Radioterápica. Principios, Métodos, Gestión y Práctica Clínica. Ed. Arán. Madrid 2010.
4. Guedea F, Bilbao P, Calvo FA. Docencia en Grado (licenciatura en medicina). Libro Blanco SEOR XXI. Análisis de la situación, necesidades y recursos de la Oncología Radioterápica. EDIMSA 2010, Madrid, pp 107-111.
5. Lara P, Calvo FA, Guedea F, Bilbao P, Biete A. Undergraduate cancer education in Spain: The debate, the opportunities and the initiatives of the University Forum of the Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR). *Rep Pract Oncol Radiother* 18:405-413, 2013.
6. Calvo Manuel FA, Pedraza Muriel V, Bilbao Zulaica P, Herruzo Cabrera I, Palacios Eito A, De Las Heras González M, Carrato Mena A, López Torrecilla J: Oncología Radioterápica: práctica asistencial. Oncología Radioterápica: escenario sociosanitario en España. En: Oncología Radioterápica. Principios, Métodos, Gestión y Práctica Clínica. Calvo FA (ed. coordinador), Biete A, Pedraza V, Giralt J, De Las Heras M (eds). Ed. Arán. Madrid 2010. Parte III. Cap. 12. pág. 1319-1345. 2010.
7. Biete A, Biete A, Montané N: El marco normativo legal en Oncología Radioterápica. En: Oncología Radioterápica. Principios, Métodos, Gestión y Práctica Clínica. Calvo FA (ed. coordinador), Biete A, Pedraza V, Giralt J, De Las Heras M (eds). Ed. Arán. Madrid 2010. Parte III. Cap. 11. pp. 1309-1317. 2010.

8. Herruzo I, Romero J, Palacios A, Mañas A, Samper P, Bayo E. Análisis de situación, necesidades y recursos de la Oncología Radioterápica. Libro blanco SEOR XXI, EDIMSA Madrid 2010.
9. Calvo Manuel FA, Muñoz Garzón VM, Guedea Edo F: Oncología Radioterápica: práctica asistencial. Gestión Clínica. En: Oncología Radioterápica. Principios, Métodos, Gestión y Práctica Clínica. Calvo FA (ed. coordinador), Biete A, Pedraza V, Giralt J, De Las Heras M (eds). Ed. Arán. Madrid 2010. Parte III. Cap. 10. pág. 1297-1308. 2010.
10. Chamberlain MC. Lessons learned from Radiation Therapy Oncology Group 0525 trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1633-4.
11. Pérez CA, Brady LW (eds). Principles and Practice of Radiation Oncology. Fifth Edition, Lippincot Williams Wilkins, Philadelphia 2007.
12. Lopez Torrecilla J, Zapatero A, Herruzo I, Calvo FA, Cabeza MA, Palacios A, Guerrero A, Hervas A, Lara P, Ludeña Martínez B, Del Cerro Peñalver E, Nagore G, Sancho G, Mengual JL, Mira M, Mairiño A, Samper P, Perez S, Castillo I, Martínez Cedres JC, Ferrer E, Rodríguez S, Maldonado X, Gomez-Caamaño A, Ferrer C. Infrastructures, treatment modalities, and workload of radiation oncology departments in Spain with special attention to prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 447-54.
13. Polo Rubio A, Calvo Manuel FA: Cáncer, cambio social y sistema sanitario. En: Oncología Radioterápica. Principios, Métodos, Gestión y Práctica Clínica. Calvo FA (ed. coordinador), Biete A, Pedraza V, Giralt J, De Las Heras M (eds). Ed. Arán. Madrid 2010. Parte I. Cap.1. pág. 3-11. 2010.
14. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, Bonnetain F, Bosset JF, Bujko K, Cionini L, Gerard JP, Rödel C, Sainato A, Sauer R, Minsky BD, Collette L, Lambin P. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011; 29:3163-72.
15. Cahlon O, Brennan MF, Jia X, Qin LX, Singer S, Alektiar KM. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg* 2012; 255:343-7.
16. Lin SH, George TJ, Ben-Josef E, Bradley J, Choe KS, Edelman MJ, Guha C, Krishnan S, Lawrence TS, Le QT, Lu B, Mehta M, Peereboom D, Sarkaria J, Seong J, Wang D, Welliver MX, Coleman CN, Vikram B, Yoo S, Chung CH. Opportunities and challenges in the era of molecularly targeted agents and radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105:686-93.
17. Wang EH, Mougalian SS, Soulos PR, Rutter CE, Evans SB, Haffty BG, Gross CP, Yu JB. Adoption of Hypofractionated Whole-Breast Irradiation for Early-Stage Breast Cancer: A National Cancer Data Base Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90:993-1000.
18. Calvo FA, Sole CV, Rivera S, Meiriño R, Lizarraga S, Infante MA, Boldo E, Ferrer C, Marsiglia H, Deutsch E. The use of radiotherapy for early breast cancer in woman at different ages. *Clin Transl Oncol.* 2014; 16:680-5.
19. Tree AC, Khoo VS, Eeales RA. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013; 14:e28-37.

20. Sole CV, Calvo FA, De Sierra PA, Herranz R, Gonzalez-Bayon L, Garcia-Sabrido JL. Multidisciplinary therapy for patients with locally oligo-recurrent pelvic malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:1239-48.
21. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X, Lovelock M, Mechalakos J, Zatcky J, Fuks Z, Yamada Y. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82:1744-8.
22. Park B, Yee C, Lee KM The effect of radiation on the immune response to cancers. *Int J Mol Sci.* 2014; 15:927-43.
23. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res.* 2013; 1:365-72.
24. Sadak KT, Bahr TL, Moen C, Neglia JP, Jatoi A. The Clinical and Research Infrastructure of a Childhood Cancer Survivor Program. *J Cancer Educ.* 2014 (en prensa).
25. Calaminus G, Dörffel W, Baust K, Teske C, Riepenhausen M, Brämswig J, Flechtner HH, Singer S, Hinz A, Schellong G. Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978 and 2002. *Support Care Cancer.* 2014; 22:1519-29.
26. Guy GP Jr, Ekwueme DU, Yabroff KR, Dowling EC, Li C, Rodriguez JL, de Moor JS, Virgo KS. Economic burden of cancer survivorship among adults in the United States. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3749-57.
27. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E, Khayat D, Boyle P, Autier P, Tannock IF, Fojo T, Siderov J, Williamson S, Camporesi S, McVie JG, Purushotham AD, Naredi P, Eggermont A, Brennan MF, Steinberg ML, De Ridder M, McCloskey SA, Verellen D, Roberts T, Storme G, Hicks RJ, Ell PJ, Hirsch BR, Carbone DP, Schulman KA, Catchpole P, Taylor D, Geissler J, Brinker NG, Meltzer D, Kerr D, Aapro M. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol.* 2011; 12:933-80.
28. Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH, Hjorth L, Downie P, Calaminus G, Naafs-Wilstra MC, Steliarova-Foucher E. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *Lancet Oncol.* 2013; 14:e95-e103.
29. Van de Werf E, Verstraete J, Lievens Y. The cost of radiotherapy in a decade of technology evolution. *Radiother Oncol.* 2012;102:148-53.
30. Smith BD, Haffty BG, Wilson LD, Smith GL, Patel AN, Buchholz TA. The future of radiation oncology in the United States from 2010 to 2020: will supply keep pace with demand? *J Clin Oncol.* 2010 10; 28:5160-5.
31. Rosenblatt E, Izewska J, Anacak Y, Pynda Y, Scalliet P, Boniol M, Autier P. Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database. *Lancet Oncol.* 2013; 14:e79-86.
32. Isa N. Evidence based radiation oncology with existing technology. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013; 19:259-66.
33. Valentini V, Glimelius B, Frascino V. Quality assurance and quality control for radiotherapy/medical oncology in Europe: guideline development and implementation. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39:938-44.

34. Corvò R, Lamanna G, Vagge S, Belgioia L, Bosetti D, Aloï D, Timon G, Bacigalupo A. Once-weekly stereotactic radiotherapy for patients with oligometastases: compliance and preliminary efficacy. *Tumori*. 2013; 99:159-63.
35. Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:1384-90.
36. Din OS, Harden SV, Hudson E, Mohammed N, Pemberton LS, Lester JF, Biswas D, Magee L, Tufail A, Carruthers R, Sheikh G, Gilligan D, Hutton MQ. Accelerated hypo-fractionated radiotherapy for non small cell lung cancer: results from 4 UK centres. *Radiother Oncol*. 2013; 109:8-12.
37. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, Meier R, Wang J, Kupelian P, Steinberg M, Katz A. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol*. 2013; 109:217-21.
38. Zietman A, Ibbott G. A clinical approach to technology assessment: how do we and how should we choose the right treatment? *Semin Radiat Oncol*. 2012; 22:11-7.
39. Valentini V, Bourhis J, Hollywood D. ESTRO 2012 strategy meeting: vision for radiation oncology. *Radiother Oncol*. 2012; 103:99-102.
40. Calvo FA, Cabezón L, González C, Soria A, De La Mata D, Gómez-Espí M, García-Alfonso P, Álvarez E, Carreras JL: 18F-FDG PET bio-metabolic monitoring of neoadjuvant therapy effects in rectal cancer: focus on nodal disease. *Radiother Oncol*, 2010; 97:212-6.
41. Calvo FA, Solé CV, De la Mata D, Cabezón L, Gómez-Espí M, Álvarez E, Madariaga P, Carreras JL: (18)F-FDG PET/CT-based treatment response evaluation in locally advanced rectal cancer: a prospective validation of long-term outcomes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013; 40:657-67.
42. Solé CV, Calvo FA, Alvarez E, Peligros I, Garcia-Alfonso P, Ferrer C, Ochoa E, Herranz R, Carreras JL. Clinical significance of VEGFR-2 and 18F-FDG PET/CT SUVmax pretreatment score in predicting the long-term outcome of patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40:1635-44.
43. Sole CV, Calvo FA. Research opportunities for vascular endothelial growth factor receptor and Ki67 relative percentage co-reduction in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant therapy. *Clin Oncol (R Col Radiol)* 2014; 26:122-3.
44. Sole CV, Calvo FA, Ferrer C, Ochoa E, Alvarez E. Human cytomegalovirus and Epstein- Barr infection impact on 18-F FDG PET/CT SUV max, CT volumetric and KRAS based parameters of patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42:186-96.
45. Pérez R Romasanta LA, Calvo Manuel FA: *Práctica Clínica en Oncología Radioterápica*. Arán Ediciones SL. Madrid 2013.
46. Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrison LB: *Intraoperative Irradiation. Techniques and Results*. 2<sup>nd</sup> edition. Humana Press, Springer New York Heidelberg London 2011.

47. Calvo FA, Solé CV, Álvarez De Siera P, Gómez-Espí M, Blanco J, Lozano MA, Del Valle E, Rodríguez M, Muñoz-Calero A, Turégano F, Herranz R, González-Bayón L, García-Sabrido JL: Prognostic impact of external beam radiation therapy in patients treated with and without extended surgery and intraoperative electrons for locally recurrent rectal cancer: 16-year experience in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 86:892-900.
48. Calvo FA, Sole CV, Lozano MA, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-San Segundo C, Alvarez A, Calin A, Blanco J, Lizarraga S, Garcia-Sabrido JL. Intraoperative electron beam radiotherapy and extended surgical resection for gynaecological pelvic recurrent malignancies with and without external beam radiation therapy: long-term outcomes. *Gynecol Oncol* 2013; 30:537-44.
49. Calvo FA, Sole CV, Cambeiro M, Montero A, Polo A, Gonzalez C, Cuervo M, San Julian M, Garcia-Sabrido JL, Martinez-Monge R. Prognostic value of external beam radiation therapy in patients treated with surgical resection and intraoperative electron beam radiation therapy for locally recurrent soft tissue sarcomas: a multicentric long-term outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014; 88:143-50.
50. Paly JJ, Hallemeier CL, Biggs PJ, Niemierko A, Roeder F, Martinez-Monge R, Whitson J, Calvo FA, Fastner G, Sedlmayer F, Wong ww, Ellis RJ, Haddock MG, Choo R, Shipley WU, Zietman AL, Efstathiou JA. Outcomes in a Multi-institutional cohort of patients treated with intraoperative radiation therapy for advanced or recurrent renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014; 88: 617-23.
51. Sole CV, Calvo FA, Lozano MA, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez- San Segundo C, Alvarez A, Lizarraga S, Garcia-Sabrido JL. External-beam radiation therapy after surgical resection and intraoperative electron-beam radiation therapy for oligorecurrent gynecological cancer: long-term outcomes. *Strahlenther Onkol* 2014; 190:171-80.
52. Calvo FA, González ME, González-San Segundo C, González- Bayón L, Lozano MA, Santos-Miranda JA, Alvarez E, García-Sabrido JL: Surgery and intraoperative electron radiotherapy in recurrent or metastatic oligotopic extrapelvic cancer: Long-term outcome. , 2012; *Eur J Surg Oncol*; 38:955-61.
53. Krenkli M, Calvo FA, Sedlmayer F, Colé CV, Fastner G, Alessandro M, Maluta S, Corvó R, Sperk E, Litoborski M, Pisani C, Fillini C, Fusconi F, Osti MF, Tomio L, Marsiglia G, Ciabattini A, Polkowski W, Di Grazia A, Gava A, Kuten A, Lotti C, González C, Sallabanda M, Dubois JB, Catalano G, Valentini V: Clinical and technical characteristics of Intraoperative radiotherapy: Analysis of the ISORT-Europe database. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 729-37.
54. Calvo FA, Solé CV, González ME, Tangco ED, López-Tarjuelo J, Koubychine I, Santos JA, Pascau J, Herranz R, Ferrer C: Research opportunities in intraoperative radiation therapy: the next decade 2013-2023. *Clin Transl Oncol*. 2013; 40:657-67.
55. Pascau J, Santos Miranda JA, Calvo FA, Bouché A, Morillo V, González-San Segundo C, Ferrer C, López Tarjuelo J, Desco M: An innovative tool for intraoperative electron beam radiotherapy simulation and planning:

- description and initial evaluation by radiation oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83:e287-95.
56. Glide-Hurst CK, Chetty IJ. Improving radiotherapy planning, delivery accuracy, and normal tissue sparing using cutting edge technologies. *J Thorac Dis.* 2014; 6:303-18.
  57. Calvo FA, Sallabanda M, Sole C, Alvarez C, Alonso L, Martinez-, Villanueva J, Santos JA, Serrano J, Alvarez A, Blanco J, Calin A, Gomez Espi M, Lozano MA, Herranz R. Intraoperative radiation therapy opportunities for clinical practice normalization: data recording and innovative developments. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 19:246-52.
  58. KRENGLI M, SEDLMAYER F, CALVO FA, SPERK E, PISANI C, SOLE CV, FASTNER G, GONZALEZ C, WENZ F. ISORT pooled analysis 2013 update: clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. *Transl Cancer Res* 2014; 3: 48-58.
  59. Calvo FA, Sallabanda M, Alonso L, Martinez-Villanueva J, Sole C. Imaging opportunities for treatment planning in intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT): developments in the context of Radiance system. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 19:239-245.
  60. Calvo FA, Murillo LA, Sallabanda M, Martinez-Villanueva J, Herranz R, Sole CV. Intraoperative radiation therapy opportunities for clinical practice normalization: MEDTING, a scientific platform. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 19:253-8.
  61. Garcia-Vazquez V, Marinetto E, Santos-Miranda JA, Calvo FA, Desco M, Pascau J. Feasibility of integrating a multi-camera optical tracking system in intra-operative electron therapy scenarios. *Phys Med Biol* 2013; 58:1-14.
  62. Pascau J. Image-guided intraoperative radiation therapy: current developments and future perspectives. *Expert Rev Med Devices* 2014; 1:1-4.
  63. Calvo FA, Marinetto E, Garcia-Vazquez V, Santos-Miranda JA, Sole C, Desco M, Pascau J. Stereotactic image-guided intraoperative electron irradiation: proof of concept and clinical feasibility. *Radiother Oncol (suppl1)* 2014.
  64. Wallner PE, Anscher MS, Barker CA, Bassetti M, Bristow RG, Cha YI, Dicker AP, Formenti SC, Graves EE, Hahn SM, Hei TK, Kimmelman AC, Kirsch DG, Kozak KR, Lawrence TS, Marples B, McBride WH, Mikkelsen RB, Park CC, Weidhaas JB, Zietman AL, Steinberg M. Current status and recommendations for the future of research, teaching, and testing in the biological sciences of radiation oncology: report of the American Society for Radiation Oncology Cancer Biology/Radiation Biology Task Force, executive summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88:11-7.
  65. Sole CV, Calvo FA, Ferrer C, Marsiglia H. Bibliometrics of intraoperative radiotherapy: Analysis of technology, practices and publications tendencies. *Strahlenther Onkol* 2014; 190:1111-6.
  66. Calvo FA, Sole CV, Serrano J, Rodriguez M, Marcos F, Muñoz-Calero A, Zorrilla J, Lopez-Baena JA, Diaz-Zorita B, Garcia-Sabrido JL, Del Valle E. Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electro-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013; 139:1825-33.
  67. Salama JK, Milano MT. Radical Irradiation of Extracranial Oligometastases. *J Clin Oncol.* 2014;32:2902-2912.

REF.	Nº ENFERMOS	DATO TRASLACIONAL	OBSERVACIONES
40	64	Respuesta Patológica Celular (TRG, ypTN) cN+, ypN+	Diferencia de disminución del SUVmax inferior al 65% tiene impacto en la supervivencia libre de enfermedad (94% vs 51%, p=0.003 y global (94% vs 65%,p=0.02).
41	38	Respuesta patológica celular (TRG, ypTN) con Oxaliplatino en inducción (FOLFOX-4) seguido de quimio-irradiación con fluopirimidinas.	CN+ tienen SUVmax1 superior (6,5vs,7,6, p=0.04). ypN+ tienen SUVmax2 superior (2,4vs 3,5, p=0.06) La progresión por cáncer se correlaciona con índice de respuesta $\leq 66\%$ y diferencia del SUV $\leq 4$ .
42	38	VEGFR-2 Cox2	VEGFR-2/SUVmax sobre-expresado se correlaciona con supervivencias libre de enfermedad (92%vs 52, p=0.04) y global 86% vs 50%, p=0.05) inferior.
43	38	VEGFR-2 Cox-2 EGFR Ki67	En análisis univariante Ki67 alto se asocia con valores de expresión en VEGFR (p=0.03), COX-2 (p=0.03). En multivariante Ki67 alto en VEGFR sobre-expresado afecta a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (HR 5.21; p=0,04)
44	37	Citomegalovirus humano Epstein-Barr K-RASS	Co-infección por virus tiene un SUVmax de estadificación superior (11vs 8,p=0.02), una reducción relativa inferior de la volumetría tumoral 65% p=0.05) y una toxicidad aguda (grado 3) al componente neoadyuvante (43%vs23% p=0.05)

Tabla 1: Imagen y expresión molecular en la estadificación y re-estadificación del cáncer de recto. Estudios clínicos traslacionales publicados por el Grupo de Oncología Interdisciplinar y Bio-tecnología del Instituto de Investigación-Sanitaria Gregorio Marañón y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

REF.	# PACIENTES	OLIGO-RECURRENCIA	CONTROL LOCAL (5 AÑOS)	SUPERVIVENCIA (5 AÑOS)	OBSERVACIONES
47	60	Cáncer de recto	44%	43%	El control local mejora en R0, no fragmentación, no ganglios metastáticos, no radioresistencia y uso de radioterapia externa.
48	35	Cáncer ginecológico (cirugía extendida)	58% (10 años)	16% (10 años)	La supervivencia global está afectada por el intervalo a la recidiva local (p=0.02) y la radioresistencia adquirida (p=0.02).
49	103	Sarcomas de partes blandas	73%	52%	El control local está influido por R0vsR1 (P=0.04) e intervalo (P=0.02).
50	98	Cáncer renal	76%	55%	La supervivencia libre de cáncer renal es inferior en subtipos sarcomatoides, no tratamiento sistémico y presencia de ganglios metastáticos.
51	61	Cáncer ginecológico	65%	42%	Control local influido por intervalo a la recidiva (p=0.02) fragmentación (p=0.03) y radioresistencia (p=0.02)
52	28	Cáncer Misceláneo extrapélvico	86%	35%	Control local inferior si>50% de los fragmentos están afectos.
20	81	Cáncer Misceláneo pélvico	41%	40%	La radioterapia externa promueve significativamente el control loco-regional en R0, R1, tumor fragmentado y radioresistencia.

Tabla 2: Estudios clínicos traslacionales (466 pacientes, periodo 1995-2010) en intensificación terapéutica en cáncer oligorecurrente con componente de radioterapia intraoperatoria publicados por el Grupo de Oncología Interdisciplinar y Bio-tecnología del Instituto de Investigación-Sanitaria y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

## INTERVENCIONES

### **Prof. Seoane Prado**

Su magnífica intervención nos trae a la mente otro Felipe Calvo cuya extraordinaria brillantez e inusual capacidad de síntesis pudimos disfrutar. De sus datos me ha llamado la atención la estadística de curación para tumores infantiles. ¿podría indicarnos los principales factores responsables de esta situación?

### **Prof. Calatayud**

Enhorabuena Prof. Felipe Calvo por la magnífica introducción que ha hecho de las nuevas tecnologías en el tratamiento oncológico. Ha hablado de un procedimiento estereotáxico a nivel abdominal. Cuando nosotros a nivel craneoencefálico comenzamos los tratamientos con estereotaxia, los valores calculados antes de hacer la craneotomía, aunque fuera mínima, se modificaban por la pérdida de LCR y el pulso respiratorio. En la técnica que usted ha descrito a nivel abdominal, me gustaría saber cómo corrigen esa posible variabilidad de valores, teniendo en cuenta igualmente que en el abdomen existen elementos que pueden modificar los valores primarios, como los movimientos peristálticos y las grandes pulsaciones de los vasos abdominales. Me gustaría conocer su opinión al respecto y en qué medida lo valoran y cómo corrigen esos datos.

### **Prof.<sup>a</sup> Castellano**

Felicito al Dr. Calvo por su magnífica disertación, complemento dignísimo de la exposición anterior del profesor Carreras. Aprovecho para unirme a él en el recuerdo al profesor Vicente Pedraza cuya pérdida hemos sentido tanto todos sus amigos. En Medicina lo primero ante el paciente debe ser su atención para llegar al diagnóstico lo más precozmente posible y al tratamiento más acertado y adecuado. Sin embargo, existen otras connotaciones o derivaciones, más sociales como sucede en el caso de mi especialidad la Medicina Legal. Vuelvo al recuerdo del profesor Pedraza porque en las Sesiones de Dictámenes de la Real

Academia de Granada se tratan, con frecuencia, reclamaciones sobre retraso diagnóstico en temas oncológicos. En estos casos la presencia e intervención de Vicente Pedraza era decisiva para matizar y redondear el informe pericial. Él exponía con rigor el ritmo de crecimiento del tumor en cuestión y pasaba después a deducir que habría ocurrido si el diagnóstico se hubiera realizado 3- 4 meses o el tiempo concreto aducido en la pregunta judicial. Atendiendo a esto y a los conocimientos de oncología radioterápica se podía responder en el informe de manera objetiva y científica si el paciente objeto del Dictamen o Informe pericial había sufrido o no «pérdida de oportunidad terapéutica». Todos aprendíamos de Vicente Pedraza y contribuíamos a colaborar en una justicia basada en los conocimientos médicos actuales ¿Puede aportarnos algo de su experiencia en este aspecto médico-legal?

Si recuerdas Luís Pablo no me respondió, solo dijo que Vicente tiene un capítulo escrito en el libro de Oncología radioterápica sobre el crecimiento tumoral y que es una de las personas que más sabe de eso.

Un abrazo y gracias.

### **Prof. Lucas Tomás**

Permítanme un comentario a cerca de la presentación que acaba de realizar y de su rigurosa estructura que ha permitido que, los que somos legos en la materia, hallamos podido seguir atentamente los principios y la evolución de la radiología oncológica y del porvenir que nos había prometido al principio.

El segundo punto es par hacer el comentario a cerca del tratamiento del cáncer de recto que nos ha presentado a lo largo de la exposición y que me ha llamado poderosamente la atención.

La lesión que hemos visto, acompañada de su anatomía patológica, es superponible a la que vemos en la cavidad bucal, en el carcinoma de células escamosas. No es de sorprender, puesto que ambas lesiones pertenecen al tracto digestivo aunque sea en su parte distal. La lesión que nos ha presentado puede corresponder clínicamente a lo que llamamos un T3 en el cáncer orofaríngeo.

Me llama la atención como se ha conseguido una recuperación y restitución de tal calidad y de tal precisión. El concepto clásico nos dice que estas lesiones en ningún caso serían subsidiarias con la radioterapia. Siempre se tratan con técnicas quirúrgicas.

Es una buena sensación la que se obtiene con radio-oncología los resultados que usted ha presentado y que está en correlación con los que nosotros tenemos con la cirugía.

No es que estemos dispuestos a sustituir la cirugía por la oncorradiología pero no deja de ser una solución complementaria en el armamentario quirúrgico que podemos disponer para los tumores de la orofaringe.

Una pregunta al doctor Calvo es si sería suficiente con la oncorradiología, para poder eliminar absolutamente un carcinoma del tamaño T3 en una zona tan fácilmente abordable como es la cavidad bucal.

En cualquier caso muy agradecido por abrirnos las puertas de una nueva terapéutica, que siendo principal o complementaria de la que habitualmente utilizamos pueda venir en beneficio del paciente de cáncer orofaríngeo.

### **PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE**

La elección de Calvo como Académico Correspondiente ha sido todo un acierto como se ha puesto de relieve en esta conferencia en la que ha presentado modelos traslacionales de aplicación inmediata, también ha presentado una especie de mapa de la radioterapia en España donde se han presentado fortalezas y también las carencias que podemos estar padeciendo respecto a número de aceleradores lineales.

En cualquier caso el tratamiento del cáncer en general debe ser enfocado desde un punto de vista pluridisciplinar con modelos sanitarios de concentración de experiencia y medios técnicos de vanguardia y la decisión terapéutica sobre cada enfermo concreto debe asentarse sobre una discusión muy individualizada entre cirujanos, oncólogos médicos y radioterapeutas.

El Prof. Carreras ha hecho una presentación de absoluta vanguardia que podríamos resumirla con una de sus propias frases "allí donde la RNM es superior al CT la PET-RNM también será superior al PET-CT y aunque quizás tarde algo más en implantarse, por la crisis económica y porque muchos equipos de PET-CT todavía no están amortizados, estoy seguro que acabará imponiéndose como técnica de imagen de referencia en diagnóstico de cáncer y posiblemente de otras muchas patologías.

Se levanta la Sesión.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE MARZO DE 2014

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

**HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA POR DEFICIENCIA EN 21-HIDROXILASA. VISIÓN PEDIÁTRICA**

***CONGENITAL ADRENAL HYPERPASIA***

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

Académico de Número

**Resumen**

Se presentan las características clínicas y fisiopatológicas de la HAC más importantes en la edad pediátrica, así como los extraordinarios beneficios obtenidos con la valoración de la 17-OH-progesterona en unas gotas de sangre impregnadas en un papel de filtro en todos los recién nacidos. Se destaca, asimismo, el interés de tratar prenatalmente los embarazos de riesgo.

**Abstract**

It is presented the clinical and physiopathological characteristics of most relevant CAH during pediatric ages. Also it is discussed the daunting benefit derived from analysing in all newborns 17-OH-progesterone in a few blood drops-embedded filter-paper. In addition it is emphasized the interest of treating risk pregnancies before delivery.

Aunque conocida en sus aspectos clínicos y terapéuticos en sus líneas fundamentales ya en el último tercio del pasado siglo, se han producido

mas recientemente algunas aportaciones importantes que han modificado conductas y sugerencias respecto de estos enfermos. Ello me ha movido a ésta presentación, utilizando para la misma reflexiones, imágenes y algunas experiencias que fueron inducidas por una casuística personal no pequeña, considerando, como ahora diré, que se trata de una enfermedad rara.

Como acabo de indicar, algunas novedades se han producido, incluso la semántica. Hasta 2008, en toda la literatura se describía la hiperplasia adrenal congénita (HAC) en el sexo femenino como pseudohermafroditismo femenino (individuo con genitales ambiguos y gónadas femeninas). Ahora, parece que se prefiere describirla como 46,XX DSD (disorders of sex development). No estoy seguro que sea mejor la modificación.

Con respecto a la conducta a seguir con estos pacientes también las cosas han cambiado de manera radical. En 1981, el Dr Jean Dosset, premio Nobel, sugería que cuando se pudiera diagnosticar intraútero la HAC se debería proceder a la interrupción del embarazo, dado que las ambigüedades sexuales que se producían en las mujeres y los frecuentes fallecimientos precoces, de los varones principalmente, eran causa de graves sufrimientos y problemas psicológicos individuales y familiares. En la actualidad, a nadie se le ocurriría hacer semejante proposición. Precisamente, los casos diagnosticados prenatalmente, hoy es posible con frecuencia hacerlo, son los que más se benefician de sus manifestaciones clínicas, como veremos más adelante.

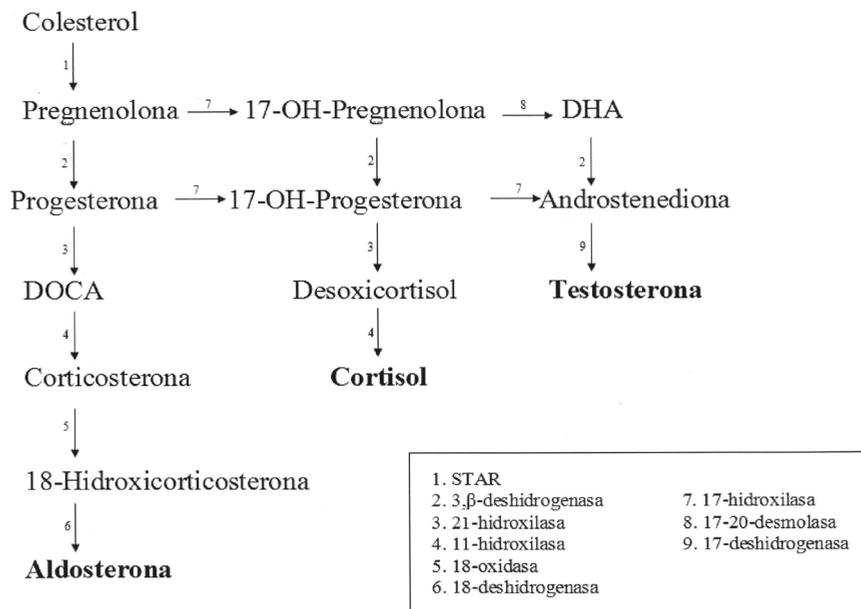
La HAC es una enfermedad rara, congénita, hereditaria. Rara, según criterio de la UE, pues su prevalencia en casi todos los países, incluida España, es de alrededor de 1 caso por cada 15.000 nacimientos. Excepcionalmente, en algunos grupos especiales de población, como son los esquimales, su incidencia es bastante mayor.

Es un proceso genético, hereditario, con arreglo a un patrón autosómico recesivo.

De un modo sucinto puede decirse que la enfermedad es la consecuencia de un trastorno en la hormonogénesis córticosuprarrenal.

En condiciones normales, a partir del colesterol suprarrenal, y bajo la influencia de la hormona ACTH, se producen unas cascadas de acontecimientos bioquímicos que concluyen en la producción de mineralocorticoides, de glucocorticoides y de andrógenos.

En la patología que nos ocupa, el núcleo clave del problema consiste en que no se genera cortisol en cantidades adecuadas, a veces en absoluto. Ello es la consecuencia de una variada serie de deficiencias enzimá-



ticas: STAR (proteína reguladora de la esteroidogénesis), 17-hidroxilasa, 3β-deshidrogenasa, 21-hidroxilasa (21-OH) y 11-hidroxilasa.

Solo me ocuparé de una ellas, la deficiencia en 21-OH, responsable de más del 90 % de todas las HAC. Como ya he dicho se trata de una enfermedad genética, aspecto este sobre cuyo conocimiento se han hecho grandes progresos en los últimos años. Hemos sabido, desde 1984, que la 21-OH se halla codificada por un gen citocromo microsomal P450, familia 21, subfamilia A (CYP21A2; anteriormente llamado CYP21B), que debe ser diferenciado de otro gen homólogo, el CYP21A1 inactivo. Situada ambos en los brazos cortos del cromosoma 6, puede ser estudiados con técnicas de PCR y valorada su normalidad o no. El gen activo puede ser objeto de mutaciones, deleciones, de microconversiones con incorporación de mínimos fragmentos de su homólogo inactivo, o macroconversiones donde la incorporación es de grandes segmentos. En la actualidad se han descrito más de 100 tipos de trastornos génicos, si bien apenas una decena de ellos son los responsables de la inmensa mayoría de los casos. Todas las posibilidades que venimos de reseñar reducirán total o parcialmente, y esto último en mayor o menor grado, la actividad de la 21-OH. En las grandes deficiencias, por afectación grave del gen en los dos alelos (los pacientes suelen ser heterocigóticos dobles o compuestos,

siendo diferentes los alelos paterno y materno), el cuadro resultante es que describiremos más adelante como formas clásicas, mientras que las llamadas formas tardías serán la consecuencia ya de una grave alteración en un alelo y leve en el otro, ya de dos leves alteraciones.

La deficiencia enzimática en cuestión determina un bloqueo en la síntesis de desoxicortisol a partir de la 17-OH-progesterona (17-OH-P). Su inmediata consecuencia es que no se produce cortisol, y con ello, que no existe retrocontrol sobre el bloque hipotálamo-hipofisario, secretor entonces de grandes cantidades de ACTH .

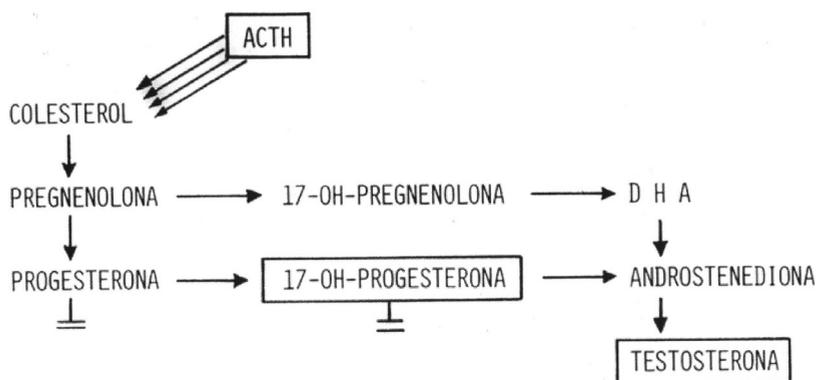
El resultado final de los acontecimientos bioquímicos que acabo de reseñar es muy variado: 1) habrá un defecto en la producción de aldosterona en las carencias graves de 21-OH (para la síntesis de aldosterona se precisa 21-OH, siquiera sea en pequeñas cantidades). 2) La 17-OH-P estará muy incrementada en su cuantía (se halla inmediatamente por encima del bloqueo enzimático). 3) Deficiencia de cortisol. 4) Aumento de andrógenos (su vía metabólica, muy estimulada por el aumento de la ACTH, no se ve afectada por la ausencia de la 21-OH, dado que esta encima no interviene en la cadena de la síntesis androgénica).

Los problemas clínicos que se derivan de estos hechos son graves: virilización y pérdida salina. Ambos quedan definidos y determinados por el grado de la deficiencia en 21-OH. 1º) Deficiencia grave de la encima. Los cuadros que la integran se definen como formas clásicas de la enfermedad, en las que se distinguen dos subtipos: virilizantes puras (deficiencia en 21-OH no total) y virilizantes asociadas a la pérdida de sal (deficiencia total de 21-OH). 2º) Deficiencia discreta de la 21-OH. Llamada forma no clásica, de relieve infantil escaso; leve, y más propia de adolescentes y adultos.

Las formas virilizantes puras son la consecuencia de deficiencias muy importantes de 21-OH, pero en las que siempre existe un cierto grado de actividad enzimática (en general, alrededor de un 2 % de lo normal). En ellas, el cuadro de virilización es prácticamente su única expresión clínica. Y no hay duda de que la hiperproducción de andrógenos es la responsable del mismo, cuya iniciación tiene lugar ya en la vida intrauterina.

Hacia la 3ª semana de vida embrionaria se halla conformada la llamada placa genital, de la que van a derivar los futuros genitales externos. Se halla constituida principalmente por dos rodetes uretrales que, unidos en su porción superior, originan el llamado tubérculo genital, y todo ello enmarcado por fuera por los pliegues o rodetes genitales. En este momento de la vida embrionaria, aquella placa genital es bipotencial.

## DEFICIENCIA TOTAL EN 21-OH



Ya puede derivar a la feminidad o a la masculinidad. Todo dependerá de la ausencia o presencia de andrógenos en el embrión. Si en el embrión normal femenino XX no hay andrógenos, en el caso de hallarse afecto de una HAC, si los hay; la razón es que en este embrión no existe cortisol de origen propio, ni tampoco de origen materno, dado que al ser transferido aquel por vía placentaria, a este nivel es convertido por la encima  $3\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa en cortisona, la cual es inactiva a efectos desbloquear la generación de ACTH. Produciéndose esta hormona en gran cantidad, y no existiendo dificultad alguna para la síntesis de andrógenos, el resultado final de todo ello es la virilización de la placa genital. Por razones obvias, si el embarazo es de un varón, los efectos de la carencia en cortisol son, como se comprende, irrelevantes. En la hembra, por el contrario, se va a producir una masculinización más o menos pronunciada de aquella placa que, finalmente, concluirá en la conformación de unos genitales externos más o menos ambiguos. Debe señalarse que los genitales internos serán siempre femeninos en la hembra, pues no disponiendo ésta de células de Sertoli, que son en definitiva las que producen el principio antimülleriano, los conductos de Müller se diferenciarán siempre con normalidad.

Llegado el momento del nacimiento la clínica será anodina en los varones. Apenas podrá llamar la atención otra cosa que la presencia de un pene algo grande, cosa difícil de ser apercibida muchas veces. Por el contrario, en el sexo femenino los trastornos pueden ser muy importan-

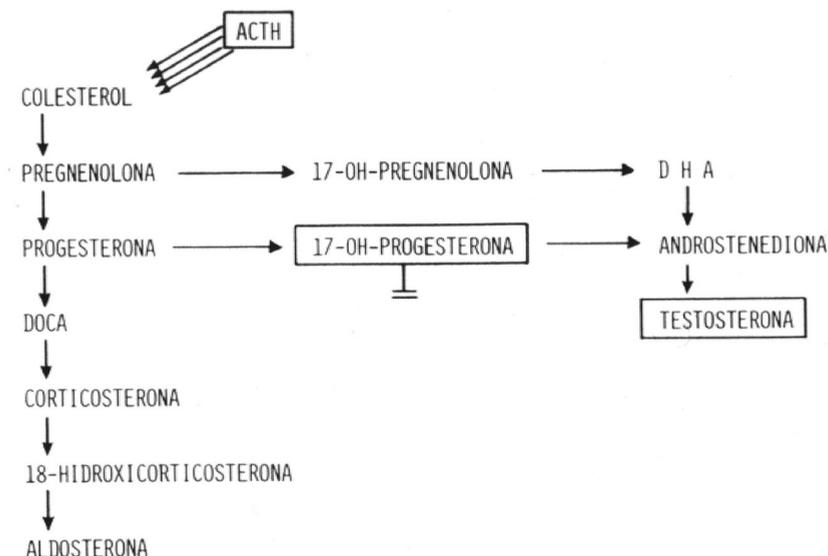
tes. El tema fue muy detalladamente estudiado por Andrea Prader, quien describió la existencia de cinco grados de desarrollo intersexual. En el primero tan solo existe una hipertrofia clitorídea discreta; en el segundo, la hipertrofia clitorídea se asocia a una fusión de los pliegues genitales en la que subsiste, sin embargo, un orificio que comunica con un seno urogenital (gran cavidad a la que llegan la porción superior de la vagina desarrollada a expensas de los conductos de Müller fusionados y las vías urinarias); en el tercer tipo, similar al anterior, queda una gran abertura hacia el seno urogenital, pero con un tubérculo genital muy crecido; el cuarto tipo es como el anterior, si bien la abertura al seno se halla más alta y con un clítoris claramente peniforme, recordando el conjunto unos genitales característicamente masculinos afectos de un hipospadias escroto-peneano; finalmente, el quinto tipo muestra un escroto cerrado, una uretra que aboca al vértice de una formación penil y un conjunto genuinamente masculino, si bien criptorquídic.

Se comprende que en tiempos pasados el diagnóstico de la situación fuera comprometido en no pocos casos, siendo de extrema importancia un diagnóstico preciso, habida cuenta la premura de expresar cual es el sexo social del niño afecto. En la actualidad, las cosas han cambiado, sustancialmente, con la práctica sistemática, en todo recién nacido, de un cribado similar al que en un tiempo anterior venía siendo utilizado para el diagnóstico neonatal de la fenilcetonuria o del hipotiroidismo. Unas gotas de sangre obtenidas entre el 2º y 4º día tras el nacimiento, impregnadas en un papel de filtro, permiten dosificar el contenido de aquella en 17-OH-P; en la deficiencia en 21-OH siempre se encontrará elevado, dado que la hipersecreción de ACTH estimulará su producción a la par en que el bloqueo metabólico impedirá su transformación en desoxicortisol. El nivel de corte para el diagnóstico se estima en 30 nmol/L (unos 100 ng/L), si bien, por lo regular, las cifras que se observan en casos positivos son mucho más elevadas. En cualquier caso, debe tenerse presente que los niños que han nacido prematuramente al igual que los nacidos a término y afectos de stress pueden proporcionar resultados falsos positivos al mostrar habitualmente niveles elevados de 17-OH-P; de otra parte, y de manera opuesta, aquellos prematuros que hayan recibido glucocorticoides a fin de favorecer su maduración pulmonar pueden ofrecer resultados falsamente negativos. También se tendrá en cuenta que durante las primeras 24 horas de vida los niveles de 17-OH-P se hallan elevados, normalizándose la situación ya al segundo día de vida. Por lo regular, las formas no clásicas no son detectados en los cribados, excepto

si las extracciones de sangre se practican entre las 4,00 h y las 8,00 h de la mañana; si existen dudas respecto de éstas formas clínicas, el problema podrá ser resuelto practicando un test de sobrecarga con ACTH. El diagnóstico deberá confirmarse en todos los casos de manera inmediata, dosificando en sangre los niveles de 17-OH-P, de progesterona, de testosterona y de androstenediona que se hallarán claramente elevados. De otra parte, y a nivel urinario, puede demostrarse una excreción aumentada de pregnanetriol (metabolito de la 17-OH-P) y de 17-cetosteroides (metabolitos de los andrógenos).

La segunda forma clínica clásica a la que anteriormente hice referencia es la que asocia al síndrome de virilización una grave insuficiencia suprarrenal. Viene a ser más o menos el 70 % de todas las formas clásicas. La virilización aquí en nada se diferencia a cuanto acabamos de referir. Y no por ser absoluta la deficiencia enzimática el cuadro de virilización es más llamativo. Pero si tiene, no obstante, una gran importancia la total carencia enzimática, El paciente no solo no dispondrá en absoluto de cortisol sino que, precisándose siquiera sea en mínima cuantía, de 21-OH para la síntesis de mineralocorticoides, el enfermo carece de aldosterona, siendo muy graves sus consecuencias sobre la homeostasis salina.

## DEFICIENCIA PARCIAL EN 21-OH



Y todo ello no solo por esta circunstancia, sino porque como consecuencia del bloqueo enzimático y por el estímulo de la ACTH, la 17-OH-P que no puede pasar a convertirse en 11-desoxicortisol, se acumula en grandes cantidades, siendo bien conocido que tiene una importante actividad antialdosterónica. La resultante de todo ello es que a partir de los primeros días de vida, cuando la homeostasis hidrosalina ya no es controlada por la madre, y a falta de mineralocorticoides, el Na no es rescatado a nivel del túbulo renal distal, de lo que se sigue una grave hiponatremia una hipercalemia, y una acidosis metabólica. Pero lo más grave es que la hiponatremia determina hipoosmolaridad plasmática que el organismo resuelve, para mantener la isoosmia, traspasando agua desde el espacio intravascular al intracelular con la consiguiente reducción de la volemia con todas sus consecuencias de hipotensión y colapso. De no implantarse muy precozmente una terapia hormonal sustitutiva, la evolución suele ser muy desfavorable, no siendo excesivamente eficaz la terapéutica fisiopatológica por sí sola. Clínicamente, el proceso se expresa por un cuadro de vómitos, diarrea y pérdida de peso que unidos a los problemas vasculares a menudo concluyen con la vida del paciente. A mayor abundamiento, hay quien ha señalado que la médula adrenal puede estar insuficientemente desarrollada en algunas HAC, en las que la epinefrina y la metanefrina pueden hallarse reducidas en sus niveles hasta en un 50 %; sería este, un factor contributorio adicional al cuadro circulatorio.

En las series de pacientes que fueron estudiados años atrás con ésta forma clínica, solía indicarse que su frecuencia era mayor entre las niñas que entre los varones; hecho que sorprendía al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva en la que, por tanto, el reparto sexual debería ser idéntico. Hoy sabemos que la razón era simplemente que muchos de entre los niños fallecían con diagnósticos equivocados, tales como estenosis pilórica, diarrea viral, etc.

El reconocimiento de ésta forma clínica es trascendente dada su gravedad. Y es por ello por lo que ante toda HAC debe temerse el que pueda estar asociado el síndrome de pérdida salina. Hasta tiempos recientes, la sospecha se suscitaba con facilidad en las niñas, puesto que la ambigüedad genital solía ser bien llamativa. No era este el caso de los niños, cuyo diagnóstico, contando con criterios clínicos únicamente, era con frecuencia difícil; a menudo permanecían de momento indagnosticados y enviados a sus casas, donde algunos de ellos, a los pocos días, desarrollaban la gravísima crisis suprarrenal de la que fallecían muy frecuentemente. Es curioso que existiendo un síntoma muy evidente en muchos

casos, haya sido tan pocas veces reseñado en la literatura. Me refiero a la pigmentación morena que se ve muy a menudo en los enfermos de HAC, debida a la liberación abundante de ACTH, que tiene una estructura química muy similar a la de la hormona estimulante de los melanocitos. Personalmente me ha resultado tal rasgo de gran utilidad en algunos casos, especialmente tratándose de pacientes masculinos.

En los momentos presentes el problema ha desaparecido como consecuencia del cribado neonatal recomendado desde 1981 por el Consejo de Europa. Ya he hablado de ello anteriormente. Junto a los datos arriba referidos es necesario precisar también si existe pérdida salina, a fin de confirmar esta segunda forma clínica. A tales efectos un ionograma sérico (hiponatremia, hipercaliemia, acidosis metabólica), la elevada actividad plasmática de la renina y un cociente renina/aldosterona elevado serán muy importantes.

La evolución de los pacientes con las formas clásicas ha perdido el dramatismo que tuvo en tiempos pasados, dado que en la actualidad todos los casos son diagnosticados precozmente y, por tanto, tratados de manera adecuada. Antaño, en los varones llamaba la atención el desarrollo de una pubertad precoz isosexual incompleta, con crecimiento importante del pene, desarrollo de vello sexual y unos testículos de pequeño tamaño. En la niña, la situación era todavía más aparatosa: gran desarrollo del clítoris e importante hirsutismo. En ambos sexos llamaba la atención un desarrollo corporal un tanto hercúleo, con los hombros anchos y un crecimiento lineal, al principio, rápido. Más adelante, aquel crecimiento se detenía precozmente y la talla final de los pacientes se quedaba corta; ello era debido a una aceleración de la edad ósea suscitada por el hiperandrogenismo. Casi todos estos problemas se hallan controlados hoy en día. Preocupa, no obstante el tema del crecimiento. La talla final se sitúa en general por debajo de la talla genética que correspondería. Dos circunstancias pueden ser las responsables. Unas veces, y a lo largo de los años, pueden producirse ligeras desviaciones en lo que se refiere al tratamiento que, de manera regular, se aplica con hidrocortisona. Este, ha podido ser excesivo en un intento de mantener controlada la producción de andrógenos, lo que conlleva el desarrollo de un cuadro cushingoide, en el que el retraso en el crecimiento es uno de sus rasgos más significativos; en otras ocasiones, la situación es la inversa, la dosis de esteroides fue escasa y, en consecuencia, la producción de andrógenos elevada, lo que determina una aceleración de la edad ósea y cese precoz del crecimiento.

Por lo que se refiere a la evolución de los cuadros de pérdida salina, debe señalarse que superados los muy primeros tiempos de la vida, suele observarse una espontánea mejoría. Ello es la consecuencia, en parte, de la maduración funcional del riñón infantil, y tal vez, en parte, y esto no es más que una suposición, a que tal vez se active algún sistema alternativo de generación de 21-OH, diferente del codificado por el gen CYP 271A2.

En cuanto a las formas no clásicas, debe indicarse que son frecuentes, y que son producidas por deficiencias parciales en 21-OH (puede existir hasta un 50 % de actividad enzimática). En ellas, la producción de cortisol y aldosterona son prácticamente normales, y solamente los andrógenos se hallan levemente elevados. De comienzo postnatal, la gran mayoría de los casos son asintomáticos. Su expresión clínica en la infancia, si es que se produce, es muy limitada: crecimiento inicial algo acelerado, edad ósea levemente adelantada, desarrollo de vello algo precoz y acné quístico en la adolescencia; en las niñas, leve hipertrofia del clítoris, y ya en la adolescencia, aparición tardía de las reglas, oligomenorrea, voz algo oscura y, a veces discreta alopecia.

Paso por alto las recientemente referidas como formas crípticas, en las que no existe sintomatología alguna y sí, solamente, alteraciones hormonales.

El tratamiento eficaz de la enfermedad se inicia con la aportación de Wilkins en 1949, cuando propone administrar glucocorticoides como terapia sustitutiva que limitará la producción de ACTH y, con ello, sus diversas consecuencias.

En la actualidad el medicamento de elección es la hidrocortisona. Tiene entre otras ventajas la de tener una eficacia similar a la del cortisol. Con su empleo, se pretende normalizar los niveles de 17-OH-P y de androstenediona y testosterona. La valoración de esta última es particularmente útil en las niñas, y también en los niños, pero en estos solamente en años anteriores a la pubertad, pues llegada ésta sus niveles depende también, y en alto grado, de la producción testicular.

En principio, parece que el ideal de su dosificación debería ser el de la producción normal de cortisol por unas suprarrenales normales, cantidad estimada en torno a los 5,7 mg/m<sup>2</sup>/día. Sin embargo, lo aconsejable es utilizar dosis algo superiores a 15 mg/m<sup>2</sup>/día dado que su absorción digestiva puede estar algo comprometida. De todos modos, hay algunos momentos y circunstancias en los que la dosis deberá ser algo incrementada. Estas se refieren tanto al recién nacido, en que por el temor de crisis suprarrenal se aconseja llegar hasta los 25 mg/m<sup>2</sup>/

día, como al momento de la pubertad, o ante situaciones críticas, como puede ser una intervención quirúrgica. En cualquier caso, se procurará remedar, en cierto modo, el ritmo circadiano normal de la producción hormonal, suministrando 2/3 de la dosis total por la mañana, y 1/3 por la noche.

En el caso de las formas virilizantes puras podría bastar este tratamiento. No obstante puede ser aconsejable suplementario con el uso de mineralocorticoides, tal la fluorhidrocortisona, a la dosis de 0,1 mg/día, dividida en dos dosis y complementándolo todo con 1-4 mEq/Kg/día de CINa. En ausencia de éstas acciones, la volemia puede verse reducida, lo que va seguido de un aumento en la producción de renina y angiotensina II (elevan los niveles de vasopresina y ACTH) con el consiguiente incremento de andrógenos. Con el paso del tiempo la dosis de fluorhidrocortisona puede ser reducida, habida cuenta que la sensibilidad renal a la misma aumenta.

Si en las formas virilizantes puras el tratamiento que acabo de referir puede ser discutido, su aplicación es indispensable e inmediata tras el nacimiento en las que se acompañan de pérdida salina, debiendo proseguirse, obviamente, con el mismo a lo largo de la infancia.

No voy a extenderme en el tratamiento de las crisis suprarrenales. El tratamiento hormonal deberá ser masivo, asociado al mantenimiento de la volemia con soluciones inicialmente salinas y posteriormente glucosalininas. Tampoco me referiré a los excepcionales, en la infancia, tumores testiculares producidos por implantación aberrante de tejido suprarrenal en las gónadas.

Por lo que se refiere al problema de la talla final, debe indicarse que es una de las inquietudes que plantean estos enfermos, y que aún no se halla resuelto tan favorablemente como sería deseable. La administración de GH y de drogas antiandrogénicas son algunos de los más recientes intentos con los que se intenta solventar la cuestión.

Resulta obvio decir que, al margen del tratamiento general de la enfermedad, es de enorme importancia la corrección morfológica de los genitales que, en muchos casos de pacientes femeninos, habrá de realizarse quirúrgicamente (clitoroplastia y vaginoplastia); en la mayoría de los casos se aconseja practicar ésta intervención entre los meses 3º y 6º de vida. Con ser esto trascendente, todavía sería mucho más interesante el poder evitar la aparición de tales malformaciones. Y en este terreno ya se ha avanzado no poco, como se verá más adelante. Y más podría hacerse si no mediaran circunstancias principalmente económicas.

Como ya dije anteriormente, el problema central en la producción de las malformaciones es que el embrión no dispone de glucocorticoides; en consecuencia, si se los proporcionamos evitamos la hiperproducción de ACTH y con ello la generación de los nocivos andrógenos (David y Forest, 1984). Evidentemente que el glucocorticoide que proporcionemos habrá de ser uno que sea transferido en su integridad biológica a través de la placenta. Tal es la dexametasona (DEXA). Suministrada a la dosis de 0,02 mg/Kg/día (peso de la embarazada previo al embarazo; repartida en tres dosis a lo largo del día), el freno que se produce al bloque hipotálamo-hipofisario es de tal importancia que la virilización de la placa genital del embrión femenino se logra evitar en más del 80% de los casos; al nacimiento, apenas se observa otra cosa que una leve hipertrofia clitorídea.

Varias precisiones deben hacerse sobre este proceder terapéutico. Es fundamental, desde luego, determinar cuales son los embarazos de riesgo que deben ser objeto de tratamiento. En primer término lo son, es claro, aquellos que se producen en una familia en la que uno de los hijos haya sido ya diagnosticado previamente de una HAC; es lógico que siendo ésta una enfermedad autosómica recesiva, la probabilidad de un nuevo hijo enfermo sería de un 25%, y solo la mitad de ellos serían probablemente niñas. También sería embarazo de riesgo el que se produce en una mujer afecta de la enfermedad, lo que es bien posible dado que son fértiles muchas veces; en estos casos es necesario el estudio genético del padre, y será grave preocupación si es un portador de la enfermedad, circunstancia no excepcional, dado que la prevalencia de portadores en la población general es del orden de 1x70; evidentemente, si el padre no es portador de la tara no existirá ningún problema en el hijo. Más, si es portador, y puesto que la madre posee por duplicado el defecto génico, la probabilidad de un hijo enfermo sería del 50%. Otros embarazos de riesgo podrían ser contemplados, especialmente los que pudieran producirse en familiares próximos de enfermos de HAC.

En segundo término es esencial que el tratamiento se inicie precozmente. Tan pronto en cuanto el embarazo de riesgo sea detectado; iniciarlo después de la 9ª semana seguramente que ya no merece la pena, dada la precariedad de resultados que se van a conseguir. Es claro que el tratamiento debe instaurarse antes de tener un diagnóstico preciso de la situación. Este último deberá establecerse en la 10ª semana de gestación procediendo a una biopsia de vellosidad corial. En ella se estudiará el DNA embrionario y el sexo del embrión. Últimamente, los avances que

se han llevado a cabo en materia de genética molecular han sido tan formidables que permiten identificar si el gen CYP21A2 es normal o defectuoso en uno o ambos alelos; en otras palabras, si el embrión se halla afecto o no. En este último caso, como en el de tratarse de un enfermo, pero varón, se interrumpirá el tratamiento. Si este tipo de estudios no hubiera podido realizarse en biopsia de vellosidad corial, el diagnóstico habrá de llevarse a cabo algo después, hacia la semana 15<sup>a</sup>, a través del estudio del líquido amniótico obtenido por amniocentesis.

Los resultados de este tratamiento, que en casos de considerarse necesario habrá de ser mantenido hasta el final del embarazo, son muy satisfactorios en lo que se refiere a la ambigüedad sexual. Al nacimiento, los genitales femeninos, o se presentan como normales o con mínimas alteraciones en prácticamente todos los casos. Las repercusiones que los esteroides tienen sobre las madres son discretas: cierta obesidad y cierto edema, estrías de distensión algo más pronunciadas y, en algún caso, una respuesta hiperglucémica a la sobrecarga oral de glucosa. Por lo que se refiere a las niñas que fueron objeto de este tratamiento debe manifestarse que, aunque todavía no existe un preciso conocimiento de cómo son exactamente las cosas, parece que no sufren problemas importantes; no obstante, en algún caso se ha descrito algún retraso psicomotor o del lenguaje, así como ansiedad.

El resultado final de todas las actuaciones médicas sobre estos pacientes podría resumirse diciendo que es muy satisfactorio. Su desarrollo físico y cognitivo es normal si exceptuamos la pequeña reducción de la talla final. Su orientación sexual es, por lo regular, normal; excepcionalmente se ha descrito que en alguna mujer, más allá de la infancia, ha podido haber una cierta tendencia a la bisexualidad y a la homosexualidad; no debe suscitar preocupación la futura fertilidad, que es normal totalmente en los varones y en más del 60% de las mujeres. Finalmente, es de interés reseñar que cuando se han hecho encuestas sobre estos sujetos en referencia a como es su calidad de vida, la respuesta ha sido satisfactoria.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 BACHELOT, A., CHAKHTOURA, Z., ROUXEL, A., et al. Hormonal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Endocrinol* 2007;68:274.
- 2 DOOR, H.G., Growth in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hormon Res* 2007;68 suppl 5:93.

- 3 GOTO, M., PIPER, K., MARKOS, J., et al. In humans early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J. Clin Invest* 2006; 116:953.
- 4 HIRVIKOSKI, T., NORDEMSTRÓM, A., LINDHOLM, T., et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008;159:343.
- 5 HIRVIKOSKI, T., NORDEMSTRÓM, A., WEDELL, A., et al. Prenatal dexamethasone treatment of children of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J. Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1981.
- 6 LABARTA, J.I., BELLO, E., RUIZ ECHARRI, M., et al. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *An. Pediatr* 2003; 58, supl 12.
- 7 LABARTA, J.I., ARRIBA, A., FERRÁNDEZ LONGÁS, A., Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc. diag. ter. pediatr.* 2011; 1:117.
- 8 MUIRHEAD, S., SELLERS, E.A., GUYDA, H., Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr* 2002; 141:247.
- 9 MULAİKAL, R.M., MIGEON, C.J., ROCK, J.A., Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. *N. Eng. J. Med.* 2004;316:178.
- 10 NIMKARN, S., NEW, M., Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol Metab.* 2007;3:405.
- 11 NIMKARN, S., LIN-SU, K., NEW, M., Steroid 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Ped. Clin. N. Am.* 2011;58:1281.
- 12 SPEISER, P.W., WHITE, P.C., Congenital adrenal hyperplasia. *N. Eng. J. Med.* 2003;349:776.
- 13 SPEISER, P.W., AZZIZ, R., BASKIN, L.S., et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 .hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4133.
- 14 TERRELL, B.J., BERENBAURN, S., MANTER-KAPAUKE, V., et al. Results of screening 1,9 millions Texas newborn for 21-hydroxylase- deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998;101:583.

## INTERVENCIONES

### Prof. Rubia Vila

Quiero expresar mi agradecimiento al Prof. Casado de Frías por su conferencia que, como siempre, nos enseña mucho sobre su especialidad.

Tengo entendido que en el feto se producen dos oleadas de testosterona: una entre las semanas octava y vigésimo cuarta y la segunda en el período perinatal ¿Se sabe cuándo se produce en estos niños el aumento

de la testosterona? Pregunto esto porque de ello depende la determinación del cerebro masculino o femenino. De nuevo muchas gracias.

### **Prof. Blázquez**

Muchas gracias por la magnífica conferencia que sobre un importante tema clínico nos ha presentado en el día de hoy, en la cual nos ha descrito desde la alteración molecular de la deficiencia enzimática de la 21 hidroxilasa hasta las manifestaciones de los signos y síntomas clínicos debidos a esta deficiencia.

Dadas las grandes variaciones en la producción de hormonas esteroideas que se producen en esta entidad nosológica, me gustaría conocer si ello produce modificaciones relacionadas con la resistencia a la acción de la insulina que pudieran tener connotaciones a nivel central.

Finalmente mi más sincera felicitación por su excelente conferencia.

### **Prof. García Sagredo**

En primer lugar me levanto para felicitar al ponente por la lección magistral bien fundamentada y actualizada que ha realizado. Tengo una pregunta y algunos comentarios.

La pregunta es por desconocimiento, sé que existe un cribado neonatal que es muy efectivo pero en estos momentos de crisis en los que alguna Autonomía ha realizado recortes en el cribado, no sé si el cribado de la hiperplasia suprarrenal se está haciendo en todas las Autonomías.

Respecto a los comentarios, coincide en que evidentemente es una enfermedad rara, al menos entre nosotros. Digo esto porque la prevalencia de las enfermedades autosómico recesivas varía según los diferentes grupos étnicos, así esta enfermedad ocurre en 1 de cada 3.000 en los esquimales de Alaska y en 1/5000 en Arabia Saudita, en nuestro medio la prevalencia está entre 1/10.000 y 1/15.000. En cambio los portadores son muy frecuentes y depende, entre otras cosas, del grado de consanguinidad, así en los judíos askenazi la frecuencia de portadores es de 1/30 y en nosotros está entre 1/100 y 1/300. Esto es muy importante desde el punto de vista del consejo genético.

Por otro lado, el análisis genético es muy seguro ya que el gen responsable se conoce bien y en la práctica hay muy pocas mutaciones de novo,

menos del 1%, por lo tanto cuando se diagnostica un niño afecto en el cribado neonatal podemos asegurar que ambos progenitores son portadores y se les puede estudiar. Aunque hay un pseudogen que puede complicar el diagnóstico, lo bueno es que la correlación genotipo-fenotipo se conoce muy bien por lo que tras el estudio genético podemos predecir si va a ser una forma clásica grave pierde-sal, o una forma leve, por lo que el diagnóstico prenatal va a ser muy efectivo en el pronóstico y en el establecimiento de la necesidad de tratamiento si es necesario.

Muchas gracias.

IX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 1 DE ABRIL DE 2014

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

**LA MEDICINA EN LA OBRA DE MIGUEL TORGA**  
***MEDICINE IN THE LITERARY WORK***  
***OF MIGUEL TORCA***

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

**EL ANATOMICO FRANCES XAVIER BICHAT (1771-  
1802). FUNDADOR DE LA DOCTRINA TISULAR.  
RECUERDO BIOGRAFICO ANTE SU TUMBA**  
***THE FRENCH ANATOMICAL XAVIER BICHAT (1771-  
1802). FUNDATOR OF DOCTRINE OF TISSUES.  
BIOGRAPHICAL MEMORY BEFORE HIS GRAVE***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL PÉREZ GARCÍA

Académico Correspondiente



## LA MEDICINA EN LA OBRA DE MIGUEL TORGA

### *MEDICINE IN THE LITERARY WORK OF MIGUEL TORCA*

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

#### **Resumen**

Miguel Torga (Sao Martinho de Anta 1907- Coimbra 1995) ha sido uno de los escritores portugueses más importantes del siglo XX. Existe tal identidad entre su actividad médica y su actividad literaria que llega a afirmar que en él «la misma mano que escribe prescribe». La lectura de su obra, fundamentalmente autobiográfica, nos permite analizar su visión sobre la medicina, sobre la relación médico paciente y sobre cómo un médico vive su propia enfermedad. En el primer caso la medicina y el médico constituyen para Torga un instrumento fundamental de ayuda a la naturaleza y, por tanto, un instrumento que hace posible la esperanza. En el segundo caso señala que en la relación médico enfermo están presentes la tristeza, la tensión, la angustia y un ejercicio supremo de la condición humana, cual es el relato confiado de la intimidad a través de la historia clínica y la anamnesis. En el tercer caso la obra de Torga nos ilustra sobre cómo un médico puede vivir su propia enfermedad como una ventaja, como una sentencia o como una posibilidad. Conocer la medicina desde la perspectiva del escritor y el médico portugués Miguel Torga es aproximarse a una vivencia de la medicina en la que la vida del médico no es en modo alguno ajena a la de sus pacientes, ni a la naturaleza ni al mundo concreto que el médico y el paciente habitan y comparten.

#### **Abstract**

Miguel Torga (Sao Martinho de Anta 1907 - Coimbra 1995) was one of the most important Portuguese writers of the twentieth century. There is such identity between his medical and literary activity that he used to say that «his own hand not only writes but also prescribes». Reading his work, mainly autobiographical, allows us to analyze their vision of medicine, the patient physician relationship and how a doctor lives his own disease. In the first case medicine constitute an essential tool to help nature and, therefore, an instrument that makes hope possible. In the second case indicates that in

the patient physician relationship are present sadness, stress, anxiety and a supreme exercise of the human condition which is the anamnesis when the patients open their intimacy to the doctor . In the third case Torga's work illustrates how a physician can live his own illness as an advantage, as a judicial sentence or as a possibility. Approaching to the medicine under perspective of Miguel Torga, doctor and writer, will help us to understand medicine in a more human context in which the life of the doctor is not stranger to their patients, or to the nature and the concrete world that both share.

## INTRODUCCIÓN

El 17 de febrero de 2004, hace ahora diez años, pronuncié mi discurso de ingreso en esta Real Academia. Desde entonces cada curso académico he comparecido e esta tribuna para aportar los avances que, en el ámbito de la histología y la ingeniería tisular, ha venido realizando el grupo de investigación que dirijo en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. En cada comunicación anual he intentado además instalar cada aportación en el contexto general de la medicina y la cultura médica de nuestro tiempo como corresponde a los fines que debe tener una Academia de Medicina. Al cumplirse el decimo aniversario de mi incorporación he querido dedicar la comunicación de este año a reflexionar sobre la medicina en su conjunto siguiendo la recomendación del pensador español Julián Marias, del que, también este año se conmemora el centenario de su nacimiento. De vez en cuando, escribe Julian Marías, hay que pararse a pensar, hay que reflexionar sobre el sentido general de lo que hacemos y sobre el contexto general en el que desarrollamos nuestra actividad profesional y nuestra actividad vital.

Para hacer esta reflexión he elegido la compañía del escritor portugués Miguel Torga —a mi parecer el escritor portugués mas importante, junto con Fernando Pessoa de todo el siglo XX— que desde 1933 hasta a 1992 además de desarrollar su importante obra literaria ejerció la medicina de forma ininterrumpida. (Magalhães Gonçalves, 1995)

Tras años de práctica medica y actividad literaria Miguel Torga escribió en su diario que la misma mano que escribe prescribe y que no había en él ninguna parte que estuviese disociada del resto:

*«he sido siempre todo yo inocente, todo yo sensual, todo yo humilde, todo yo violento, todo yo sincero. El ataúd que me acoja acogerá una vida humana compacta».* (Torga, 1987).

En un texto muy revelador escrito en «La creación del Mundo», uno de sus libros autobiográficos, afirma lo siguiente:

*«Una vez cumplida mi obligación profesional me ponía a mi devoción literaria. Guardaba el bisturí y cogía la pluma. Y me daba la impresión que seguía abriendo en el papel los mismos flemones que había abierto momentos antes. Las páginas san-graban como heridas abiertas y los poemas parecían aullidos. Si pudiese limar ciertas aristas, endulzar ciertas amarguras, dorar ciertas negruras, otra acogida sonreiría a mis libros. Pero sería robarles autenticidad»* (Torga, 1986).

Creo que esta especial simbiosis entre actividad medica y actividad literaria que se da en la vida de Miguel Torga convierte a su obra escrita, en gran parte autobiográfica como acabo de comentar, en un excelente testimonio de lo que es y significa la medicina y su ejercicio y de como ésta es vivida y sentida por un médico. Intentaré en esta charla sacar a la luz ese testimonio. Al hacerlo espero que el relato de algunas de sus vivencias pueda ayudarnos a reflexionar sobre la medicina y su ejercicio y, por tanto, a situar las distintas aportaciones que cada semana se comunican a este Real Academia en el contexto de una medicina algo más próxima a la vivencia que supone su práctica diaria.

Antes de empezar permítanme que exponga algunos apuntes biográficos de Miguel Torga y algunos de los rasgos esenciales que caracterizan su pensamiento

## **BIOGRAFÍA**

Miguel Torga nace en Sao Martinho de Anta en 1907. Su verdadero nombre es Adolfo Correia da Rocha. En 1920 emigra a Brasil donde permanece hasta 1925. Con grandes dificultades económicas estudia medicina en Coimbra entre 1928 y 1933. Desde ese año y hasta 1992 ejerce ininterrumpidamente la medicina (Fig. 1). Desde 1934 utiliza como escritor el seudónimo de Miguel Torga. Miguel es un nombre característico de toda la península ibérica y el nombre de dos escritores peninsulares con los que, a su vez, Miguel Torga se identificaba plenamente: Miguel de Cervantes y Miguel de Unamuno (Fig. 2). Torga es, por otra parte, la denominación que recibe una planta de su región natal de Tras os Montes. Tiene el color del vino y posee unas raíces duras que se introducen en la

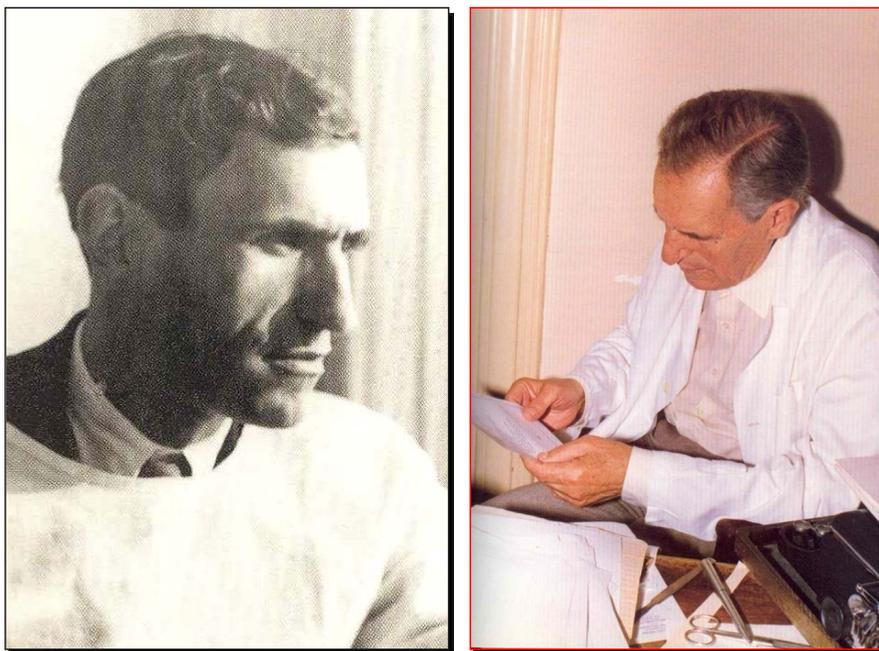


Fig. 1. Miguel Torga ejerció como médico desde 1933 hasta 1992.

profundidad de las rocas. Miguel Torga muere en la ciudad de Coimbra, en la que ejerció la medicina la mayor parte de su vida, el 17 de Enero de 1995. (Terra, 1988) (Rodrigues, 2003) (Fig. 3).

Entre sus obras literarias quiero destacar «La creación del mundo» una novela de carácter autobiográfico en la que subdivide el relato en seis días, comparando la creación del mundo con la creación de su propia vida (Torga, 1986) . Sus libros «Cuentos de Montaña y Nuevos cuentos de montaña» «Rua», »Piedras labradas» y «Bichos», en el que se incluye su magistral cuento «Vicente», son relatos cortos de inspiración básicamente rural (Torga, 1987, 1988, 1995, 1997) (Fig. 4). Su libro «Antología poética» recoge una antología realizada por el mismo sobre sus quince libros de poesía (Torga, 1994). Su obra fundamental es, a mi juicio, el conjunto de los dieciséis volúmenes de su «Diario» en el que con extraordinaria belleza literaria da testimonio de una vida llena de autenticidad y de sentido (Torga, 1988, 1996). Algunas otras novelas y obras de teatro completan su actividad literaria.

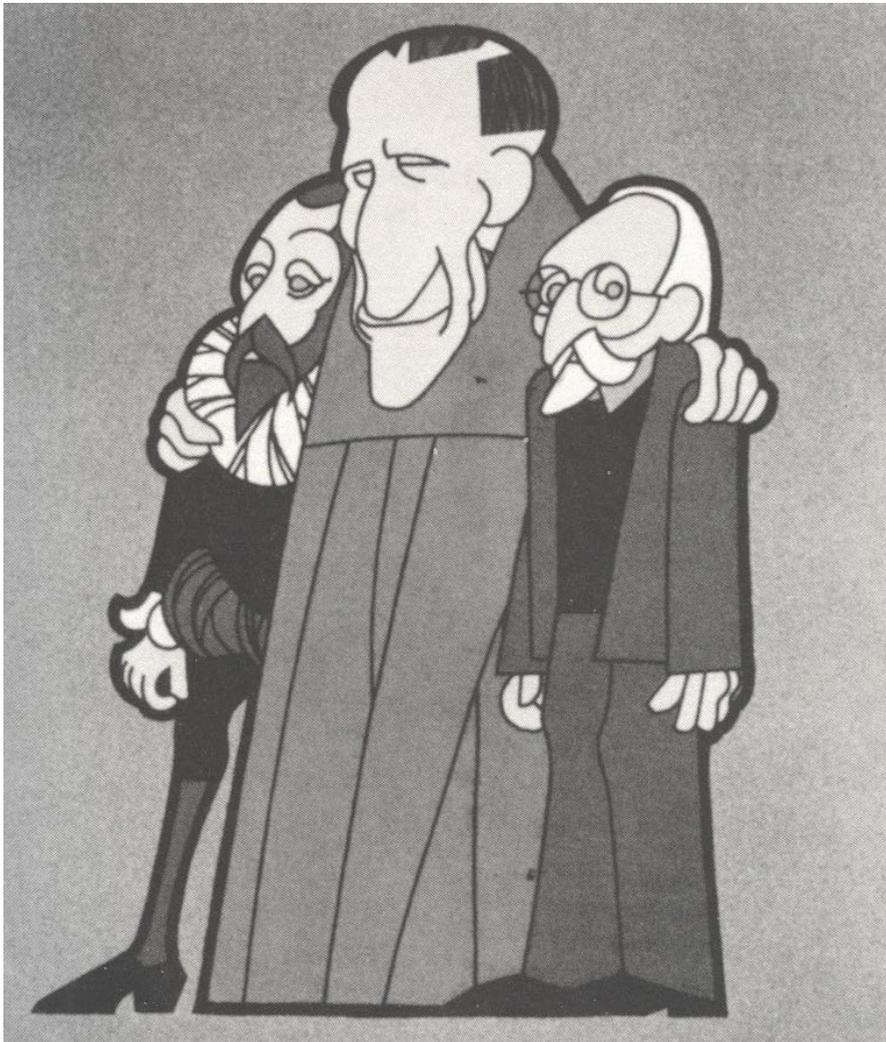


Fig. 2. Dibujo que representa a Miguel Torga con los dos escritores españoles, Miguel de Cervantes y Miguel de Unamuno de los que toma el nombre de su seudónimo literario.

## **PENSAMIENTO**

Dos grandes líneas podemos distinguir, a mi juicio, en el pensamiento de Miguel Torga. En primer lugar, la libertad humana como resultado de la identidad, la autenticidad y la voluntad. En segundo lugar, el equilibrio que debe existir entre la universalización, la globalización y el localismo (Campos, 2007).

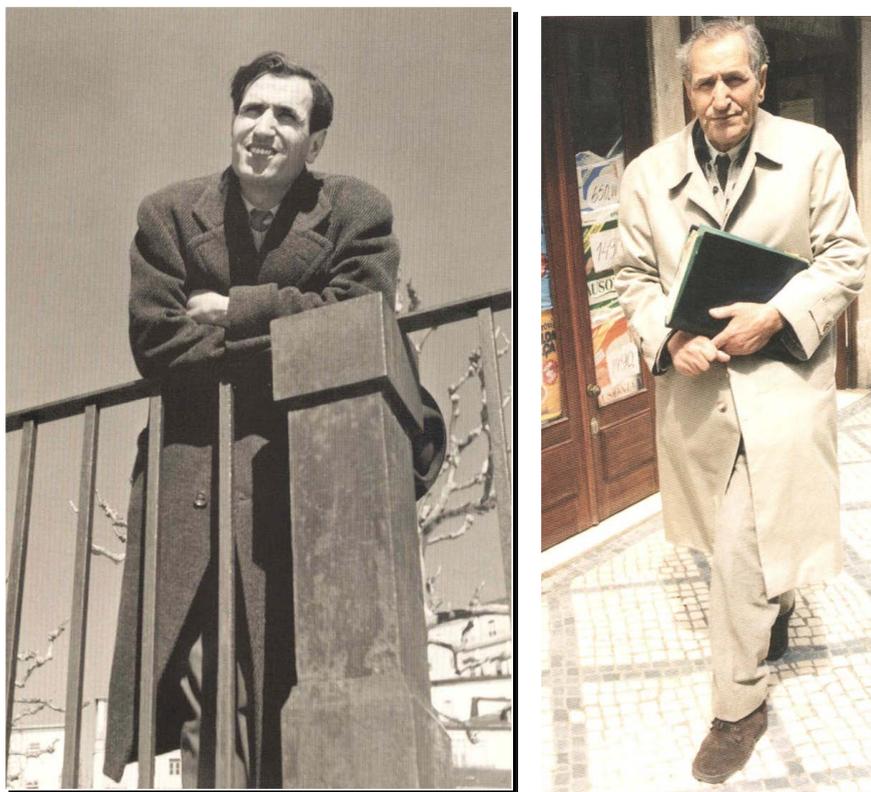


Fig. 3. Miguel Torga vivió y ejerció su actividad como médico en la ciudad de Coimbra.

Sobre la primera línea tres textos de Torga pueden ayudarnos a entender su posición:

En relación con la identidad Miguel Torga escribe:

*«Mi secreto es ser idéntico en todos los momentos y situaciones, negarme a ver el mundo por los ojos de los demás y no pactar nunca con el lugar común. Y ser idéntico a uno mismo, nunca se consigue pacíficamente».* (Torga, 1988).

La autenticidad consiste en actuar de acuerdo con nuestras creencias, convicciones y sentimientos, Miguel Torga lo expresa magistralmente del siguiente modo:

*«No hay nada más inmundo que llegar triunfante al final de la jornada uncido a cualquier carro de servilismo».* (Torga, 1988).

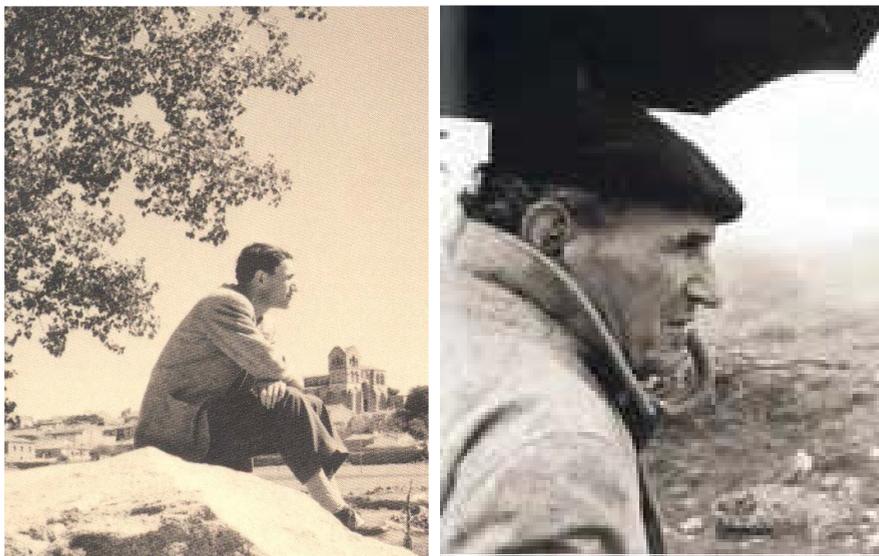


Fig. 4. Miguel Torga tenía un vinculación muy estrecha con el mundo rural que inspira muchos de sus textos.

La voluntad, nuestra voluntad, es decisiva para el ejercicio de la libertad. Al respecto escribe Torga que:

*«La vida tiene el sentido que nosotros queramos darle. Nuestra ilusión, nuestro entusiasmo o nuestra cobardía»* (Torga, 1987).

La segunda línea de pensamiento, presente en toda la obra de Torga, puede sintetizarse en estas dos afirmaciones:

*«lo universal es lo local sin paredes»*, (Torga, 1986).

Una afirmación que nos invita a descubrir lo que de verdadero hay en lo local porque es precisamente ahí, en el sentir de Torga, donde radica la universalidad mas absoluta.

En otro texto escribe:

*«Cada día soy menos nacionalista pero mas amante de la patria. Soy como las lapas que necesitan estar adheridas a las rocas para sustentarse, para vivir, pero que están abiertas a todos los mares»*. (Torga, 1988).

Equilibrio, en consecuencia, entre la necesidad de estar atados a nuestro localismo y de estar a la vez abiertos a todo el mundo.

A través de su obra Miguel Torga nos enseña en definitiva que frente a la globalización existe identidad sin identitarismo, que frente a la homogeneidad existe la individualidad y la diferencia y que frente a la pasividad y la rutina, existe la curiosidad y el asombro (Campos, 2007).

### **PRESENCIA DE LA MEDICINA EN LA OBRA DE TORGA**

La medicina está presente con frecuencia en la obra de Torga como no puede ser de otra manera al tratarse en gran medida de una obra autobiográfica.

¿Qué sentido y qué significado tiene la medicina en la obra de Torga? A su juicio ¿qué caracteriza el acto médico y la relación médico enfermo? Y finalmente ¿Qué es la enfermedad para un médico y cómo vive su propia enfermedad? Intentaré responder a continuación a estos tres interrogantes.

#### **Sentido y significado de la Medicina**

En primer lugar Miguel Torga contempla la medicina como un instrumento de aprendizaje para la vida, como un instrumento de ayuda a la naturaleza y como un instrumento posibilitador de esperanzas. En una selección de textos vamos a poder identificar esta triple visión de la medicina que está presente en su obra..

En su diario el 7 de junio de 1988 escribe:

*«Es un pueblerino serrano. ¡Y lo que yo aprendo con él siempre que viene a la consulta! En un concepto me resume filosofías enteras. Al hablar de la madre de noventa años, de la mujer que lo abandonó o del cura de la aldea, del que es buen feligrés, es un oráculo.*

*¡Que escuela ha sido para mí ejercer la medicina!*

*En contacto tan diario con naturalezas tan primarias es como he entendido la vida, es como he comprendido que las medicinas son hierbajos empaquetados, que los grandes sistemas se reducen a intumescencias retóricas de verdades caseras, que la*

*inteligencia del mundo es simplemente una clarividencia de los sentidos» (Torga, 1996).*

Esta visión de la medicina como instrumento de aprendizaje para la vida es muy similar en su actitud a la que muestra Antonio Machado cuando describe en «la tierra de Alvargonzález» el interés que siente por los hombres del campo «*por lo mucho que ellos saben y nosotros ignoramos y por lo poco que a ellos importa conocer cuanto nosotros sabemos*» (Machado, 1969).

En los dos siguientes textos de su diario Miguel Torga nos muestra su visión de la medicina como instrumento de ayuda a la naturaleza y lo hace expresando en el primero su confianza en lo que esa ayuda puede significar y, en el segundo, su resignación ante la dificultad que supone enfrentarse a la fuerza inexorable de la naturaleza:

*«A instancias de un colega y en su compañía he subido a una localidad montañesa a ayudar a una parturienta que se había quedado a mitad del parto. Tendida en el catre representaba para toda la aldea la imagen de la impotencia humana frente al destino. Conseguimos que diera a luz y el sol de la confianza volvió a brillar en los ojos desconsolados de la comunidad. Y, una vez más, sentí la alegría de ser médico. Gracias a la reina de las ciencias no solo he podido comprender y aceptar durante toda mi vida mi condición de hijo de la naturaleza, verme integrado en sus leyes y cimentar en ella todos mis valores, sino también y, además, tener el orgullo legítimo de poder corregir o completar de vez en cuando sus obras» (Torga, 1988).*

*«Aquí estoy luchando por la última raíz que me queda. Mi padre ha tenido una hemorragia cerebral y he venido a atenderlo. Pero él, inerte y con la boca torcida, parece reirse con ironía de mi congoja y mis medicinas. Solo que yo no me doy por aludido y con toda la serenidad que puedo lloro por dentro y obro por fuera ¿que ha de hacer un hijo sino ser fiel a su cepa? ¿Y que ha de hacer un médico sino intentar curar? Por otra parte, ante esos relojes parados la única salida es darles cuerda. Incluso aunque no anden los dejamos cargados de nuestra energía y esta nos defiende de su inercia burlona» (Torga, 1988).*

Para Miguel Torga la medicina y el médico es también el instrumento que hace posible la esperanza. Una esperanza que es en la mayor parte de las ocasiones sentida por el propio médico, que a veces es fingida y que a veces es fuente de una esperanza colectiva cuando el enfermo no es

la persona sino la propia sociedad. En los siguientes textos se expresan estas visiones de la medicina vinculadas al concepto de esperanza

En relación con la esperanza individualmente sentida así se dirige a sus compañeros de promoción en un aniversario de la misma:

*«No puede estar seguro de nada el que conoce lo que vale un cuerpo y lo que puede el destino. Pero tenemos (los médicos) que ser los últimos en desanimarnos. Por algo somos los defensores de la vida y los depositarios de la esperanza».* (Torga, 1988).

Una esperanza, una confianza, que es también motor y estímulo para la acción del médico. En 1981 a propósito de un caso escribe:

*«—hay que operarlo*

*—opérela, si es esa la solución*

*Se ponían en mis manos a ciegas. Y poco podían imaginar el bien que me hacían.*

*—A ver si me cura al muchacho como curó a la madre*

*Aunque me perturbase el peso de la responsabilidad, lo cierto es que su confianza activaba y ponía en marcha las fuerzas más puras y generosas que había en mí».* (Torga, 1986).

En relación con la esperanza individual fingida escribe en su diario

*«En mi larga vida de médico solo he tenido una preocupación. Entender el sufrimiento ajeno incluso cuando no me parecía objetivamente justificado. Y he oído en confesión más que he auscultado. He secado más lágrimas que recetando medicamentos. He hecho de la esperanza la gran arma de mi arsenal terapéutico. Esperanza que yo mismo no tenía muchas veces pero que incluso fingida hacía milagros»* (Torga, 1996).

En relación con la medicina como fuente de esperanza colectiva afirma en su diario

*«La larga experiencia que tengo como médico me va sirviendo para que este letargo nacional no me haga caer en la desesperación. Los cuerpos colectivos, como los individuales, se entregan de vez en cuando a una especie de voluptuosidad abúlica, a una especie de muerte aparente, que parece no tener solución.*

*Pero en el interior de las células el metabolismo continúa. Y en el momento más inesperado el moribundo abre los ojos, se pone a hablar, reacciona, y vuelve a su vida normal. También las Patrias se levantan a veces del ataud (Torga, 1988).*

La lectura de las obras de Viktor Von Weizsäcker y Pedro Lain Entralgo (Gracia, 2010) ayudarían a interpretar con más claridad esta visión de la medicina tan presente en la literatura de Miguel Torga.

### **Relación médico enfermo**

En sus textos literarios Miguel Torga describe en numerosas ocasiones como vive el acto médico, esto es como vive la relación medico paciente. Para Torga se trata de un acto vinculado a la tristeza, a la tensión y a la angustia que el médico debe aprender a incorporar a su vida diaria. Pero para Torga la relación medico enfermo es también un ejercicio supremo de la condición humana.

En diciembre de 1942 escribe a propósito de la tristeza:

*«La vida en la consulta es triste: aquí no llega nadie que traiga alegría, que traiga paz, que traiga un sueño, que traiga algunas de esas alas, que nos libran de esos caminos duros y monótonos de la vida. El que viene o esta enfermo, o trae enfermos o viene a hablar de enfermos. Así que hasta las palabras que dicen corrompen el sol que quiere entrar por la ventana» (Torga, 1988).*

El 5 de julio de 1963 en relación con la tensión que genera la relación entre el medico, el enfermo y la enfermedad escribe lo siguiente:

*«Tres días y tres noches sin comer y sin dormir, junto a un enfermo. Felizmente esta ya fuera de peligro. Me obstiné y terminé convenciendo a la de la guadaña a que fuera a segar otra mies. Mientras duró el temporal maldije una y otra vez la profesión de medico, pero en cuanto ví que amainaba, bendije una vez mas esa intuición adolescente que guió mis pasos hacia el mundo de la anatomía. Este combate reñido y libre, que dura ya treinta años, ha tenido naturalmente altos y bajos, momentos buenos y malos, flujos y reflujos a favor y en contra del enemigo. Esta vez he ganado yo.*

*Desde niño me acompaña la convicción de que el saldo final de la existencia es irremediamente negativo, convicción que mi experiencia clínica no ha hecho más que reforzar. Pero por otra parte he tenido toda mi vida presente que algunos saldos positivos quedasen anotados en el Debe y el Haber para que la duración existencial del hombre tuviera sentido. No hay escepticismo, ni pesimismo, ni insatisfacción que consigan anular la dignidad inherente a algunos de los actos que realizamos a diario ¿al fin y al cabo que otras hazañas mayores se nos ofrecen?» (Torga, 1988).*

Tensión constante por tanto en la relación con el enfermo pero también actos, hazañas, dignas de vivirse y de dar sentido a la vida de un medico.

La angustia está también presente en los textos de Torga cuando trata la relación medico enfermo. Los tres siguientes textos son clara expresión de ello:

*«Soy medico y poeta, escribe y ni en la piel de uno y de otro me siento justificado. En el rostro de cada enfermo estoy viendo siempre la sombra de la muerte, cuyo triunfo, en el mejor de los casos, no hago sino postergar. Y al final de cada consulta o después de imprimir cada libro, me da ganas de correr detrás del paciente o del lector y confesárselo todo, confesarles que la receta es inútil y que los versos son inútiles también porque el destino es mas fuerte que mi pobre ciencia y la poesía mas alta que mi terrosa inspiración». (Torga, 1988).*

«El pacto sacrílego que se establece de manera natural entre el enfermo y el médico me desespera Intento huir, librarme de él y no puedo. Ellos los enfermos insisten, confían en mi, se me entregan y ponen su vida en mis manos torpes, impotentes, humanas.

—Usted sabrá doctor

—Lo que usted diga

¡Y ya está!. Y otro hombre tan enfermo como ellos tiene que asumir la responsabilidad de conservarles una existencia que está pendiente de un hilo.

-Esto no es nada. No tiene importancia ¡Váyase tranquilo!

*¡Y que se yo si tiene importancia o no, si se cura lo que tiene, si el desdichado va a morirse o no va a morirse! Yo no tengo nervios para habituarme a la rutina ni para dormirar bajo la costra profesional. Cada consulta es para mi, a pesar de ser casi viejo en el oficio, una iniciación de novato, un martirio de expresión serena» (Torga, 1988).*

*«El médico es aquel que acompaña al ser humano por la vereda de la angustia» (Torga, 1988).*

Para Torga la relación con el enfermo, el acto médico, es también como indique con anterioridad un ejercicio en el que se manifiesta en toda su plenitud nuestra condición como seres humanos. Así lo define en su obra y así ve también la degradación a la que incluso, en esa relación medico enfermo, se ha llegado en nuestros días:

*«Hay un momento en el ejercicio de mi profesión que siempre me ha apasionado: la anamnesis. El relato de los padecimientos que hace el paciente a la cordialidad interrogante del médico. Este es el gran instante humano de la medicina. Ese segundo en que el abismo se abre o no se abre, en que la verdad aflora o no aflora, en que se produce o no se produce el encuentro del dolor con la piedad. La civilización ha hecho imposible este rasgarse las tinieblas, esta entrega total y confiada del alma dolorida al encuentro del nuevo Hipócrates. La conjugada acción de mil fuerzas inhibitoras anula, cada vez mas, esa instintiva ansia de revelación del sufrimiento. Cada palabra quiere decir otra cosa, cada queja llega enmascarada. Las conveniencias sociales, la cobardía, la suspicacia, y el habito arraigado de la hipocresía impiden toda sinceridad... Y el infeliz facultativo se cansa y se degrada en la consulta interrogando a pacientes de mala fe». (Torga, 1988).*

### **Vivencia de la enfermedad por el médico**

La vivencia de la enfermedad constituye un capítulo importante en la obra autobiográfica de Torga. A lo largo de su vida padeció varias enfermedades y en su Diario narró en diferentes ocasiones sus sensaciones como enfermo desde su saber medico y desde su expresividad literaria. La enfermedad la vive, en efecto, como una ventaja, como una sentencia, como una experiencia única y como una posibilidad.

La ventaja que puede tener el padecer una enfermedad, quizá no muy grave, la relata Miguel Torga en esta nota irónica del diario de 1953:

*«La enfermedad tiene al menos una ventaja: encierra al individuo en una redoma de irresponsabilidad. Hace cuatro días que disfruto de este privilegio, completamente aislado del mundo, de sus urgencias y de sus tiranía.»*

—¿Y Fulano?

—Esta enfermo, en la cama

*Y cesan todas mis compromisos, los literarios, los profesionales y los otros. Tengo dispensa social.»* (Torga, 1988).

Pero a veces la enfermedad cuando es grave se vive como una sentencia. Este es su relato el 29 de enero de 1986:

*«Todo el día soportando que los ojos despiadados de la ciencia me examinen por dentro. La física y la química empeñadas en determinar los días que me quedan. Antigüamente la duración de la vida era un misterio sagrado. Ahora se conocen los mecanismos íntimos de nuestra fisiología y basta la dosificación en la sangre de determinado elemento para saber a que distancia estamos del final. Es un gran progreso del saber y de la desolación. Sale uno del laboratorio con una sentencia de muerte sin apelación posible y a cumplir a corto plazo registrada lacónicamente en una cifra, en un gráfico, en una imagen»* (Torga, 1988).

La enfermedad es vivida también por Torga como una experiencia única. Los tres siguientes textos dan cuenta de ello.

*«Lo peor de la enfermedad, más que el sufrimiento, es la desgracia de tener en todo momento en la conciencia la humillación de las debilidades de nuestro cuerpo. Es sentir que cada órgano se niega a realizar su función, que cumple de mala gana el acto de vivir. Es soportar la tiranía de los sentidos y no poder nada contra la degradación y el empobrecimiento de ser esclavo de ellos. Vivir es ser inocente de si mismo. Igual que la santidad, que tiene que ignorarse, ninguna parte de nosotros mismos debe saber que existe.»* (Torga, 1996).

*«Algo grave ha ocurrido en mi cerebro. He sentido en él una especie de terremoto. Estoy en mi sano juicio, creo, pero inseguro, extraño a mí mismo, como en piel de un desconocido». (Torga, 1996).*

*«He amanecido con la boca torcida y sin poder articular. Me he convertido en otro de repente. Me miro en el espejo y no me reconozco, desfigurado y tartamudo. Soy una caricatura de mí mismo» (Torga, 1996).*

Pero la actitud del Torga enfermo ante lo irremediable no es la resignación o el fatalismo como quizá pudiera deducirse de su obra, sino la posibilidad de revivir y resentir todo lo que en la vida diaria es una simple rutina sin sentido y al que la inmediata proximidad de la muerte da un valor extraordinario a la vez de fugacidad y de eternidad. El 30 de julio de 1992, pocos meses antes de morir escribe en el Diario:

*«Me ha entregado la fotocopia del informe oficial de mi estado de salud y después ha dorado humanamente la crueldad científica. Me ha aconsejado unos días de vacaciones en un balneario de Tras os Montes. Así lo haré si consigo vencer la distancia. Será probablemente por última vez, pero vagabundear por este mundo y especialmente por el portugués ha de apetecerme hasta el último aliento. Se que nacemos para ir perdiendo progresivamente todo lo mejor que tenemos desde los afectos a las cualidades, a los bienes, y terminamos indigentes pudriéndonos en una sepultura. Solo que cuando mas objetivo y escéptico procuro ser, mas fiel soy a las ilusiones sin poder desprenderme de la fascinación por las cosas, por las personas y por los acontecimientos. Y allá iré una vez mas a comprobar, extasiado, que el paisaje no ha cambiado, que el pan tiene el mismo sabor, que los horizontes siguen abiertos a la imaginación. Y que yo mismo incluso cayéndome a pedazos, renqueando y ahogándome, sigo siendo el mismo soñador de siempre pasmado y maravillado ante cada manifestación del constante milagro de la vida» (Torga, 1996).*

## EPÍLOGO

Miguel Torga el 12 de agosto de 1991 al cumplir los 84 años afirmó:

*«Mi verdadero rostro, presente o futuro, esta en los libros que he escrito. Es en ellos donde he escrito quien soy y como soy y es en ellos donde espero que se prolongue y amplíe la gracia de*

*la amistad, sin la cual nuestro paso por el mundo no tendría sentido. Al menos para mí, hecho de un barro frágil y vulnerable que necesito ser amado durante la vida y acariciar la esperanza de seguir siéndolo después de la muerte».* (Torga, 1996).

A lo largo de esta charla, que ahora concluyo he pretendido aproximarme al verdadero rostro de Miguel Torga a través de sus escritos y de sus libros. En la lectura de su obra, que cultivo desde hace muchos años, he pretendido bucear en busca de su pensamiento, de sus vivencias y de sus reflexiones como ser humano y como médico. Al hacerlo, al mostrar aquí, en esta sesión de la Academia, una breve síntesis de su vida, de su pensamiento y de sus vivencias como médico he querido sobre todo, siguiendo el propio pensamiento de Torga, quitar paredes y contribuir a hacer un poco más universal a uno de los europeos más libres y más auténticos que Portugal ha regalado a la cultura del siglo XX.

Creo que proponer la lectura de Torga a los estudiantes de medicina, a los médicos y, en general, a cualquier ser humano inteligente y sensible, es sin duda contribuir a proyectar sobre todos ellos una medicina más humana, una medicina en la que la vida del médico no es ajena a la de sus pacientes, ni a la tierra, ni a la naturaleza ni al mundo que ambos, ineludiblemente, habitan y comparten

## BIBLIOGRAFÍA

- CAMPOS, A. Miguel Torga. Un escritor para el siglo XXI. Ideal. Granada. 2007
- GRACIA D. Voluntad de comprensión. La aventura intelectual de Pedro Lain Entralgo. Triacastela. Madrid. 2010.
- MACHADO, A. Campos de Castilla. Circulo de lectores. Barcelona 1969.
- MAGALHÃES GONÇALVES, F. Ser e ler Miguel Torga. Vega. Lisboa 1995.
- MOREIRO, J. M. Eu Miguel Torga. Difel. Miraflores. 2001.
- NUNES GAGO, D. M. imagens do estrangeiro no diario de Miguel Torga. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa. 2008.
- RODRIGUES, J. M. Miguel Torga. Ed. Dom Qixote. Lisboa. 2003.
- TERRA J. Miguel Torga. Canto Libre del Orfeo Rebelde. Edhasa. Barcelona 1988.
- TORGA, M. La creación del mundo. Alfaguara. Madrid. 1986.
- TORGA, M. Cuentos de Montaña. Alfaguara. Madrid. 1987.
- TORGA, M. Palabras labradas. Alfaguara. Madrid. 1988.
- TORGA, M. Diario (1932-1987). Alfaguara. Madrid. 1988.
- TORGA, M. Antología Poética. Coimbra editora. Coimbra. 1994.
- TORGA, M. Rua. Alfaguara. Madrid. 1995.
- TORGA, M. Diario (1987-1993) últimas páginas. Alfaguara. Madrid. 1996.
- TORGA, M. Bichos. Alfaguara. Madrid. 1997.

## INTERVENCIONES

### **Prof. González de Posada**

Me levanto para expresar dos sentimientos al Profesor Campos: 1°. Felicitación; y 2°. Gratitud.

Y al hilo de esta feliz expresión parece oportuno destacar que, aunque haya sido por medio de las consideraciones del insigne médico escritor portugués Miguel Torga, ha reflexionado en torno a un conjunto de 'principales problemas de la filosofía de todos los tiempos' que hace desde la profesión médica, tales como: a) El problema de la Naturaleza (Ciencia y Filosofía); b) El problema de la negatividad de la vida; c) El problema del pesimismo, de la angustia; y d) El problema de la esperanza, que aunque fingida se le ha presentado como de cuasi-resurrección y como olvido de la venida de la señora de la guadaña.

Precisamente por el significado que estos problemas presentan en el ejercicio de la medicina y en los sufrimientos de las enfermedades, sugiero que pudieran tratarse entre nosotros en tertulias.

Reitero mi felicitación y mi gratitud.

### **Prof.<sup>a</sup> Castellano Arroyo**

En primer lugar, felicitar al Profesor Antonio Campos por una Conferencia literario y, sobre todo humanística, de las que tan necesitados estamos los médicos en los tiempos en los que sólo se habla de Ciencia. La figura del Dr. Miguel Torga, es interesantísima desde la perspectiva médica, y procuraré en el futuro acercarme más a él a través de su obra. Dos cuestiones: 1<sup>a</sup>. El profesor Campos también escribe, su último libro sobre figuras científicas, literarias, artísticas, en general, nos ha desvelado a un observador del devenir del tiempo y de los mensajes que las personas dejamos sigilosamente y que suelen perderse en el olvido; esto no ha ocurrido con los personajes y los momentos que Antonio Campos ha rescatado de su propia y personal experiencia. Mi curiosidad es si cuando recogió sus notas para escribir este y otros libros, estaba ya influenciado por la figura de Miguel Torga como médico-escritor o médico-humanista? En 2° lugar comentar que la experiencia médica de Miguel Torga en la relación con sus pacientes es especialmente dramática como nos ha reflejado, pero esto está en relación con la personal responsabi-

lidad que el médico de su época asumía con cada acto médico. En la medicina de hoy sería difícil encontrar el sentimiento de angustia y de responsabilidad que el Dr. Miguel Torga transmite respecto a algunos de sus pacientes y de las situaciones vividas. Hoy la medicina en equipo, el apoyo diagnóstico en pruebas objetivas, la propia red asistencial lleva a los médicos una cierta descarga en esa angustia de sentir que el enfermo o paciente sólo depende de él. ¿Cuál es su opinión al respecto?

**EL ANATOMICO FRANCES XAVIER BICHAT (1771-1802). FUNDADOR DE LA DOCTRINA TISULAR. RECUERDO BIOGRAFICO ANTE SU TUMBA**

***THE FRENCH ANATOMICAL XAVIER BICHAT (1771-1802). FUNDATOR OF DOCTRINE OF TISSUES. BIOGRAPHICAL MEMORY BEFORE HIS GRAVE***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL PÉREZ GARCÍA

Académico Correspondiente

**Resumen**

Se recuerda a Marie Francois Xavier Bichat (1771-1802), médico francés que figura en las páginas de la historia de la Medicina universal. Con él se inicia en el siglo XIX la mentalidad anatomoclínica, que introdujo en 1801 el concepto de tejido en su libro «Anatomie Générale». Con carácter inédito se da a conocer su tumba en el cementerio parisino de Père-Lachaise visitada por el autor, que motivó el recuerdo ante ella de su vida y obra histórica, que figura en la comunicación, como homenaje a su memoria.

**Abstract**

It is reminded to Marie Francois Xavier Bichat (1771-1802), French physician who figure in the pages of the history of the Universal Medicine. With him begins the anatomic mentality in the nineteenth century, which in 1801 introduced the concept of tissue in his book «Anatomie Generale». With unprecedented nature is disclosed his tomb in Paris' Pere Lachaise cemetery visited by the author, fact that motivated before it about his memories and historical work, which appears in the communication, as a tribute to his memory.

## INTRODUCCIÓN

El nombre de Xavier Bichat (1771-1802), médico y anatómico francés que figura en la historia del pensamiento biológico lo oí por primera vez, a mi catedrático de Fisiología, profesor José Morros Sardá (1901-1961), que fue miembro numerario de esta Corporación, quien escribió en su obra «Elementos de Fisiología», tomo II, pág. 1125, al ocuparse del Sistema Nervioso Vegetativo, 1956, Editorial Científico Médica. Barcelona, lo siguiente:

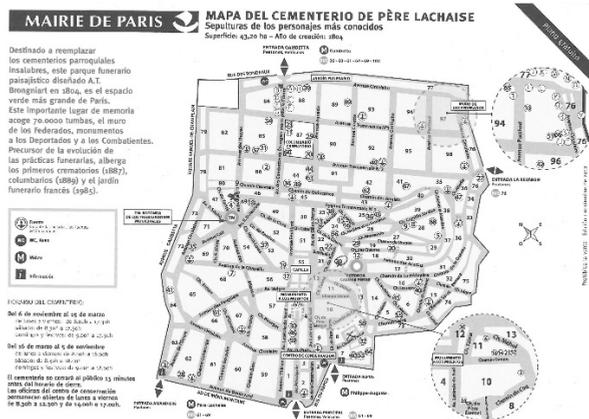
«Bichat (1800) distinguió la existencia de una vida animal, que servía para la relación del ser con el ambiente, de otra vida vegetativa o visceral. La primera estaría gobernada por el sistema nervioso que se venía conociendo hasta entonces; la segunda caía bajo el dominio del simpático, al que por esta razón denominó sistema nervioso vegetativo».

Mi relación con el profesor Morros como alumno interno y posteriormente como profesor colaborador, fruto de sus conversaciones y enseñanzas, aumentó mi interés por Bichat y Claude Bernard (1813-1878), entre otros nombres de la historia de la Medicina.

### **Cementerio de Père-Lachaise**

Conocí que Bichat (también Cl. Bernard), fue enterrado en el conocido cementerio de Père-Lachaise, de París, situado en el Mont Louise, antigua casa de reposo de los jesuitas, lugar al que había acudido Louis XIV (el rey Sol), para presenciar un célebre combate durante la guerra de la Fronda y el Père La Chaise, confesor del Rey, que dio nombre a dicho lugar. A la expulsión de los jesuitas en 1763, fue vendida la finca que, después adquirió el Ayuntamiento de París para transformarla en un cementerio moderno y modelo, que durante un episodio de la Commune, fue escenario de una sangrienta represión.

El cementerio convertido en un lugar de memoria, era de enormes proporciones y en él descansan eternamente personalidades de la política, las ciencias y las artes (Chopin, Rossini, Musset, Colette, La Fontaine, Molière, Daudet, Proudhon, Balzac, Delacroix, Bizet, etc, ).Este cementerio de Père-Lachaise, tiene una superficie de 43,20 hectáreas. Se creó en 1804 y fue destinado a reemplazar los cementerios parroquiales insalubres.

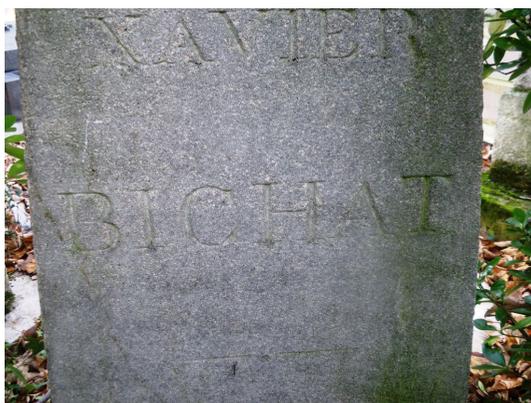


Este parque funerario paisajístico, diseñado por A. T. Brougniart en 1804 es el espacio verde más grande de París. Acoge 70.000 tumbas, el muro de los Federados, monumento a los Deportados y a los Combatientes. Este lugar de memoria es precursor de la evolución de las prácticas funerarias, alberga los primeros crematorios (1827), columbarios (1889) y el jardín funerario francés (1985).

### Tumba de Bichat en Père-Lachaise

En el plano del cementerio se indica está ubicada en la división 8 del mismo. No fue fácil encontrarla, pues como se aprecia en la fotografía, estaba cubierta totalmente por arbustos y maleza, que constituía un bosque totalmente cerrado.

Sentí serena emoción al ir cortando el ramaje, eliminando maleza y llegar a descubrir la tumba y leer en el monumento BICHAT. Al contemplarle, recordé su vida y obra, que brevemente expongo.



**BICHAT (1771-1802)****1. Infancia y juventud**

Nació en Thoirette-en-Bresse, Jura, pueblo de viñedos, el 14 de noviembre de 1771. Su padre médico y alcalde del lugar de Poncin, le enseña las primeras letras y quizás le inicia en la disección de animales. De Poncin pasó al Colegio de los padres Josefistas de Nantua, y de allí al seminario de San Ireneo, en Lyon.



Según alguno de sus biógrafos, en su mocedad, estudió en Lyon: Filosofía, Matemáticas, Física e Historia Natural, también practicó en 1791, Anatomía y Cirugía, con el famoso cirujano lionés M. Antonio Petit, afirmándose que estas enseñanzas le fortalecieron la vaga e indecisa afición a la Medicina, que despertó en él, los consejos y ánimos de su padre. Pero debido a la clausura de las universidades francesas, durante la Revolución, no llegó a graduarse en aquel tiempo.

## Organización Asistencial de la Revolución Francesa

Tenía Bichat dieciocho años, cuando el proceso revolucionario comenzó en Francia en julio de 1789, originado por los cambios sociales graduales en la organización social y en la economía que se dieron durante el reinado de Luis XVI. El bienestar de los franceses mejoró durante su reinado, aunque las malas cosechas de cereales de los años anteriores a la de 1789 originaron aumentos de precio del pan con las consiguientes revueltas parisinas del mes de julio.

El proceso revolucionario hizo una nueva organización asistencial. La Constitución de 1791, los Comités de Mendicidad y Asistencia Pública, sus propuestas de cambios, se recogieron y fueron aceptados por Leyes entre 1793 y 1794, con el fin de llevar a la práctica el artículo 21 de la nueva Constitución de 1793, que establecía que la Asistencia Pública, es deber sagrado, la sociedad debe ayudar a los ciudadanos en desgracia, dándoles trabajo o asistencia.

La ley de Barère, recogía aspectos, que afectaban a los hospitales. Abogaba por la idea que palabras como hospital o limosna, tenían connotaciones no gratas a las nuevas ideas de libertad y derechos del hombre, que fomentaban los revolucionarios, fueran eliminadas del vocabulario de la República.

Así el Hôtel-Dieu (Casa de Dios), de Paris, se transformó en el Grand Hospice de L'Humanité. Este Hotel Dieu parisino, el más antiguo de la ciudad, regido por las hermanas agustinas, fue fundado en el año 651, y existe en la actualidad. También el hospital de la Charité, igualmente de Paris, pasó a denominarse Hospice de L'Unité.

El Consejo General de los Hospicios, se había fundado en el año 1800.

La Convención nacionalizó los bienes de los hospitales, y en junio de 1794, el Estado los expropió, asumiendo su mantenimiento. Los vendía y el dinero obtenido lo empleaba en gastos bélicos. Por ello la Asamblea ante la crisis de las instituciones (más en provincias), vetó un Decreto de suspensión de la ley de 1795. Pero a pesar de ello, la revolución planteó un nuevo modelo de asistencia pública, que al principio parecía iba a destruir los centros hospitalarios, y por el contrario, confirmó su existencia, y sentó las bases para hacer de los hospitales grandes templos de la Medicina.

Para ello aplicó cinco puntos, que fueron:

- 1.- Agrandar y perfeccionar antiguos hospitales: Hotèl Dieu y La Charité.
- 2.- Distribución entre función médica de los hospices, y la de las prisiones.
- 3.- Fomentar hospitales pequeños.
- 4.- Mayor número de insti-

tuciones hospitalarias (conventos confiscados por el Estado) y 5.-Centralización de la administración de hospitales, y así crear instituciones más grandes, que las privadas

### **Actividad profesional**

Ejerció en 1792, como cirujano del Ejército de los Alpes, en las sangrientas jornadas lionesas de 1793. Después de ellas decidió este año ir a París.



En 1794 pasó de ayudante de Pierre Joseph Desault (1738-1795), considerado el iniciador de la Cirugía moderna, que en 1782 pasó de cirujano jefe a la Charité y en 1788 al Hotel Dieu de París, en el que solo llegó a médico supernumerario. Desault diseñó nuevos instrumentos quirúrgicos como el trepano, fue precursor de la cirugía laríngea, verificó intervenciones abdominales, inclusive del colon, estudió con detalle las ligaduras de los aneurismas arteriales, diseñó los vendajes de inmovilización para la fractura de la clavícula y de los miembros.

En el Hotel Dieu, Desault inició la primera escuela práctica de Cirugía con Chopart y Bichat. También fue maestro de este Philippe Pinel (1745-1826), quien influyó en la clasificación de los tejidos propuesta por Bichat.

Desault, murió en 1795, abatido por la Revolución, así concluyó la vida de un cirujano excelente, dedicado por completo a su trabajo, por

ello sus escritos tuvieron que ser editados por sus alumnos, y fue Bichat quien editó a su muerte, sus *Oeuvres chirurgicales*.... París (1798).

### **Jornada de trabajo de Bichat**

Una jornada suya en el filo de los siglos XVIII y XIX, consistía en dirigir personalmente las prácticas anatómicas (disecciones didácticas), de 80 alumnos. Abre en un solo invierno 600 cadáveres, vive y duerme en la sala de disección del depósito de cadáveres del Hotel Dieu donde trabajó intensamente: practicando autopsias, experimentos y pruebas, vivisecciones, con piezas algunas semicorrompidas: las deseca, macera, somete a cocción, añade ácidos y álcalis.

### **Otras actividades**

Bichat además de su intensa actividad como disector, publicó varios trabajos. En 1796, escribió que: «La anatomía no es tal como se nos enseña, la fisiología es una ciencia por hacer». Hizo constantes esfuerzos para hacer más ameno el estudio de ellas, observando, experimentando, analizando y describiendo.

En 1797, describe como membrana la sinovial y celebra el primer curso de Anatomía quirúrgica con carácter privado y de fisiología, y en 1798, celebra un segundo curso de estas materias, y decide abandonar la cirugía, pero no el ejercicio médico. Igualmente en 1798, ayudó a fundar la Societè Médicale d'Emulation, en la que participa en discusiones, publicando en las Mèmoires de la misma trabajos quirúrgicos.

### **PUBLICACIONES**

Precedió a Bichat en la descripción del tejido dérmico, el italiano Vincenzo Malacarne (1774-1816), de Saluzzo, profesor de Cirugía en Pavia y Padova, ya conocido por sus estudios sobre el cretinismo, quien en su obra *Della esistenza..del sistema cutáneo*, Pavia (1798), señaló que había cuatro sistemas o tejidos : celular, vascular, muscular y nervioso.

Bichat siente que su salud cada vez es más precaria, entre 1788 y 1789, varias hemotipsis le obligan a interrumpir su febril actividad, tam-

bién sufre manifestaciones intestinales de la tuberculosis que padece, que le hacen presentir su muerte que creía ya cercana.

No obstante vuelve a su actividad y publica en París el *Traité des membranes* (1799), donde señaló que la Patología debía estar basada en la estructura de los tejidos que constituyen el cuerpo, como lo había dicho Philippe Pinel (1745-1826) y no según criterio topográfico, en su obra.

Bichat en el invierno de 1799, logró autorización para trabajar con cadáveres de los guillotinos, a los 30-40 minutos de su ejecución, como lo recuerda en su libro sobre la vida y la muerte en 1800.

En el citado *Traité des membranes*, Bichat influido por Pinel, en referencia a su obra *Nosographie philosophique*, escribió: «El ciudadano Pinel ha establecido..., una juiciosa conexión entre la estructura diferente y las diferentes afecciones de las membranas. Leyendo su obra, se presentó a mi espíritu la idea de esta». Pinel enseñó a Bichat el método analítico y le sugiere el concepto y clasificación de las membranas.

Continúa su actividad y publica *Las Recherches physiologiques sur la vie et la mort*, París (1800), que inicia con la célebre definición de que «la vida es la suma de las fuerzas que se oponen a la muerte», o dicho en otras palabras: «es el conjunto de funciones que resisten a la muerte». Piensa Bichat, que la vida resiste a lo que intenta destruirla, y diferencia las funciones de la vida vegetativa y la animal.

Su *Traité des membranes* (1799), lo refundió en la *Anatomie générale*, París (1801), en su primera edición, y en ella discute la influencia de la muerte de un órgano sobre otro, que marca el comienzo de una Histología macroscópica, dividiendo los tejidos en 21 grupos, según sus propiedades, características, textura, contractilidad, sensibilidad y su aspecto frente al calor, la maceración y los agentes químicos. Bichat desprecia el uso del microscopio.

En esta obra citada, Bichat señala por primera vez, la importancia de los tejidos como elementos esenciales de la anatomía. Explica que, al igual que la química es la ciencia de los cuerpos elementales, la anatomía general es la ciencia de los tejidos elementales que se diferencian por la composición y distribución de sus fibras.

Sus innovadoras investigaciones ponen de relieve la estructura de los tejidos como base de los procesos sanos y patológicos en el cuerpo humano. Así los tejidos del mismo tipo enferman independientemente de su posesión, de la misma o similar manera. Por consiguiente, ya no es sufi-

ciente con describir los órganos enfermos, como hace Giovanni Battista Morgani. Destaca Bichat, que lo que hay que determinar es la alteración de los tejidos.

## TEJIDO Y ÓRGANO, SEGÚN BICHAT

Considera que tejido es: la unidad morfológica y fisiológica del ser vivo. Señala que los órganos son: combinaciones de tejidos elementales distintos; fisiológicamente, la función propia de cada órgano, sería el resultado de combinarse las actividades vitales de los tejidos que lo componen.

Bichat no dudaba que la anatomía era la Ciencia de los tejidos elementales, cuyas diferencias se debían a la disposición de las fibras; algunos como el arterial, el nervioso y el linfático, eran generales o difusos, mientras que otros como el óseo, el muscular o el dérmico, eran especiales o localizados.

Desarrolló Bichat un curso, preludeo del *Traité d'Anatomie pathologique* que anunció pero no redactó. Para Bichat los tejidos los clasificó, distinguiendo siete, distribuidos por todo el cuerpo, y otros catorce, que aparecen en determinadas partes.

Los siete tejidos eran:

1.-Celular. 2.-Nervioso de la vida animal. 3.-Nervioso de la vida orgánica. 4.-de los vasos sanguíneos. 5.-Capilar. 6.-Transpirativos. 7.- Absorbentes.

Los catorce, los siguientes:

8.- Óseo. 9.-Medular. 10.- Cartilaginoso. 11.- Fibroso. 12.- Fibrocartilaginoso. 13.- Músculos de la vida animal. 14.- Músculos orgánicos. 15.- Mucilaginoso. 16.- Seroso. 17.- Sinovial (membrana interior de las articulaciones). 18.-Glandular. 19.-Piel. 20.- Epidermis. 21.- Pelos.

En el prefacio de su citada obra *Anatomie générale*, recordamos que Bichat escribió: «que con los experimentos que realizaba, no intentaba conocer la composición química de los tejidos, sino, establecer los caracteres distintivos de cada uno de estos tejidos, demostrar que cada uno tiene su particular organización como tiene su vida propia; probar por los resultados de dichos experimentos que la clasificación adoptada no descansa en abstracciones, sino en diferencias en la estructura íntima. Los diversos reactivos que yo he empleado no han sido para mí

sino recursos para suplir la insuficiencia del escalpelo». También en esta obra, texto eminentemente morfológico, Bichat deja establecido el enlace con la Fisiología que pronto Francois Magendie (1783-1855) maestro de Claude Bernard abordará con gran amplitud.

### **RELACIÓN TEJIDO-ENFERMEDAD**

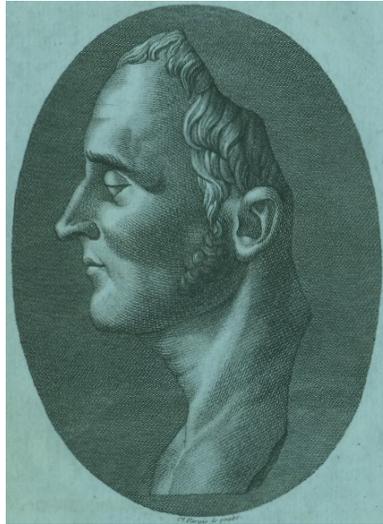
Entiende Bichat que entre los tejidos del cuerpo existe una especie de parentesco, no entre los órganos. Escribe que: «puesto que las enfermedades no son sino alteraciones de las propiedades vitales, en vista también de que cada tejido es diferente de los otros respecto a estas propiedades, es evidente que también debe diferir en sus enfermedades. En consecuencia, en todo órgano compuesto por diferentes tejidos, uno puede estar enfermo y los otros intactos. Esto es lo que más frecuentemente sucede». Y ofrece varios ejemplos:

1.- La existencia de inflamación de la aracnoides con la «pulpa» del cerebro perfectamente normal. 2.- Los casos de pericarditis con miocardio indemne, etc. Y al final de estos ejemplos, Bichat vuelve a insistir en que: «a la enfermedad hay que buscarla no en el órgano entero o completo, sino en cada uno de los tejidos que lo constituyen o conforman».

Continúa señalando que «hay síntomas que se deben o dependen de la alteración del tejido; otros son la expresión clínica de las alteraciones de las funciones del órgano del que el tejido afectado forma parte». Para ilustrarlo, Bichat, refiere el ejemplo de la inflamación del tejido seroso, escribiendo «El modo del dolor, la naturaleza de la fiebre concomitante, su duración, terminación, etc, son casi los mismos cualquiera que sea la superficie serosa afectada. Pero hay además dificultad de la respiración, tos seca, etc, si es la pleura; vómitos, constipación, etc si es el peritoneo; lesión de las funciones intelectuales si es la aracnoides».

### **MUERTE DE XAVIER BICHAT**

Fue el día 26 de julio de 1802. Tenía 31 años. Como hemos señalado padecía tuberculosis, la muerte ocurrió por meningitis tras una caída el 6 de julio, en una escalera del Hotèl Dieu, y no por una herida durante una autopsia, como generalmente se dice (Francisco Guerra).



Fue atendido por Corvisart y Lepeux, muriendo a los dieciséis días del accidente. Nicolás Corvisat (1755-1821), gran clínico de la época, comunicó la prematura desaparición a Napoleón de este médico excepcional, con estas palabras: «**Nadie en tan poco tiempo ha hecho tantas cosas y tan bien**». Así se cerró el álbum de la corta vida de Bichat, entusiasta de las prácticas ante alumnos y un consagrado al estudio de la Anatomía, que se había autorretratado, ebrio de trabajo y de pasión sexual, en las líneas que consagra a la relación entre el placer y el hábito.

### INFLUENCIA DE BICHAT

En Benjamín E. Brodie (1783-1862), profesor de Anatomía en el Real Colegio de Cirugía de Londres, le influyó Bichat en su trabajo anatómico.

Fue Roberto Knox (1791-1862), seguidor en Inglaterra en Anatomía, de las ideas de Bichat.

Caspar Wistor (1761-1818), de Filadelfia (USA) que se formó en Anatomía en Londres con John Hunter, publicó *A system of Anatomy* Filadelfia (1811), basado en las obras de Bichat y Monro.

Thomas Hodgkin (1798-1866), en Gran Bretaña, en un trabajo de 1832, dio a conocer el cuadro del linfadenoma en la autopsia, con el crecimiento de los ganglios linfáticos y el bazo, que Wilks (1856), denominó enfermedad de Hodgkin. Al igual que Bichat, Hodgkin, no utilizó el

examen microscópico, y sus *Lectures on the morbid anatomy of the serous and mucous membranes* London (1836-1840), parecen inspiradas en la obra del anatomista francés.

Su *Traité d'Anatomie descriptive*, Paris (1801-1803), en cinco tomos, concluido por F.R. Buisson y P. Roux, resulta una introducción al estudio de las funciones corporales. Philibert J. Roux (1780-1854), fue colaborador de Bichat y cirujano de la Charité, sucedió en 1835 a Dupuytren, como jefe quirúrgico del Hotel Dieu.

### TRADUCCIÓN DE LAS OBRAS DE BICHAT

Por Manuel José Estrela (1760-1840) de Bahía (Brasil), cirujano formado en el Hospital Sao José de Lisboa, tradujo la Fisiología de Bichat (1816).

Joaquin da Rocha Mazarem (1775-1849), cirujano mayor de la Armada de Portugal, publicó en Rio de Janeiro traducciones de las obras de Bichat, como el *Tratado de las membranas en general*, (1826).

En España, después de 1833, se tradujeron y reeditaron alguna de sus obras. Así se reeditó el *Tratado de las membranas*.



Exterior de la antigua Facultad de Medicina y Ciencias de Zaragoza.

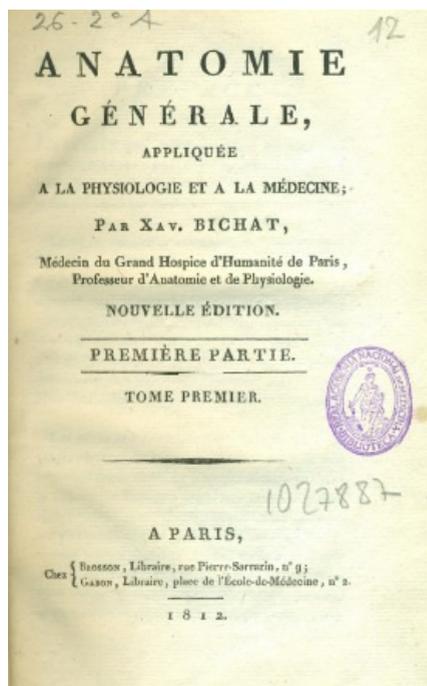
## BICHAT EN HONORÉ DE BALZAC

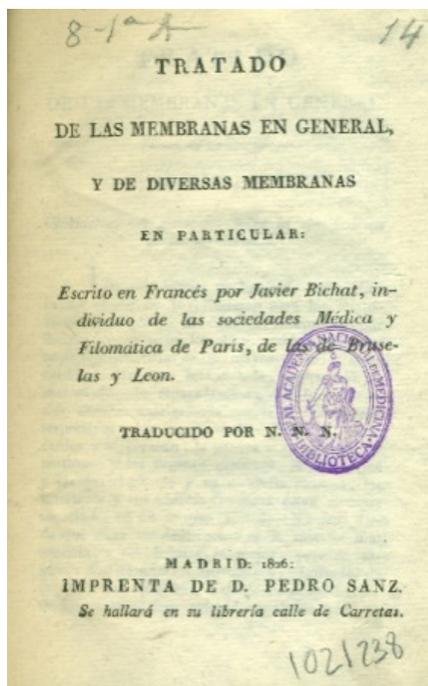
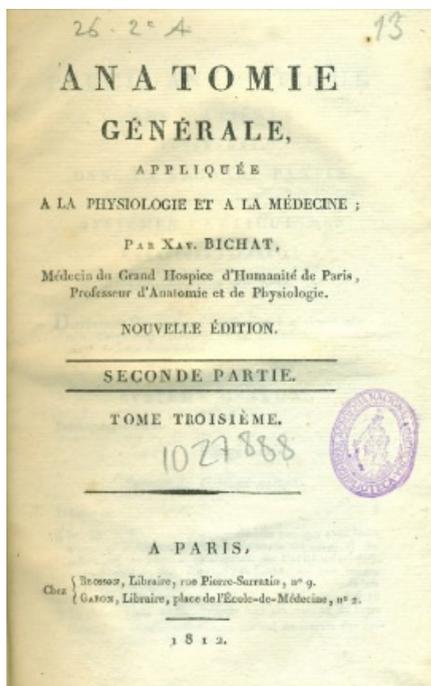
El fecundo escritor francés Honoré de Balzac (1799-1850), también enterrado en Père Lachaise, de París, en su obra titulada *La piel de Zapa*, se refiere así a Bichat: «...Se trataba del ilustre Brisset preboste de la corriente organicista, sucesor de los Cabanis y Bichat, el médico de los espíritus positivos y materialistas que ven en el hombre un ser finito, únicamente sujeto a las leyes de su propio organismo y cuyo estado normal o las anomalías deletéreas se explican por causas evidentes...».

## EPÍLOGO

Concluimos este recuerdo biográfico de Bichat, para quien la ciencia consiste, en relacionar los fenómenos visibles con sus causas, las propiedades físicas o vitales. Esa relación puede y debe ser matemática en física y en astronomía, no en fisiología.

Finalmente se mencionan las obras de Bichat existentes en esta Real Academia Nacional de Medicina, (RANM). Son:





*Recherches Physiologiques sur la Vie et la Mort. Anatomie Générale Appliquée à la Physiologie et à la Médecine.* (1812). (Incluye tablas de Fisiología)) 9ª ed. 1ª parte y 2ª. *Anatomía Patológica* según manuscrito de P. A. Beclard, por F. G. Boitseau. Madrid 1829, y *Tratado de las Membranas en general y de Diversas Membranas en Particular*. Traducido por N.N.N. Madrid, 1826.

## BIBLIOGRAFÍA

- BALZAC, HONORÉ DE.- *La piel de Zapa*. Alianza Editorial. Madrid. 2014.
- ENGELHARDT, D. VON.- Xavier Bichat Desarrolla la Histología. *Crónica de la Medicina*. Tomo I. Astra España. Plaza Janes. Editores. Barcelona. 1995.
- FATÁS, G.- *El edificio Paraninfo de la Universidad de Zaragoza. Historia y Significado Iconográfico*. Universidad de Zaragoza. Gobierno de Aragón. 1993.
- GUERRA, F.- *Historia de la Medicina*. 3ª edición. Ed. Norma. Capitel. Madrid. 2007.
- LAGUÍA MINGUILLÓN, P.- *La Iconografía Científica en la Facultad de Medicina y Ciencias*. Cuadernos de Historia de Jerónimo Zurita, 51-52. Institución Fernando el Católico (CSIC). Zaragoza. 1985.
- LAIN ENTRALGO, P.- *Bichat*. Ed. El Centauro. Madrid. 1947.
- SÁNCHEZ GRANJEL, L.- *Historia de la Medicina Española*. Sayma. Barcelona. 1962.

**PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE**

La conferencia de Pérez García sobre la obra y figura de Bichat es de un interés extraordinario porque es una de las figuras que marca el nacimiento de la medicina moderna y donde la autopsia se convierte en fuente de conocimiento clínico objetivo, por otra parte es estimulante comprobar a través de esta conferencia la gran cantidad de libros de Bichat que conserva nuestra Biblioteca que dan fe de la riqueza bibliográfica que debemos custodiar.

Respecto a la conferencia de Campos sobre Torga nos muestra a un personaje poco conocido en España pero de gran importancia intelectual en Portugal, fue sin duda más importante como escritor que como otorrinolaringólogo pero ello no es óbice para que la Sociedad Portuguesa de Otorrinolaringología le dedique algún recuerdo.

Como ha dicho González de Posada muestra un cierto pesimismo respecto a la profesión y a través de su obra y como ha apuntado María Castellano se aprecian los cambios que se han producido en la relación médico-paciente. En definitiva una conferencia excelente de la que todos hemos disfrutado y de la que todos hemos aprendido.

Se levanta la Sesión.

X SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE ABRIL DE 2014

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

**LA VALORACIÓN MÉDICO-FORENSE DEL AGRESOR  
COMO MEDIDA DE PREVENCIÓN  
DE LA VIOLENCIA FAMILIAR**

***MEDICOLEGAL ASSESSMENT OF THE AGGRESSOR  
TO PREVENT ADVERSE OUTCOMES IN WOMEN  
VIOLENCE***

Por la Excma. Sra. D.<sup>a</sup> MARÍA CASTELLANO ARROYO

Académica de Número

**Resumen**

La violencia contra la mujer ha alcanzado el carácter de problema de salud pública por su frecuencia y la gravedad de sus consecuencias para la salud general de las mujeres, con importantes trastornos psicosomáticos y de limitación de su desarrollo como personas. Otro dato importante son las cifras de mujeres muertas a manos de sus cónyuges o pareja en los últimos años: 72 (2004), 57 (2005), 69 (2006), 71 (2007), 76 (2008), 56 (2009), 73 (2010), 61 (2011), 52 (2012), 54 (2013); hasta agosto de 2014 ya han fallecido 31 mujeres.

Las medidas para prevenir esta lacra social son: 1º Llevar hasta las víctimas y su familia la importancia de denunciar precozmente, 2º Atender el caso tras la denuncia con diligencia médicolegal, protegiendo a la víctima y realizando una valoración médicoforense del caso con exploración médico-psicológica-psiquiátrica del agresor para detectar si padece adicciones (alcohol o drogas), para conocer su perfil de personalidad identificando rasgos de riesgo como la inestabilidad emocional, la suspicacia, el orgullo, el sentimiento de abandono, de injusticia ante la denuncia, el nivel de ansiedad, de tensión emocional o de

depresión. Estos indicadores significan riesgo de que el agresor rencoroso y vengativo, o el de perfil de dependencia, actúen con agresión grave o mortal contra la mujer. La presencia de alto nivel de ansiedad y de depresión puede favorecer el homicidio de la mujer y el siguiente suicidio del agresor.

Estos desenlaces dramáticos para la víctima pueden prevenirse con la exploración médico-forense adecuada y precoz del caso.

### **Abstract**

Violence against women is a health care problem because it is very prevalent and its consequences are serious. The number of deaths due to this problem keep being alarming.

Measures to prevent this could be:

- Make victims and their families know that complaint is very important.
- After complaint, protect the victim and solve her situation quickly. A medicolegal assessment is needed, with a medical-psychological-and psychiatric exploration of the aggressor, to detect alcohol or substances abuse, and to know his personality profile. Risk features are emotional instability, suspicion, pride, sense of abandonment, sense of injustice about the complaint, anxiety, emotional stress or depression.

These features mean risk of lethal or very serious damage. Anxiety and depression can also mean homicide followed by suicide of the aggressor.

An adequate and early medico-legal assessment of the possible aggressor can prevent these adverse outcomes.

## **I. APORTACIONES PERSONALES**

Traigo hoy el tema de la violencia sobre las mujeres por varias razones, la primera su importancia, pero además está su permanente actualidad y por ser objeto de mi preocupación y ocupación profesional desde hace casi veinticinco años. Así lo demuestra la Tesis Doctoral que bajo mi dirección (1) se inició en 1985 y se defendió en Zaragoza en 1990. A esta se han unido otras tesis doctorales (2), (3), así como numerosos artículos, comunicaciones, poster y capítulos de libros sobre el tema (4), (5), (6), (7), (8), (9) y (10). Estos trabajos se han realizado con 4 proyectos de investigación de convocatorias nacionales y de la Junta de Andalucía. Junto a estos, mi participación en Jornadas, Simposia, Cursos de especialización, etc., ha sido constante a fin de aportar los resultados de la investigación práctica en violencia familiar para que se tuvieran en cuenta en la evolución y mejora legislativa y en la formación de los profesionales médicos (médicos Forenses) que se ocuparon desde 2004 de los Juzgados de Violencia de Género y de otros profesionales comprometidos en el problema (psicólogos, trabajadores sociales, abogados...).

## II. ALGUNOS DATOS SOBRE VIOLENCIA CONTRA LA MUJER

Exponemos las cifras sobre mujeres muertas a manos de sus cónyuges o pareja en los últimos años (11): Año 2004: 72; año 2005: 57; año 2006: 69; año 2007: 71; año 2008: 76; año 2009: 56; año 2010: 73; año 2011: 61; año 2012: 52; año 2013: 54. Es muy alarmante que en los 8 meses transcurridos del año 2014, ya han fallecido 34 mujeres.

De las 54 mujeres fallecidas en el año 2013, 41 eran españolas (75,9%). Sólo 11 mujeres (20,4%) habían denunciado y de ellas sólo 4 (7,4%) tenían medidas de protección activas. En 38 casos (73,1%) mantenían la relación con el agresor en el momento de su muerte (cónyuge, compañero o novio). En los 14 casos restantes (25,9%) la relación era de expareja o estaban en trámite de ruptura.

En el estudio por CCAA se pone de manifiesto que correspondieron a Andalucía 11 casos (20,4%); fueron 9 los casos en la C. Valenciana y en Madrid (16,7%), y 4 casos correspondieron a Cataluña y Castilla La Mancha (7,4%). Estas cinco Comunidades acumulan el 68,6% de las víctimas mortales de todo el estado español.

Por edad, encontramos que eran menores de 30 años, 6 mujeres (el 11,2%); 39 mujeres (72,2%) tenían entre 31 y 64 años y 9 mujeres (16,6%) tenían más de 65 años.

Respecto a datos judiciales referidos al año 2011, encontramos que se juzgaron un total de 21.368 personas de las cuales 21.014 (98,2%) fueron hombres y 354 (1,8%) fueron mujeres. Los hombres condenados fueron 16.027 (76,13%) y el total de mujeres condenadas fueron 241 (68,08%).

Respecto a las características epidemiológicas de los hombres condenados por el homicidio de su cónyuge o pareja desde 2001 hasta 2011, se han publicado los siguientes datos (12): El lugar en el que se produce con más frecuencia la agresión ha sido el domicilio, siendo el horario más frecuente el de la 21 y las 2 horas. Respecto a la salud mental del agresor el 9,4% padecía un trastorno mental y se cometió el homicidio bajo los efectos de alcohol o drogas en el 6,9% de los casos. La relación era de matrimonio en el 43,2% de los casos y respecto al mecanismo aparece en primer lugar el arma blanca, seguida de arma de fuego. Habían existido violencias previas en el 18,8% de los casos, sin embargo sólo existían medidas de protección activas en el 11,3%. En el 70,7% de los casos se trataba de víctimas con hijos y el homicidio se produjo en presencia de hijos menores en el 10,2% de los casos. Estos datos aportan información epidemiológica, pero encontramos la ausencia de datos individuales re-

feridos a la personalidad del agresor y, por tanto a información precisa acerca de sus factores de riesgo ligados a una peligrosidad personal. Destacamos esto porque será eje de nuestra propuesta y el objeto de nuestras investigaciones.

### III. PUBLICIDAD DE LA VIOLENCIA CONTRA LA MUJER

Las agresiones contra las mujeres suele hacerse pública en las siguientes circunstancias:

a) Cuando se produce una agresión aguda, a menudo precedida de una discusión, lo que provoca la alarma, generalmente a los vecinos que reclaman la presencia de la policía en el domicilio,

b) Cuando la mujer, tras sufrir una agresión aguda sufre lesiones físicas o psíquicas (crisis de ansiedad...) por las que necesita asistencia médica, emitiéndose desde el Servicio de Urgencias el correspondiente Parte de lesiones al Juzgado,

c) Cuando la violencia la detecta el médico de Atención Primaria, bien porque la mujer la refiere en su historia clínica, bien porque se trate de una paciente que consulta muy a menudo con cuadros inespecíficos de malestar psíquico y o síntomas psicósomáticos indicativos de estrés emocional (cefaleas, contracturas musculares, insomnio, trastornos del apetito, tristeza, ansiedad, etc.), estos indicios deben hacer pensar al médico de familia en un conflicto en el entorno de la mujer y en la violencia en concreto, lo que obliga a investigar y valorar la situación de la paciente,

d) Por denuncia espontánea, a veces tras una reiterada discusión sin agresión física, pero con amenazas, coacciones, etc, que colma la paciencia de la víctima, o bien, porque sean hijos o familiares quienes instan a la mujer a denunciar.

e) Denuncia tras producirse la separación, después de un tiempo de desavenencias y de conflicto. Puede suceder que en la tramitación de la separación o del divorcio la mujer plantea la denuncia por maltrato refiriéndola a la etapa de conflicto que condujo a la ruptura; hay casos en los que esta denuncia es cierta, pero otras, es un instrumento para obtener más ventajas en las medidas de separación o divorcio. En estos casos se determinará de forma objetiva la realidad del maltrato, ya que algunas situaciones restan credibilidad al drama real de la violencia contra la mujer.

Es importantísimo destacar la gran importancia que tienen en la visualización de la violencia las familias. Como hemos visto en las cifras

de violencia, sólo el 20,4% de las mujeres muertas en 2013 habían denunciado. Las medidas de protección para las víctimas son muchas y muy diversas, pero si no hay denuncia no hay ninguna posibilidad de proteger a la mujer, por tanto entre los problemas principales está el bajo número de denuncias. Con frecuencia en el ámbito familiar se conoce el conflicto de la pareja y los problemas por los que pasan, por tanto la familia tiene el deber de apoyar a la mujer y ofrecerle seguridad y protección frente a su agresor apoyando la denuncia como única salida del riesgo al que está sometida.

#### IV. EVOLUCIÓN LEGISLATIVA Y DEFINICIONES

En la evolución seguida por la regulación legal de la violencia familiar encontramos que hasta 1989 se juzgaban estas denuncias dentro de los delitos y faltas de lesiones. En 1989, y ante la evidencia del aumento de denuncias por maltrato en el ámbito familiar, se produjo la Reforma del CP de 21 de junio, que incluía en su Título VIII (libro 2º), Capítulo IV. De las Lesiones, el artículo 425 que decía: *«El que habitualmente y, con cualquier fin, ejerza violencia física sobre su cónyuge o persona a la que estuviere unido por análoga relación de afectividad, así como sobre los hijos sujetos a la patria potestad, o pupilo, menor o incapaz sometido a su tutela o guarda de hecho, será castigado con la pena de arresto mayor»*. La conducta penalizada era ejercer violencia física y las víctimas eran el cónyuge o persona a la que estuviere unido por análoga relación de afectividad y los hijos... Sólo se contemplaba el delito dentro de una relación afectiva actual y no se contemplaban los hijos del otro, ni los ascendientes.

En 1995 se publica la Ley Orgánica 10/1995 del Código Penal, el cual incluía el delito de violencia familiar en el artículo 153 que decía: *«El que habitualmente ejerza violencia física sobre su cónyuge o persona a la que se halle ligado de forma estable por análoga relación de afectividad, o sobre los hijos propios o del cónyuge o conviviente, pupilos, ascendientes o incapaces que con él convivan, o que se hallen sujetos a la potestad, tutela, curatela o guarda de hecho de uno u otro, será castigado con la pena de prisión de seis meses a tres años, sin perjuicio de las penas que pudieran corresponder por el resultado que, en cada caso se causare»*. En esta nueva redacción se mantenía el hecho de «ejercer violencia física», y se ampliaban las víctimas a los hijos del cónyuge o conviviente y a los ascendientes.

Debido a la información que los expertos obteníamos en la investigación de los casos de violencia, y que aportábamos a los responsables de gestionar un problema que se incrementaba año a año, cuatro años después se produjo la Reforma del CP de 1999, que modificó la redacción del artículo 153 que pasó a decir: *«El que habitualmente ejerza violencia física o psíquica sobre quien sea o haya sido su cónyuge o persona que esté o haya estado ligado a él de forma estable por análoga relación de afectividad, o sobre los hijos propios o del cónyuge o conviviente, pupilos, ascendientes o incapaces que con él convivan, o que se hallen sujetos a la potestad, tutela, curatela, acogimiento o guarda de hecho de uno u otro, será castigado con la pena de ...».*

Esta nueva redacción incluía la «violencia psíquica» y las relaciones ya finalizadas. Esto se debió a la evidencia de que, en violencia contra la mujer, era frecuente un maltrato físico leve pero coincidiendo con un trato dominante, coactivo, humillante, de aislamiento respecto a su familia y amigos, etc., etc. lo que producía en la víctima la anulación de su propia autoestima, culpabilidad y desmoronamiento moral. También se incluían, junto a las relaciones actuales las que ya habían finalizado o estaban en trámite de finalizar. Esto se correspondía con la realidad de que cuando la mujer decidía separarse o romper la relación de noviazgo o convivencia era cuando el agresor incrementaba la violencia y se producían situaciones de mayor gravedad y riesgo para la víctima.

El problema de la violencia familiar y específicamente la violencia sobre las mujeres se hizo más visible por su frecuencia, su gravedad y por los activos movimientos sociales y de mujeres que reclamaron una atención política proporcional a su trascendencia.

Se publicó así la Ley Reguladora de la Orden de Protección de las víctimas de violencia doméstica, aprobada el 30 de julio de 2003. Esta ley incluía medidas muy importantes respecto a la formación y coordinación de los Cuerpos de Seguridad del Estado que atendían a las víctimas en el proceso de la denuncia; incluía medidas de asistencia social, sanitaria, jurídica y económicas (pensión alimenticia o ayuda económica) para las víctimas. Pero sobre todo incluía medidas judiciales como era el procedimiento judicial rápido de manera que en 72 horas el Juez de Guardia podía dictar medidas penales sobre el imputado como prisión provisional o alejamiento, así como medidas en el ámbito civil como atribución y uso de la vivienda por la víctima, guarda y custodia de los hijos, régimen de visitas, etc.

Esta ley supuso un cambio importante, ya no era la mujer la que debía salir del domicilio y refugiarse (a menudo con los hijos menores)

en una casa de acogida, alejándose de su familia y de su ambiente y los niños del colegio, era el agresor el que salía del domicilio y el que se encontraba frente al desafío de reorganizar su vida y sus relaciones con los hijos.

La siguiente norma fue la Ley Orgánica 11/2003 de medidas concretas en materia de seguridad ciudadana, extranjería y violencia doméstica. Se volvió a modificar el CP, elevándose las faltas a categoría de delito en el artículo 153 «... *golpear o maltratar de obra sin ocasionar lesión...*». El contenido anterior del artículo 153 pasó a ser el artículo 173, que incluía «... *trato degradante y vejatorio, menoscabo de la integridad moral...*». Se endurecieron las penas, con pérdida de patria potestad...

La persistente información animando a la denuncia y a confiar en el apoyo social y político a las mujeres víctimas de violencia, hizo crecer el número de denuncias. En cuanto a la eficacia de las medidas de protección, en algunos casos el agresor reaccionó de forma especialmente violenta aumentando el número de mujeres muertas con la consiguiente alarma social.

La grave situación propició la Ley Orgánica 1/2004 integral de violencia de género. Esta incluía un abordaje completo de los diversos aspectos comprendidos en la violencia del hombre contra la mujer en situaciones familiares muy variadas. Muy prometedoras eran las medidas educativas que pretenden una educación en igualdad desde la infancia, así como otras de asistencia integral.

Las sucesivas normativas modificaron los términos con los que se fue nominando la violencia contra las mujeres: Así «Violencia en el ámbito Familiar» es un término más amplio, ya que se refiere a la violencia ejercida sobre los miembros de la familia a los que se está ligado por lazos de afectividad, puede recaer sobre la mujer, sobre menores hijos propios o del cónyuge o pareja o sobre los padres. El hecho de ser familia obliga a cuidarse, ayudarse mutuamente, por ello se agrava el delito ya que se aprovecha la intimidad del hogar y el mejor conocimiento de las personas para causarles daño físico o en sus emociones y sentimientos (psíquica). El término «Violencia Doméstica» tiene el mismo significado, es la violencia dentro del hogar (domus). La «Violencia de Género son los casos en los que el hombre maltrata a la mujer siguiendo el rol cultural masculino/femenino de dominancia y desigualdad. Aparte de la violencia contra la mujer con la que se convive o se está casado, a este tipo corresponderían la prostitución, tráfico de mujeres y niñas o, incluso ritos culturales (ablación del clítoris, etc.)

## V. ALGUNOS MODELOS DE VIOLENCIA EN RELACIÓN DE PAREJA

La violencia del hombre hacia la mujer se da en varios contextos que comentamos en este apartado.

### 1. La mujer adolescente y joven

Sorprende que en un ambiente educativo tan abierto como es el español en este momento, se produzca entre los jóvenes un trato en el que con mucha frecuencia el joven actúa hacia la joven con coacciones, imposiciones, falta de respeto y humillaciones. Incluso en el ámbito universitario se da este modelo que se manifiesta en el trato directo y a través de los medios electrónicos, el móvil, las redes sociales, etc. Una reciente encuesta entre mujeres universitarias ofrecía el resultado de que en un 20% las jóvenes reconocían haber mantenido relaciones sexuales en contra de su voluntad en, al menos una ocasión o más. Esto es intolerable; la educación en igualdad y respeto es imprescindible para erradicar la violencia machista y de género.

### 2. La mujer adulta joven

En esta etapa el maltrato puede producirse:

a) Durante el noviazgo. El conflicto suele resolverse con la ruptura, aunque no exenta de problemas a veces graves y con alto riesgo, cuando el hombre no acepta dicha ruptura ni la pérdida de la mujer,

b) En los primeros años del matrimonio, cuando ya existen hijos menores; la separación afecta mucho a los hijos que en su infancia necesitan tanto al padre como a la madre,

c) Matrimonios jóvenes cuyo matrimonio no funciona y que tras conflictos de convivencia acaban separándose. La separación plantea problemas afectivos, económicos y sentimientos de hostilidad que a veces llevan a la mujer a plantear denuncia por maltrato anterior al inicio de la separación y como motivo del conflicto que llevó a la misma.

### 3. La mujer mayor

a) En matrimonios de más de 50 ó 60 años el maltrato se da en un contexto de relación desigual en la que la mujer ha estado sometida al marido en sus decisiones, sin seguir sus deseos personales, así como en

la organización de la vida familiar; el cambio social que ha traído a todas las personas la idea de libertad, de dignidad personal, de derechos, ha cambiado la mentalidad de las mujeres que han reivindicado su propio espacio y decidir sobre su persona, esto ha chocado contra la actitud dominante del hombre produciéndose violencia física en ocasiones y psíquica en el intento de mantener la situación de sometimiento. Estas situaciones han acabado en denuncia por maltrato que el hombre no ha aceptado, culpando a la mujer del desastre de la vida familiar y de haber perjudicado su imagen social y familiar; estos matrimonios han acabado en una separación tras una etapa traumática y de ajuste para toda la familia. En estos casos los hijos, ya mayores, y a menudo con sus propias familias tienen un papel muy importante para minimizar los conflictos y ayudar a que el ajuste se produzca en el menor tiempo posible y con los mínimos daños para la mujer y el hombre.

b) Las mujeres mayores también pueden ser víctimas de hijos con problemas mentales, a veces se trata de madres viudas que acogen al hijo en el hogar y sufren sus adicciones, trastornos de personalidad o psicosis francas, con alto riesgo al resultar difícil sobrellevar conductas desajustadas y agresivas,

c) En la actualidad, se están produciendo situaciones insostenibles para padres con hijos agresivos e inadaptados más por problemas educativos y de falta de disciplina que por patología mental franca, cuando los padres denuncian el menor se debe someter a la decisión judicial de reeducación en el centro que corresponda, el delito de maltrato a los padres es el que más ha aumentado en los menores de 18 años en el último año.

#### 4. Los matrimonios ancianos

En general la atención a la existencia de violencia en personas mayores merece mayor atención (13). Respecto a la violencia de pareja, en nuestra opinión, hay algo más que el mero modelo de relación desigual y de dominancia; hemos de tener en cuenta que en estos matrimonios se producen agresiones mortales con alguna frecuencia. Esto puede estar en relación con dos situaciones:

a) Aparición de un proceso de deterioro (demencia) que produce irritabilidad, desinhibición, impulsividad... que lleva a los insultos y a la agresión, y

b) Situación de soledad, abandono y aislamiento. Se repite en estos casos la situación de enfermedad grave de la mujer, de forma que cuando

el marido se ve impotente para atenderla y sobrellevar la situación, el desánimo y la tristeza lleva al homicidio de la mujer y al suicidio. Estos casos no pueden considerarse formas de violencia contra la mujer, se corresponden con un problema social que estamos obligados a reconocer y remediar antes de que suceda, empezando por los propios familiares.

## **VI. ACTUACIÓN ANTE UNA SITUACIÓN DE VIOLENCIA CONTRA LA MUJER**

Las prioridades son:

### **1. Denuncia precoz**

2. Valoración médico-forense completa y precoz del caso. Esta lleva consigo el estudio completo de la unidad familiar, siendo importante el estudio de la víctima, el de los hijos y el del agresor. En él reside el riesgo para la víctima, tanto de que las agresiones continúen, como de que estas se hagan más frecuentes y más graves. Se sabe que cuando el maltrato se hace público, se origina una situación de riesgo específico para la mujer, ya que el agresor se siente descubierto, observado, criticado, despreciado, etc., y suele culpar a la mujer de la situación de pérdida por la que pasa. Es especialmente importante determinar la dinámica familiar y, sobre todo, el nivel de riesgo que el agresor significa para la víctima, proponiendo en el Informe forense las medidas más adecuadas al caso concreto

Cumplir estos objetivos necesita de equipos adecuados de valoración médico-forense de las unidades familiares en las que se denuncia violencia.

## **VII. VALORACIÓN DEL AGRESOR**

### **1. Entrevista y anamnesis**

La entrevista y exploración del agresor se debe hacer sin acompañantes. Se deben recoger todos los datos necesarios para poder comprender la actitud que el agresor mantiene acerca del problema de violencia y todo lo que este comporta. Se tendrá en cuenta su biografía, la historia de la relación con la víctima, la valoración subjetiva que éste hace del problema, su actitud ante la víctima (la culpabiliza, la desprecia, la odia, pretende recuperarla, ..), su actitud ante los hijos, su actitud ante el futuro familiar (no acepta la ruptura..), su situación

socio-económica (se siente rechazado, perjudicado, el trabajo, la economía...), su nivel de salud mental (depresión, ansiedad, nivel de dependencia de la mujer, etc., etc.

## 2. Exploración médico-psicológica-psiquiátrica

a) Exploración de la personalidad (16-PF de Catell, Eysenk, Cloninger, MMPI Minnesota. Tests proyectivos (Dibujo familia, pareja, Árbol, etc.). La personalidad define la manera de percibir el entorno, elaborarlo mentalmente y responder al mismo.

b) Exploración de posibles trastornos depresivos o ansiosos o de otro tipo (Escala de ansiedad y depresión STAI (Spielberger), Zung, Hamilton, etc...

La exploración médico-psiquiátrica del agresor estará dirigida a determinar si el agresor padece algún trastorno mental: Cuadro psicótico, trastorno de personalidad, adicción, u otro proceso que requiera tratamiento. La presencia de depresión es un factor importante en las personas que viven un conflicto familiar. El agresor que sufre depresión pierde el sentido de futuro, no encuentra salida a sus sentimientos de tristeza, y de proyecto vital. Igual sucede con los cuadros ansiosos, producen malestar psíquico, falta de reflexión ante las situaciones conflictivas y riesgo de decisiones equivocadas.

Detectar cuadros depresivos o ansiosos en el agresor debe poner en alerta sobre la posibilidad de agresión mortal hacia la mujer y su consecutivo suicidio.

Como resultado de la exploración del agresor, se produce el informe pericial médico-forense que debe cumplir el objetivo de determinar: Riesgo que el agresor significa para la mujer víctima. Este riesgo guardará relación con su personalidad o manera de ser, ya que esta determinará su actitud ante la víctima, la situación familiar y la solución al conflicto.

## **VIII. TIPOS DE AGRESOR CON RIESGO PARA LA MUJER VÍCTIMA DE SU VIOLENCIA**

1. Agresor cuya personalidad corresponde al eje de la inestabilidad emocional y que presenta alta dependencia hacia la mujer; (baja puntuación en estabilidad emocional, baja tolerancia a la frustración, mal control de los sentimientos y emociones, alta tendencia

a la ansiedad y la tensión emocional, muy dependiente ...). Este hombre se manifiesta sensible, inseguro, irritable y angustiado por la pérdida de la mujer, necesita su atención, intenta controlarla. No acepta la ruptura, no soporta la pérdida y pone en marcha conductas para recuperar a la mujer. Ante su fracaso, experimenta un progresivo aumento de la ansiedad y aparece depresión. Este tipo de agresor comporta alto riesgo de agresión grave y suicidio.

2. El agresor de alta estabilidad emocional, buen control de emociones y sentimientos, dominante, impulsivo, preocupado por su imagen social, autoexigente y exigente con la familia, buena autoestima, orgulloso, suspicaz y desconfiado, resentido y rencoroso. Este hombre ante la ruptura, no acepta el rechazo/denuncia, se siente agraviado, perjudicado, vive como injustas las medidas y reacciona con odio, y deseos de venganza. En este tipo de agresor existe alto riesgo de agresión grave u homicidio.
3. El agresor joven con problemas de salud mental en el ámbito de las adicciones, de los trastornos de personalidad o de trastornos psicóticos. En este caso, con frecuencia vive con sus padres o su madre viuda. Su propio trastorno mental da lugar a situaciones habituales de discusión, amenazas, exigencias con maltrato psíquico continuado y maltrato físico circunstancial. En estos casos, en situaciones de agravamiento del trastorno o bajo los efectos del alcohol puede significar el riesgo de agresión grave.
4. Finalmente el agresor, que en el contexto de un matrimonio sin antecedentes previos de conflicto, manifiesta cambios en su carácter y comportamiento. El médico de familia debe estar atento hacia un posible proceso demencial incipiente, pero con riesgo de conductas impulsivas, agresivas y sin control racional.

Otras veces de matrimonios también en edades avanzadas y con problemas de salud, éstos se enfrentan a una situación de soledad, de aislamiento y con sus capacidades para autoatenderse progresivamente mermadas. Puede llegar un momento en que el sentimiento de incapacidad progresiva produce depresión, tristeza, pérdida del sentido de la vida, acabando con la decisión de muerte para los dos, el hombre suele matar a la mujer y sucesivamente se suicida.

## **VALORACIÓN DEL AGRESOR COMO MEDIDA DE PREVENCIÓN DE LA VIOLENCIA**

Nuestra propuesta concluye con la indicación de una valoración completa médico-psicológica-psiquiátrica del agresor cuando se conoce una situación de violencia familiar o contra la mujer.

Esta valoración atendiendo a los criterios propuestos informa sobre el riesgo que el agresor representa para la mujer en cada caso concreto, ya que, además de establecer su personalidad y la existencia o no de trastornos mentales, adicciones, depresión, ansiedad, etc., también se investigan sus sentimientos y actitudes hacia la situación familiar, hacia la mujer, los hijos, la familia periférica, etc.; también es importante valorar su situación socio-económica y laboral, complemento importante a lo meramente afectivo y pulsional.

Con estos datos podemos proporcionar un criterio de riesgo clasificado como: «prácticamente inexistente», «bajo», «moderado», «alto», y «muy alto», que servirá y apoyará, para quienes corresponda en cada caso (juez, autoridad social, etc.), la toma de decisiones eficaces para la protección de la mujer y la más adecuada resolución del caso.

Para la valoración del riesgo se han hecho otras propuestas teniendo en cuenta datos y circunstancias de las agresiones (14).

Como medidas generales de tipo preventivo hemos de insistir en la educación, desde la infancia; en esta educación en respeto e igualdad son muy importantes los aspectos afectivos y de comunicación; es preciso que, desde la infancia, se trabaje en el propio conocimiento de los sentimientos y emociones, y en la forma de expresarlos y comunicarlos a los demás. Este entendimiento entre las personas basado en el propio conocimiento y el de los otros ayudará a una mejor comprensión y comunicación lo que favorecerá las relaciones interpersonales y el aceptar a los otros como son.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. JUAN A. COBO PLANA. «Valoración médico-forense de algunas formas de violencia contra la mujer», Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza, 1990.
2. M. AGUAR FERNÁNDEZ. «Malos tratos a mujeres: Prevalencia e impacto en su salud». Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 2004.
3. M. Checa González. «Revisión antropológica de la Violencia de Género: Perfiles de violencia en la relación de pareja». Universidad de Granada, 2010.

4. CASTELLANO ARROYO, M<sup>a</sup>, ASO ESCARIO, J.; COBO PLANA, JA.; MARTÍNEZ JARRETA, B. Datos médico-forenses de 1485 agresiones denunciadas por mujeres. *Rev. E Esp. Med. Leg.*, 1998; XXII (84-85): 24-30.
5. CASTELLANO, M.; LACHICA, E.; MOLINA, A. Y G<sup>a</sup> SANTALLA J.L. Social, medical and affective aspects of aggressors in domestic violence. Libro de Actas. XIX Congreso of Internacional Academy of Legal Medecine. Milán 3-6 september 2003.
6. MARÍA CASTELLANO ARROYO, A. MOLINA RODRÍGUEZ, V. FERNÁNDEZ-NOGUERAS Y H. VILLANUEVA DE LA TORRE. Violencia contra la mujer. El perfil del agresor: criterios de valoración del riesgo. Cuadernos de Medicina Forense, n<sup>o</sup> 35. Enero 2004. pp. 15-28.
7. M<sup>a</sup> CASTELLANO ARROYO. La violencia en el medio familiar. En: «Medicina Legal y Toxicología». Editor: E. Villanueva Cañadas. Masson SA. Barcelona, 2004.
8. A. DELGADO, M. AGUAR; M<sup>a</sup> CASTELLANO Y J.D. LUNA. Validación de una Escala para la medición de malos tratos a mujeres. *Atención Primaria*, 2006; 38(2): 82-89.
9. I.M. SANTOS AMAYA; J. WALLACE RUIZ; M.J. GAITÁN ARROYO; M. CASTELLANO ARROYO; E. LACHICA LÓPEZ; L. RUBIO LAMÍA. «Proyecto SAVIG. Sistema de ayuda para la valoración de la violencia de género». Libro de Actas. III Mediterranean Academy of Forensic Sciences Congress. Oporto, 21-23 de junio 2007.
10. M<sup>a</sup> CASTELLANO ARROYO. Valoración médico-forense del agresor. En *Violencia de Género: valoración médico-forense y jurídico-penal*. Coord: M<sup>a</sup> SI Rodríguez Calvo. Editorial Tirant lo Blanch. Valencia, 2013.
11. Estadísticas del Ministerio del Interior. Memorias anuales de la Fiscalía General del Estado.
12. VILLANUEVA E Y LORENTE M. XX<sup>a</sup> Journées Méditerranéennes de Médecine Légale. Paris, 24-26 de febrero de 2014.
13. E.A. FATTAH, V.F. SACCO. Crime and victimization of the elderly. Springer-Verlag. 1989.
14. Informes y estudios del Justicia de Aragón. Modelos de actuación en la violencia de género. Estudio piloto en Aragón. Coordinador J.A. Cobo Plana. Zaragoza 2011.

## INTERVENCIONES

### **Prof. Alonso Fernández**

Mi felicitación por vía doble a la Prof.<sup>a</sup> María Castellano, en atención a haber desarrollado una exposición tan completa y a la vez por haber seleccionado un tema candente que no es sólo judicial o legal sino un tema muy grave de salud mental pública.

A la sombra de esta catalogación quisiera hacer algunas observaciones desde el punto de vista clínico. En primer lugar destacar las pistas

para detectar a los maltratadores como el antecedente de haber sido niños maltratados o el consumo de alcohol, la molécula de la violencia. A parte de esto conviene distribuir los maltratadores de la pareja en dos grandes categorías, los violentos en general que son un 30% y los restantes, violentos específicos de la pareja, distinguidos por su ideología machista y su comportamiento altanero y autoritario en el hogar, aunque «mansas palomas» con sus amistades.

En cuanto a pistas para detectar la mujer maltratada no existen porque toda mujer está expuesta al riesgo de contraer un vínculo con un individuo agresor. Antaño privaba la culpabilidad de las víctimas pero afortunadamente se ha superado esta orientación.

En cuanto a la terapia conviene especificar la orientación terapéutica distinta para el agresor (en forma de remodelación de la personalidad) y la víctima (en forma de corrección de los efectos psicopatológicos ocasionados por el maltrato masculino). Además de esto sería preciso señalar que la terapia en pareja está contraindicada, lo que no siempre se respeta, porque implicaría reconocer un problema en el vínculo entre ambos, cuando realmente radica en la personalidad del agresor.

Aparte de la violencia física y psíquica, yo agregaría la violencia sexual, donde se engloba todo comportamiento impuesto a la mujer en esta esfera. Algunas veces la violencia es tan amplia y tan continua que realmente el vínculo entre el agresor y la víctima se asemeja a un secuestro.

Finalmente quisiera preguntar a la Prof.<sup>a</sup> Castellano si ella ha observado en un proporción aproximada del 10% que el comportamiento de la violencia masculina se inicia durante el embarazo o en los primeros meses después del parto, lo cual denota un significado de rivalidad en relación con el descendiente.

Muchas gracias Prof.<sup>a</sup> Castellano.

### **Prof. Berrazueta Fernández**

Muchas felicidades Profesora Castellano por su magnífica y oportuna presentación de un tema tan actual y preocupante como es el maltrato de género. Sin embargo me gustaría conocer su opinión de una parte de las agresiones que ocurren en el hogar y que sin embargo no aparecen en las estadísticas como maltrato o agresiones en el hogar. Me refiero a lo que a lo largo de mi ejercicio profesional me he encontrado en ocasiones, y es el hecho de algunas situaciones de enfermedades poco claras en su cau-

sa, y que cuando hemos conseguido mejorar al paciente y su pronóstico nos hemos encontrado con una respuesta de la pareja incomprensible. Nos hacía sospechar que podría tratarse de un caso de envenenamiento pero no pudimos demostrarlo. Son agresiones silenciosas difíciles de demostrar y que posiblemente modificarían la estadística. Muchas gracias de nuevo por su excelente presentación.

XI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 29 DE ABRIL DE 2014

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

**CÁNCER OROFARINGEO: LA CÉLULA ESPINOSA**  
***OROPHARYS CANCER: THE SQUAMOUS CELL***

Por el Excmo. Sr. D. MIGUEL LUCAS TOMÁS

Académico de Número

Coautores:

Dr. Hernández Vallejo, Gonzálo  
Prof<sup>a</sup>. Somacarrera Pérez, M<sup>a</sup> Luisa  
Dr. López Sánchez, Antonio  
Dra. Lucas González, Mónica  
Dr. Lucas González, Ignacio

**Resumen**

Los tumores de tejidos blandos de boca, orofaringe y faringe son una unidad anatomopatológica derivada del epitelio pavimentoso plano. Deja de llamarse carcinoma epidermoide, epitelioma, etc., para llamarse definitivamente carcinoma de células escamosas.

Se estudian los factores etiopatogénicos, generalmente los irritantes, así como el virus del papiloma humano, que parece estar involucrado en la aparición y desarrollo de una forma clínica de este tumor.

Se analiza la incidencia en personas cada vez más jóvenes. Se citan casos de pacientes de 11 años de edad que no han estado relacionados con los medios carcinogénicos clásicos.

Se comenta la relación entre el mastocito y la neovascularización, su tendencia a intervenir en la propagación del tumor y producción de metástasis. Se revisa también el concepto de mucosa cancerizada (segundo-primario). Se

hacen consideraciones sobre la relación de la posible transmisión sexual a través del virus del papiloma humano. Se revisan también las circunstancias en las que puede aparecer esta neoplasia, en el SIDA y en pacientes con tratamiento inmunosupresor.

## Abstract

The Diffuse Large B-Cell Lymphoma is the most frequent non Hodgkin Lymphoma. The role of CT/PET in this relatively homogeneous group of lymphomas is controversial. It rarely changes the management of the patients in the initial staging. Recents publications, clinical trials and experts consensus meetings have demonstrated its utility in the evaluation of the response at the end of the treatment. The interest of CT/PET in the evaluation of the response during the treatment, with the objective of implement a «Risk Adapted Therapy», in increasing.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud celebró en el año 2003 unas sesiones de trabajo sobre patología relacionada con los tumores de cabeza y cuello. Se acordó, por consenso, unificar la patología de tejidos blandos de la boca, orofaringe y faringe en un solo apartado. A partir de este momento siempre se hablará de cáncer orofaríngeo, por efecto sumativo, en estas regiones. Así constituye el 11,8% de los cánceres del organismo, es decir, se coloca en el sexto lugar en el ranking de cáncer orgánico.

Dentro de estos cánceres no está incluido el melanoma maligno y el carcinoma linfopitelial que tienen connotaciones distintas y no se tratan en este estudio.

En el grupo de tumores epiteliales de tejidos blandos que se ven en el esquema, el carcinoma de células escamosas significaría el 94%. (Fig. 1).

O.M.S.		
Mucosa revestimiento vías altas		
Clasificación	Malignant epithelial tumours	
	Squamous cell carcinoma	8070/3
	Verrucous carcinoma	8051/3
	Basaloid squamous cell carcinoma	8083/3
	Papillary squamous cell carcinoma	8052/3
	Spindle cell carcinoma	8074/3
	Acantholytic squamous cell carcinoma	8075/3
	Adenosquamous carcinoma	8560/3
	Carcinoma cuniculatum	8051/3
	Lymphoepithelial carcinoma	8082/3

Hacemos un comentario a modo de ejemplo del carcinoma verrucoso, en el que clínicamente se observa un florecimiento de formaciones blancas

en forma de coliflor, que puede ser bilateral, tiene preferencia por personas más jóvenes, y responde bien al tratamiento quirúrgico. (Fig. 2).



Los otros tumores, tienen sus características anatomopatológicas particulares derivados de su morfología y que les hace tener denominación propia en la clasificación de los tumores de cabeza y cuello.

### HISTOMORFOLOGIA. LA CÉLULA ESPINOSA

El tejido orofaríngeo está recubierto por una mucosa plana poliestratificada, con leves diferencias topográficas en razón de función más específica. La estructura de mucosa plana está en permanente descamación. Las células espinosas están colocadas en el estrato medio epitelial donde el equilibrio es conservado con todo rigor.

Alteraciones morfológicas, como la acantosis y acantolisis en medio del cuerpo mucoso de Malphigio, llevan a fenómenos de disqueratosis de la célula espinosa que altera su relación entre sí y con las otras capas epiteliales, y por último, aboca en fenómenos de displasia y anaplasia. (Fig. 3).

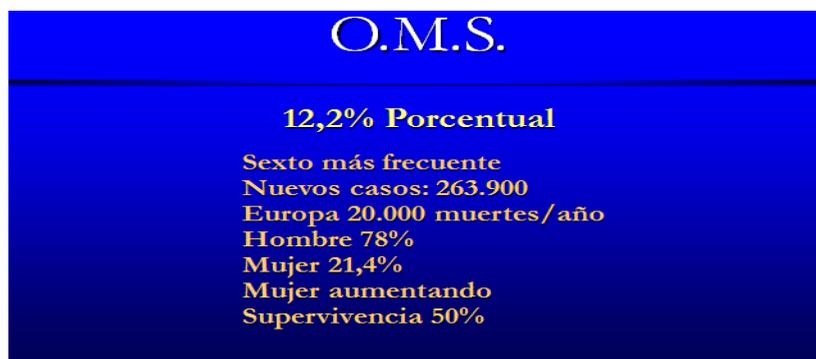


Esta displasia puede alterar todo el sistema unitario epitelial llegando por fin a la capa basal, produciéndose zonas de hiperqueratosis y paraqueratosis en la superficie y disqueratosis en la zona media. Finalmente la célula espinosa comienza a producir globos córneos de diferente cantidad y profundidad. A partir de ahí, todo se convierte en una unidad disfuncional que se acepta universalmente como tumor de células espinosas, quedando el adjetivo epidermoide o epitelioma en desuso.

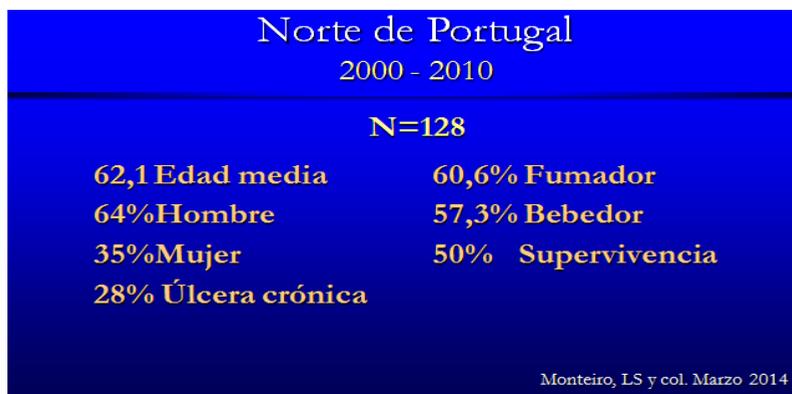
La presencia de células inmunológicas como el mastocito, va a tener un valor importante en la actividad de la neoformación vascular, en la recidiva y en la formación de metástasis como veremos más adelante.

## EPIDEMIOLOGÍA

Citamos el estudio estadístico centrado en una población europea como es el área de Oporto, y que localmente viene a confirmar los datos obtenidos en estadísticas más amplias de la Organización Mundial de la Salud. (Fig. 4).



Se confirma la preferencia en varones de alrededor de 60 años. Debutan como una úlcera el 30%, y como localización preferente, el 40%, la lengua. (Fig. 5).



Un 60% eran fumadores y un 57% bebedores de alcohol, lo que permite hacer consideraciones estadísticas fiables que no se alejan de las mundiales que se han citado. Es de interés añadir aquí la cifra de menores de 40 años aportada por el Hospital de la Princesa de Madrid.

La supervivencia del cáncer oral a partir de los cinco años no es la deseada, pero puede establecerse en un 75% cuando el tumor es detectado precozmente y está localizado; del 40% cuando hay afectación locorreional, y baja drásticamente, hasta un 20%, cuando ha producido metástasis.

Hemos de recordar que la linfadenitis yugulo carotídea se da en un 65% de los casos y la submental en el 25%, habiendo también linfadenitis no detectables u ocultas en un 5% de los casos. Las metástasis prefieren localizarse en pulmón (80-90%), hígado (10-40%) y en diferentes localizaciones de tejido óseo (20-60%).

La tipificación clínica sigue estando liderada por la clasificación TNM. Esta reconoce los parámetros más eficaces y objetivos como son tamaño, ganglios y metástasis.

## HISTOGÉNESIS

Es bien sabido que factores yatrogénicos pueden producir alteraciones en las mucosas. También es reconocido que el alcohol y el tabaco tienen elevada capacidad lesiva. Conviene recordar como ejemplo, que en la zona Mediterránea, el vino de España y Grecia tiene un grado alcohólico de 10-13 grados, en la zona de Calvados de 23-25 grados y en Hungría de

35 grados. La prevalencia de carcinoma de células escamosas está ligado claramente a la curva de hábitos en estas y otras zonas.

El uso continuado del tabaco, fumado o masticado, es un potente factor yatrogénico. Recordemos que en zonas de Bolivia hay tribus indias con el hábito de fumar con «la candela pá dentro». La lesión es obviamente más importante, no sólo por el humo, sino por la cercanía de la punta del fuego.

La costumbre de mascar tabaco es hoy en día, un hábito ligado a ciertos deportes, trabajos, etc. En India el hábito es mascar «nuez de betel» con el tabaco envuelto en la hoja de la planta.

El tabaco de fumar es más frecuente en nuestras latitudes. El calor del humo es suficientemente yatrogénico para producir quemaduras. Hay múltiples sustancias cancerígenas reconocidas. En la gráfica que adjuntamos citamos algunas de ellas. (Fig. 6).

Carcinógenos Orales	
<b>7,12 Dimetil-benceno y antraceno DMBA</b>	
<b>NMU</b>	<b>N metil-nitroso-urea</b>
<b>MC</b>	<b>20 metil-colantreno</b>
<b>4NQO</b>	<b>4 óxido-nitro-quinolona</b>
<b>BP</b>	<b>34 benzopireno</b>

Si es cierto que el alcohol es capaz de producir lesión en la mucosa y el tabaco también, la suma de ambos tiene una acción multiplicadora, por lo que su poder de cancerización es mucho más alto.

La dieta mediterránea, abundante en verduras y hortalizas, es protectora del metabolismo general y protege contra la oxidación. Habrá que hacer algún comentario sobre las experiencias, no demostradas, de que la carne de vacuno aumenta la posible acción yatrogénica si está directamente cocinada sobre el fuego.

## CLÍNICA

La característica más importante del carcinoma de células espinosas, es la ausencia de dolor. Esto cambia cuando hay infección sobreañadida, que produce una molestia local de menor intensidad. En ocasiones, se puede irradiar hacia la zona del trago a través de la cuerda del tímpano, cuando se localiza en los bordes de la lengua. (Fig. 7).



La lesión primitiva suele ser ulcerosa, levemente aumentada de volumen en los bordes y, después de 15-20 días, la lesión comienza a indurarse en el fondo y a adherirse a los planos de los tejidos subyacentes. Puede continuar en esta situación durante tiempo incontrolado, con lo que se confunde con una lesión crónica de otra naturaleza. En cualquier caso, toda úlcera que dura más de 15 días, debe ser biopsiada para excluir la posibilidad de que exista un carcinoma precoz de células espinosas. Síntomas y signos locales pueden sumarse a la simple lesión ulcerosa que acabamos de citar, llegando a producir «foetor ex ore» y dificultades funcionales por adherencia a tejidos subyacentes. (Fig. 8).



La exploración clínica debe buscar adenopatías en las cadenas ganglionares laterales del cuello y llegar hasta la fosa supraclavicular de ambos lados. Lo que se pretende encontrar es alguna adenopatía aumentada de tamaño, no móvil, adherida a planos y con sensibilidad a la palpación. Por último, habrá que buscar lesiones a distancia, metástasis que deben ser evidenciadas precozmente.

La evolución de todas estas lesiones, síntomas y signos, tiene que mantenerse en revisión rigurosa durante un tiempo superior a los cinco años desde que apareciera la lesión primitiva. (Fig. 9).

Clínica	
<b>Dolor</b>	
<b>Lengua</b>	
<b>Ganglios linfáticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yugulo carotídeo 65%</li> <li>• Submental 24%</li> </ul>
<b>Metástasis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmón 80-90</li> <li>• Hígado 10-30</li> <li>• Óseo 20-60</li> </ul>

## SEGUNDOS-PRIMARIOS

Desde el año 1953 se conoce un hecho singular tanto en la mucosa oral como en la faríngea, tratadas con quimioterapia o radioterapia, llamado «síndrome de la mucosa secuestrada» o «cancerización mucosa».

Entre el 15-30% de pacientes con cáncer orofaríngeo tratado, es capaz de padecer un tumor binario en la zona próxima a la lesión primitiva o en el resto de la mucosa de las vías respiratorias y digestivas altas. Estos tumores pueden ser sincrónicos y metacrónicos. Sincrónicos, cuando coincide con el tumor primitivo y metacrónicos cuando aparece posteriormente, entre los 6 y 10 años. (Fig. 10) Este tumor epitelial es igual al primero y tipificado como el.

**Segundo & Primario**

---

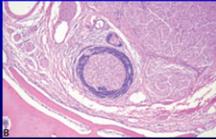
**Síndrome de mucosa condenada**  
**Cancerización de campo** Slauter 1953  
 17-30% • Metacrónicos 6 meses - 10 años  
 • Sincrónicos

El estudio con técnicas de resonancia, ecografía y sobre todo con la fibroendoscopia, ha conseguido identificar un mayor número de tumores primarios-segundos que los que se venía considerando hasta el momento como tumores recidivantes. (Fig. 11).

**Segundo & Primario**

---

**Revisiones agresivas** • Fibroscopia  
 • Otros

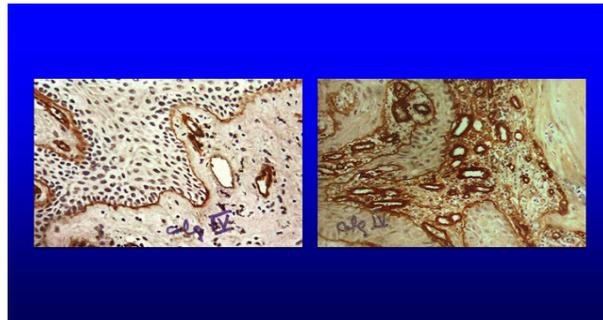
Esta circunstancia obliga a que la revisión del enfermo de cáncer orofaríngeo deba ser no sólo clínica, sino con apoyo de cualquiera de las técnicas de imagen disponibles.

## MASTOCITOS & ANGIOGÉNESIS

Se viene investigando en los últimos años sobre la utilidad que tiene la formación de neovasos y su relación con los tumores epiteliales, la formación de metástasis y la facilidad de su progresión tumoral, tanto local como a distancia.

La progresión tumoral se ha considerado siempre que está en relación con las alteraciones inmunológicas que se dan dentro de la zona peritumoral.

La presencia de mastocitos (células funcionales mesenquimales) dentro de la zona peritumoral, se está estudiando de forma preferente ya que ellos pueden ser un estimulante de la angiogénesis y esta a su vez, ser un factor estimulante de la expansión del tumor. (Fig. 13).



Esta relación del mastocito con los neovasos, podría utilizarse en un futuro para conocer la capacidad agresiva del tumor y la capacidad de progresión como metástasis.(Fig. 14).

**Mastocito y Angiogénesis**  
Jaipur

---

**N=30**

**Microvasos** Colágeno IV  
**Mastocitos** Azul Toluidina

**Cantidad**  
**Disposición**  
**Índice de agresión**

Kalra, M. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, march 2012

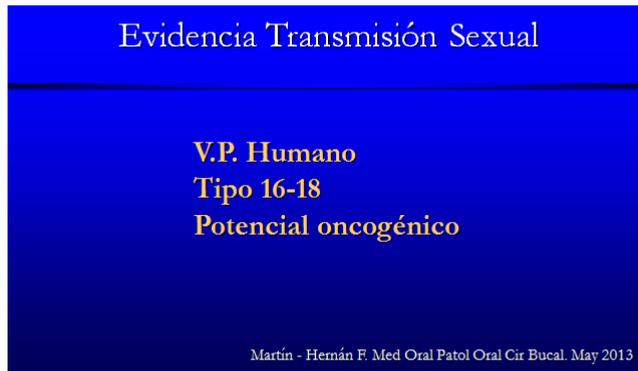
El estudio con anticuerpos monoclonales que puedan identificar el colágeno IV y a su vez los mastocitos (con azul de toluidina), es un camino de gran utilidad que se está instaurando en este momento.

## VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO & TRANSMISIÓN SEXUAL

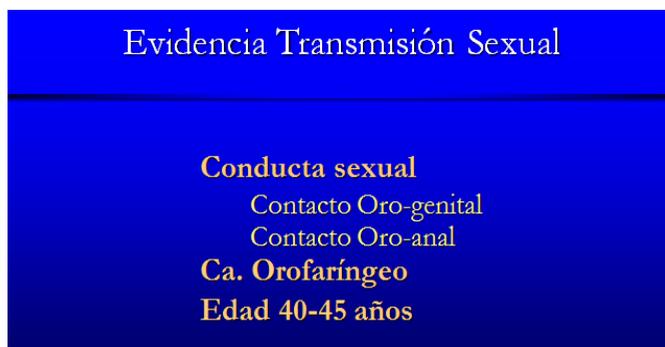
La presencia del virus del papiloma humano, aparte de la infección herpética, está totalmente demostrada. Los tipos 16-18 de HPV se han demostrado responsables del cáncer anal y cáncer de cuello uterino. Lo mismo sucede con ciertas tumoraciones epiteliales benignas.

Epidemiológicamente está ligado a conductas sexuales concretas. Además se aprecian diferencias de respuesta cuando se trata de hábito oro-genital o bien oro-rectal con diferencias tanto morfoclínicas como virales.

La aptencia del virus VPH 16-18 por la célula epitelial está confirmada, por lo que su potencial oncogénico parece incuestionable. Hasta este momento, las tasas de concentración de virus en los tejidos epiteliales no han sido significativas ni tan elevadas como se podía esperar. Pero parece evidente que en breve se podrán evaluar mejor sus niveles en las células de revestimiento del epitelio pavimentoso. (Fig. 15).



La prevalencia de cáncer orofaríngeo en personas por debajo de sesenta años, altera los criterios epidemiológicos conocidos hasta ahora. Casos publicados de carcinoma en la adolescencia, justifica que tengamos que seguir analizando otros hábitos en la transmisión de estos tumores. (Fig. 16).



La estadística dice que el carcinoma de células escamosas es mortal para unos 660.000 pacientes en el mundo por año. La prevalencia orofaríngea está alrededor de 11.2 por mil habitantes teniendo una preferencia de más del doble el sexo masculino.

El seguimiento de las cifras clínicas y anatomopatológicas, muestran datos ciertamente divergentes en los carcinomas de células espinosas secundarios a factores de riesgo convencionales: tabaco, alcohol, etc. Esta discrepancia obliga a seguir buscando nuevos factores que puedan ser desencadenantes.

El comportamiento del carcinoma habitual se da preferentemente en mayores de sesenta años, hombres con hábitos de alcohol – tabaco, con una supervivencia en cinco años próxima al 60%. Por el contrario, el cáncer relacionado con el VPH se da en varones de 40 años, con hábitos promiscuos, sexo oral y la supervivencia a los 5 años es superior al 80%.

Esta discrepancia hace pensar si estamos hablando de una diferente forma clínica de carcinoma espinoso tal y como ocurre en el cáncer de cuello uterino.

## **INMUNOSUPRESORES**

Están en plena fase experimental nuevos fármacos para reducir el rechazo en transplantes de órganos. Es importante la revisión de sus efectos secundarios por su tendencia a coadyuvar a la producción de carcinomas de células espinosas.

La inmunodeficiencia adquirida, producida por el Sida, aporta también la presencia de carcinomas en la mucosa del tracto digestivo y de la boca, y difícilmente podría decirse en este momento, si la histogénesis de

estos tumores reside exclusivamente en la propia inmunodeficiencia o en los hábitos yatrogénicos preteritos. (Fig. 18).



La sepsis bucal de las personas que viven en zonas marginales, podría introducirse en esta histogénesis como efecto sumativo de los mismos.

La inmunoterapia en procesos tumorales de naturaleza linfoidea, hematológica, etc., puede inducir a la aparición del carcinoma espinoso de mucosa. Esta posibilidad es más baja que en los casos arriba citados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BINGLE, L., BROWN, N.J., LEWIS, C.E., The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: Implications for new anticancer therapies. *J. Pathol.* 2002;196:703-9.
2. D'SOUZA, G., AGRAWAL, Y., HALPERN, J., BODISON, S., GILLISON, M.L., Oral sexual behaviours associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J. Infect. Dis.* 2009;199:1263-9.
3. D'SOUZA, G., KREIMER, A.R., VIACIDI, R., PAWLITA, M., FAKHRY, C., KOCH, W.M., et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:1944-56.
4. FIELD, J.K., Oncogenes and tumour-suppressor genes in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur. J. Cancer. B. Oral Oncol.* 1992;28B:67-76.
5. IAMAROON, A., PONGSIRIWET, S., JITTIDECHARAK, S., PATTANAPORA, K., PRAPAYASATOK, S., WANACHANTARARAK, S., Increase of mast cells and tumour angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol Med.* 2003;32:195-9.
6. JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M.M., FERLAY, J., WARD, E., FORMAN, D., Global cancer statistics. *C.A. Cancer J. Clin.* 2011;61:69-90.
7. KALRA, M., RAO, N., NANDA, K., REHMAN, F., GIRISH, K.L., TIPPU, S., ARORA, A., The role of mast cells on angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Med. Oral. Patol. Oral Cir. Bucal.* 2012;17(2):190-6.
8. KERBEL, R.S., VILLORIA-PETIT, A., OKADA, F., RAK, J., Establishing a link between oncogenes and tumour angiogenesis. *Mol Med.* 1998;4:286-95.

9. KIM, K.J., LI, B., WINER, J., ARMANINI, M., GILLET, N., PHILLIPS, H.S., et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*. 1993;362:841-4.
10. MARTÍN-HERNÁN, F., SÁNCHEZ-HDEZ, J.G., CANO, J., CAMPO, J., DEL ROMERO J. Oral cáncer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(3):439-44.
11. MARUR, S., D'SOUZA, G., WESTRA, W.H., FORASTIERE, A.A., HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11:781-9.
12. MONTEIRO, L.S., AMARAL, J.B., VIZCAINO, J.R., LOPES, C.A., TORRES, F.O., A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the north of Portugal. *Med. Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19:120-6.
13. MONTEIRO, L.S., ANTUNES, L., BENTO, M.J., WARNAKULASURIYA, S., Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *J Oral Pathol Med*. 2013;42:345-51.
14. RANIERI, G., ACHILLE, G., FLORIO, G., LABRIOLA, A., MARZULLO, F., PARADISO, A., et al. Biological-clinical significance of angiogenesis and mast cell infiltration in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2001;21:171-8.
15. SCULLY, C., BAGAN, J., Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol*. 2009;45:301-8.
16. SUTTON, D.N., BROWN, J.S., ROGERS, S.N., VAUGHAN, J.A., WOOLGAR, J.A., The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac Surgery*. 2003;32:30-4.
17. SYRJÄNEN, S., The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol*. 2010;21:243-5.
18. VALLECILLO-CAPILLA, M., ROMERO-OLID, M.N., OLMEDO-GAYA, M.V., REYES-BOTELLA, C., BUSTOS-RUIZ, V., Factors related to survival from oral cáncer in an Andalusian population simple (Spain). *Med. Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:518-23.
19. WARNAKULASURIYA, S., Causes of oral cáncer-an appraisal of controversies. *Br. Dent J*. 2009;207:471-5.
20. WOO V.L., KELSCH, R.D., SU, L., KIM, T., ZEGARELLI, D.J., Gingival squamous cell carcinoma in adolescence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 2009;107:92-99.

## INTERVENCIONES

### Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su excelente comunicación sobre el Cáncer Oro-faríngeo y los Factores de Riesgo (FR). Como expresaba la Directora Gral de la OMS, Margaret Chang es importante no solo conocer la Epidemiología de las enfermedades sino también de sus FR, pues así como decía

el poeta» te *prestaré mis ojos, para que veas mas lejos*». La Epidemiología nos facilita ver el Riesgo. El Riesgo Relativo RR supone la relación de la Incidencia en expuestos( Ie), dividido por la Incidencia( Io) en no expuestos  $RR=Ie/Io$ . Si intervienen 2 FR como Alcohol y Tabaco los efectos no se suman se multiplican. Es pues un evidente problema de Salud pública.

Nos comentaba las Encuestas que habíamos realizado en adolescentes y jóvenes, y el consumo de Tabaco y Alcohol que comenzaba en edades muy tempranas a los 13 años. Pues bien en los últimos 5 años se han multiplicado por 5 los casos de atenciones de urgencia por alcoholismo agudo con incremento en las chicas. Si me permiten un anglicismo «*binge drinking*» el atracón de alcohol los Finde (fines de semana), es un modo reiterado de divertirse. Es difícil actuar en un ambiente nihilista, presentista, con difusas fronteras entre el bien y el mal, y en la difícil tarea «*del control de la parcialidad*» frente a los otros ,según Gadamer.

Teniendo en cuenta el incremento de «*nini*», ( ni estudian ni trabajan), con mas de 840,000 jóvenes en paro un 55%, sin otros alicientes que divertirse y evadirse. El Hombre se humaniza con el trabajo y carecen de esta posibilidad. Se ha expuesto la importancia de encauzar las 3 F: *Familia, Futuro, Felicidad*. *La Familia* atempera la crisis, fundamental en la educación de los hijos. Es cuestión de Estado proteger a la Familia, no solo con declaraciones sino con un Plan Integral de Apoyo y políticas activas en lo económico y social. La prestación por hijo y mes es de 24,2€ la media en UE de 100€. También es importante la formación de los docentes en el proyecto educativo, desde la LOGSE (1990) se viene manteniendo un deterioro .En conocimientos básicos los aspirantes a Educación Primaria aprobaron el 15% (2010) y 30% (2013). *El Futuro* se construye educando en la austeridad y el esfuerzo con un acerbo cultural y moral pues la «*vida ha de ser vivida mirando hacia adelante*» (Kierkegard). Se necesita ejemplaridad en la Familia y en la docencia. El Hombre contemporaneo como indica «*Evangelii nuntiandi*» (Pablo VI) « *cree mas en los testigos que en los maestros, y cree en los maestros si son testigos*». Propiciar la alegría y el coraje de la Verdad. No tener miedo a la Verdad, la verdad(*parresia*) es garantía de la libertad. Juan Pablo II se dirigió a los jóvenes para liberarles de la cultura del vacío y lo efímero , abordar valores, y buscar la autentica felicidad «*La tarea del ser humano es ser hacedor de su propia vida, hacer de ella una obra de arte*».

En la parte final en otros FR ,señala la importancia del VPH sobre todo del 16 y 18 en la etiología de estos procesos. Al buscar el placer en el culto al cuerpo, utilizando la otra persona como objeto sexual, ha

supuesto amplias posibilidades de contagio , por lo que hay que considerar los aspectos éticos del «*Amor y responsabilidad*» (Juan Pablo II). Es pues una necesaria formación intelectual y moral la que se requiere con urgencia en nuestra Sociedad , para este tan importante problema de Salud. Muchas gracias por su excelente comunicación.

### **Prof. Vidart Aragón**

Muchas gracias Sr. Presidente. Me levanto para felicitar al Prof Lucas por su brillante exposición. En la década de los 70 Harald zur Hausen descubrió el papel del virus del papiloma humano VPH como factor etiológico del cáncer de cuello uterino, lo que le valió merecidamente el Premio Nobel de Medicina en el año 2008. A lo largo del tiempo, se han ido descubriendo otros cánceres producidos en diversos porcentajes también por el VPH, Ca de vagina, de vulva, de ano, de pene y como Vd. bien ha descrito en su intervención, el de boca, orofaringe, laringe. Los genotipos 16 y 18 son lo responsables de un buen número de ellos. Podríamos parangonar el carcinoma escamoso que Vd. nos presenta en alguna forma con el de vulva, en el que más del 40% son VPH dependientes y otros parecen tener su origen en el liquen escleroso y sin dependencia del VPH. Son por ello dos cánceres distintos y en el que el VPH dependiente tiene mejor pronóstico que el que no depende del virus.

Muchas gracias por su excelente y completa exposición y enhorabuena.

## **CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS**

### **Al Prof. Rey Calero**

Estamos de acuerdo que el cáncer orofaríngeo y sus diferentes formas de manifestación, es un problema de salud pública y por eso hay que valorar los riesgos que significa la exposición a cualquiera de los factores conocidos como desencadenantes. Estoy absolutamente de acuerdo de que la exposición de los jóvenes, chicos, adolescentes y de la primera juventud al binomio tabaco - alcohol, es algo altamente preocupante, no solamente para los médicos sino también para los gestores de la sanidad

pública. Una de las conclusiones que se pueden sacar de esta conferencia es que las campañas contra la drogadicción, en cualquiera de sus formas, deberían de incluir la práctica del «botellón» en fin de semana. Nadie dudará de los efectos altamente nocivos que tiene así como sus consecuencias totalmente imprevistas.

### **Al Prof. Vidart Aragón**

La experiencia que tienen ustedes los ginecólogos con las diferentes infecciones, gérmenes y virus, concretamente con el virus del papiloma humano, es sin duda la más importante que tenemos otros especialistas.

Creemos que es muy conveniente en atender a la diferencia que se acaba de hacer del carcinoma de cérvix uterino no primitivo y el secundario, que tiene mucho que ver con la infección viral.

Tengo la sensación que, a pesar de la enorme distancia topográfica, algo parecido está sucediendo con el carcinoma de células espinosas de orofarínge y que no se está haciendo el enfoque adecuado. Se debería mirar con más atención los conceptos que la ginecología ha venido desarrollando en los últimos tiempos en esta relación, con el contagio del virus del papiloma humano.

También creo que deberíamos interesarnos más por perfeccionar la vacuna contra el mismo, los efectos adversos primarios y los secundarios. La conveniencia de hacer un tratamiento vacunal amplio en la sociedad española parece claro. En definitiva que el estudio y desarrollo de la vacuna del virus del papiloma humano, no se tome en consideración solamente el carcinoma de cérvix uterino, sino que también pudiera estar incluido el carcinoma orofaríngeo.



XII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 6 DE MAYO DE 2014

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

## **NEUROESPIRITUALIDAD**

### ***NEUROSPIRITUALITY***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO JOSÉ RUBIA VILA

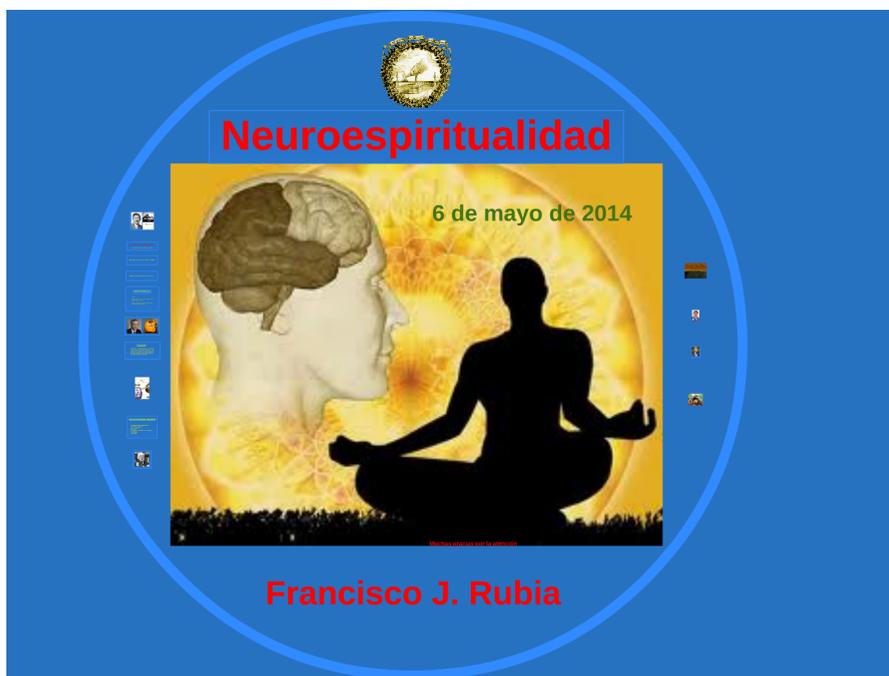
Académico de Número

#### **Resumen**

La palabra neuroespiritualidad quiere expresar el hecho de que el cerebro es capaz de producir experiencias espirituales. La hipótesis que aquí se plantea es que el origen de las experiencias espirituales hay que buscarlo en la hiperactividad de estructuras límbicas en la profundidad del lóbulo temporal. Las características de estos fenómenos son el denominador común de las experiencias místicas, las experiencias cercanas a la muerte, los síntomas de la epilepsia del lóbulo temporal y los de la ingesta de drogas enteógenas. Experimentos con estimulación electromagnética del lóbulo temporal apoyan esta hipótesis, ya que también inducen experiencias espirituales.

#### **Abstract**

Neurospirituality refers to the fact that the brain is able to produce spiritual experiences. The hypothesis put forward here is that the origin of spiritual experiences lies in the hyperactivity of limbic structures within the depth of the temporal lobe. The characteristics of these phenomena are the common denominator of the mystic experiences, the near to death experiences, the symptoms of the temporal lobe epilepsy and those following the consumption of entheogen drugs. Experiments with electromagnetic stimulation of the temporal lobe support this hypothesis since they also induce spiritual experiences.

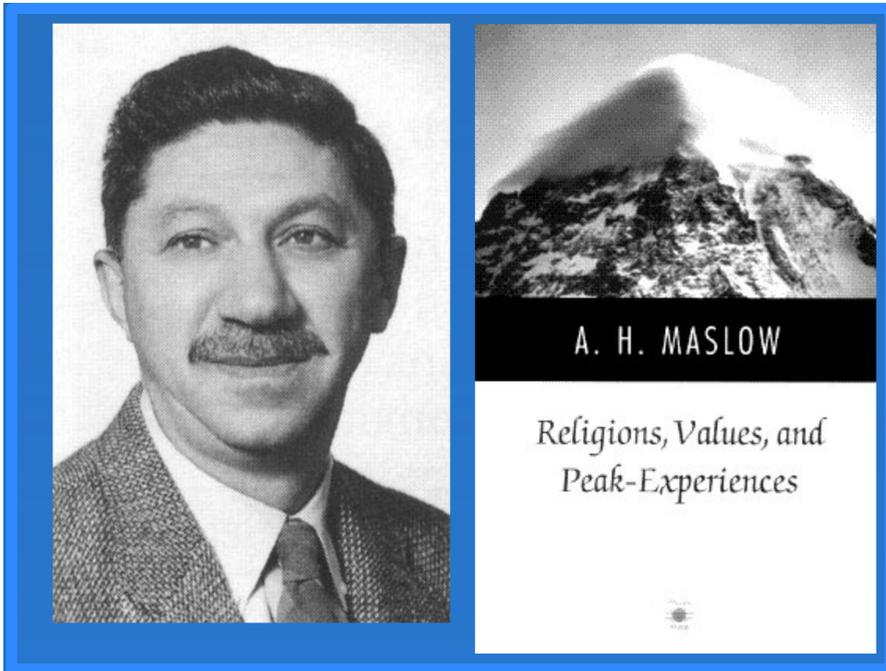


En 1984, el profesor de religión en el Seminario Evangélico de Teología Garrett, en Evanston, Illinois, acuñó el término «Neuroteología» para referirse a la investigación de los fundamentos cerebrales de la actitud y la fe religiosa.

Personalmente creo que el término neuroteología no es muy feliz, ya que la palabra teología significa etimológicamente «tratado o estudio de Dios», lo cual resulta incomprensible habida cuenta que Dios no puede ser una hipótesis científica, si seguimos los criterios del filósofo austriaco Sir Karl Popper, ya que no es ni demostrable ni falsable. La neurociencia, por tanto, no puede buscar a Dios en sus, por cierto, numerosas y recientes investigaciones sobre los orígenes de la religión, sino, a mi juicio, las fuentes de la espiritualidad en el cerebro.

Al estudio, pues, de la bases neurobiológicas de lo que se han llamado experiencias espirituales, religiosas, místicas, numinosas, divinas, o de trascendencia, es preferible denominarlo «Neuroespiritualidad» por las razones que expongo a continuación.

Es sabido que no existe religión sin espiritualidad, pero sí espiritualidad sin religión, lo que supone que la espiritualidad es un concepto más amplio que el de religión. Se ha dicho que la espiritualidad es personal,



mientras que la religión es un fenómeno social. Pero para que esa espiritualidad se convierta en un fenómeno social tienen que haber existido personas que hayan tenido esas experiencias espirituales, lo que es cierto para todos los fundadores de religiones.

El psicólogo estadounidense, Abraham Maslow (Diapositiva 2), llama a estas experiencias espirituales «experiencias cumbre» y considera que la esencia de cualquier religión, su núcleo intrínseco, ha sido la revelación o éxtasis privada, solitaria, personal, de algunos profetas o visionarios especialmente sensibles. Argumenta, por ello, que las religiones más importantes se denominan religiones reveladas y que cada una de ellas tiende a basar su validez, su función y su derecho a existir en la codificación y la comunicación de su experiencia o revelación mística original del profeta solitario a la masa de los seres humanos en general. Con otras palabras: la religión organizada podría pensarse como un esfuerzo por comunicar las experiencias cumbre a los que no la han tenido.

Maslow hace hincapié en que estas experiencias espirituales han sido compartidas por todas las grandes religiones, incluidas las corrientes espirituales ateas, como el budismo, el taoísmo o el confucianismo.

De la experiencia espiritual a la religión sólo hay, pues, un paso, teniendo en cuenta que los que fundaron religiones, o sus seguidores, convencieron a sus correligionarios de la autenticidad de sus experiencias, así como de su origen divino.

¿Cuál serían, pues, las bases neurobiológicas de las experiencias espirituales?

Comencemos por intentar definir el término *espiritualidad*, lo que no es tan fácil como parece. Si consultamos los diferentes diccionarios, encontraremos lo siguiente:

En el Diccionario de la Real Academia Española leemos bajo el epígrafe «espiritualidad» la siguiente definición (Diapositiva 3): «Naturaleza y condición de espiritual», olvidando que lo que hay que definir no debe entrar en la definición. Buscamos ahora la definición de «espiritual» que reza así (Diapositiva 4): «Perteneiente o relativo al espíritu». Luego buscamos la definición de «espíritu» y encontramos lo siguiente (Diapositiva 5): «Ser inmaterial y dotado de razón», una definición esta que desde el punto de vista neurocientífico es contradictoria, o incluso absurda, ya que la razón presupone un cerebro y no creo que haya neurocientífico que afirme que los seres inmateriales poseen un cerebro. A pesar de ello,

**Diccionario de la Real Academia Española**

**Espiritualidad: Naturaleza y condición de espiritual**

suelen atribuirse funciones mentales a los seres espirituales, lo que se denomina antropomorfismo.

No quedamos, por tanto, muy satisfechos con estas definiciones, así que consultamos el Oxford Dictionary (Diapositiva 6). La definición de la palabra «espiritual» nos dice: «relacionado con el espíritu o alma y

**Espiritual: Pertenciente o relativo al espíritu**

**Espíritu: Ser inmaterial y dotado de razón**

## Oxford Dictionary

### Espiritual:

1. Relacionado con el espíritu o alma y no con la naturaleza física o materia
2. Tener una mente o emociones de una alta y delicadamente refinada calidad

no con la naturaleza física o materia»; pero también otra acepción que reza: «tener una mente o emociones de una alta y delicadamente refinada calidad».

En la primera de estas dos definiciones el espíritu se contrapone, de manera dualista, a la materia. Pero, como veremos, esto genera un problema, ya que el cerebro, que es materia, es capaz de generar espiritualidad. Es la razón por la que he llamado al cerebro «espiritieria», o sea una contracción de espíritu y materia.

La segunda definición de espiritual, o sea «tener una mente o emociones de una alta y delicadamente refinada calidad» se acerca más a lo que vamos a tratar hoy aquí, pero eso lo veremos a lo largo de esta presentación.

(Diapositiva 7)

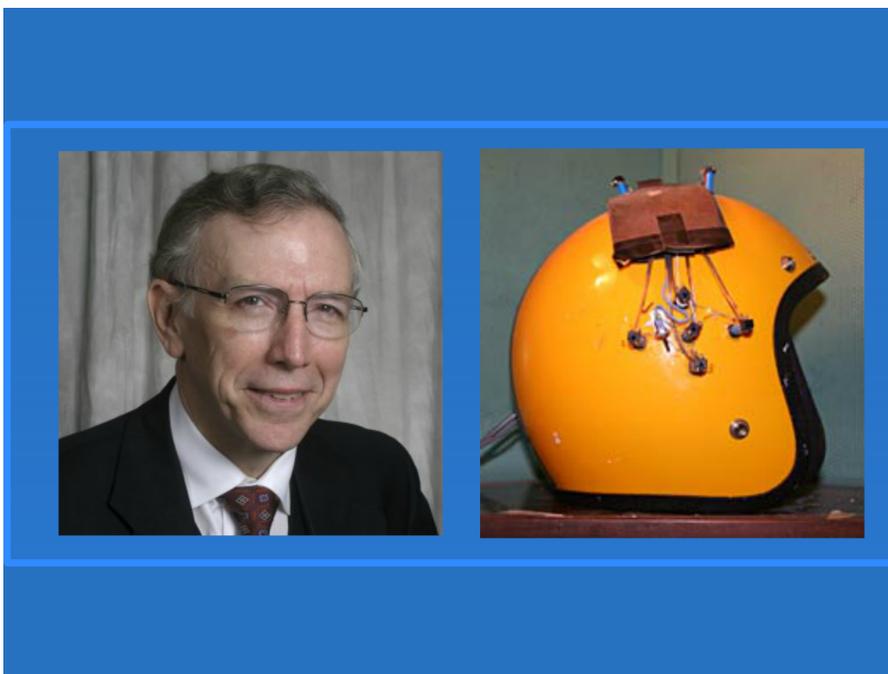
La hipótesis que quiero plantear es la siguiente: el cerebro genera experiencias que se han llamado espirituales, religiosas, místicas, numinosas, divinas o de trascendencia gracias a la hiperactividad de estructuras que pertenecen al sistema límbico o cerebro emocional y que se encuentran en la profundidad del lóbulo temporal, como el hipocampo y la amígdala, incluidas sus conexiones con otras regiones del cerebro.



Y esta hipótesis se ve refrendada por los experimentos que el neurocientífico canadiense de la Universidad Laurentiana de Sudbury, Ontario, Michael Persinger (Diapositiva 8), realizó en los años ochenta del siglo pasado utilizando la estimulación electromagnética de los lóbulos temporales en sujetos normales y sanos, pudiendo producir en ellos la sensación de presencias de seres espirituales. Curiosamente, estos seres espirituales eran siempre de la religión a la que pertenecían los individuos en cuestión. La presencia de seres espirituales podía ser positiva, pero también negativa, como la presencia de algún espíritu siniestro o del mismo diablo, presencias como algunas de las que tuvieron los fundadores de religiones.

Según Persinger, estas experiencias se deben a la existencia de perturbaciones eléctricas transitorias del lóbulo temporal que, en determinados casos, pero no siempre, pueden terminar siendo descargas de tipo epiléptico.

Persinger utilizó un casco de motorista arreglado para poder estimular diversas partes del cerebro. Aplicó este casco a más de 900 sujetos, generalmente estudiantes, estimulando de esa manera el lóbulo temporal. Los resultados fueron sorprendentes. Los sujetos tuvieron percepciones



de figuras religiosas, como Elías, La Virgen María, Mahoma o Manitú, según se tratase de judíos, cristianos, mahometanos o indios respectivamente. Como dije antes, nunca un sujeto tuvo percepciones de figuras religiosas de confesiones distintas a la suya.

En otro orden de cosas, Persinger afirmó que los campos magnéticos terrestres tienen una influencia en ciertos lugares donde se producen apariciones y encuentros con seres espirituales o personas ya fallecidas. Según él, la actividad geomagnética puede inducir la producción de microataques en las estructuras del lóbulo temporal.

(Diapositiva 9)

Precisamente, ya en el año 1980, el neurocientífico Arnold Mandell, actualmente profesor emérito de psiquiatría de la Universidad de California en San Diego, publicó un libro titulado *Toward a Psychobiology of Transcendence* (Hacia una psicobiología de la trascendencia), en el que decía que tanto las anfetaminas, como la cocaína y otras drogas alucinógenas constituían un puente farmacológico hacia la trascendencia porque disminuían la síntesis de serotonina, por lo que ésta perdía su efecto inhibitorio sobre las estructuras límbicas del lóbulo temporal. La consecuente desinhibición o hiperactividad de esas estructuras producía



las experiencias espirituales, religiosas, místicas, numinosas, divinas o de trascendencia.

Hoy sabemos que la ingesta de LSD, de la psilocibina, de la DMT o de la mescalina, drogas llamadas enteógenas, palabra que significa etimológicamente «dios generado dentro de nosotros», reducen la descarga de células que contienen serotonina en los núcleos del rafe (o núcleos de la línea media) en el tronco del encéfalo y que proyectan a estructuras límbicas, aumentando así, por desinhibición, las descargas de células que contienen dopamina.

El papel de la dopamina en estos fenómenos se ve apoyado por los siguientes hechos: 1º) Un gen del receptor de dopamina, DRD4, se asocia de manera significativa a niveles medidos de espiritualidad y auto-trascendencia; 2º) trastornos debidos a un exceso de dopamina, como la esquizofrenia o el trastorno obsesivo-compulsivo pueden producir aumentos de la espiritualidad, y 3º) los fármacos anti-psicóticos que bloquean la acción de la dopamina a nivel del sistema límbico disminuyen las conductas y delirios religiosos en esos pacientes. De la misma manera se ha observado que en los pacientes con enfermedad de Parkinson disminuye la religiosidad.

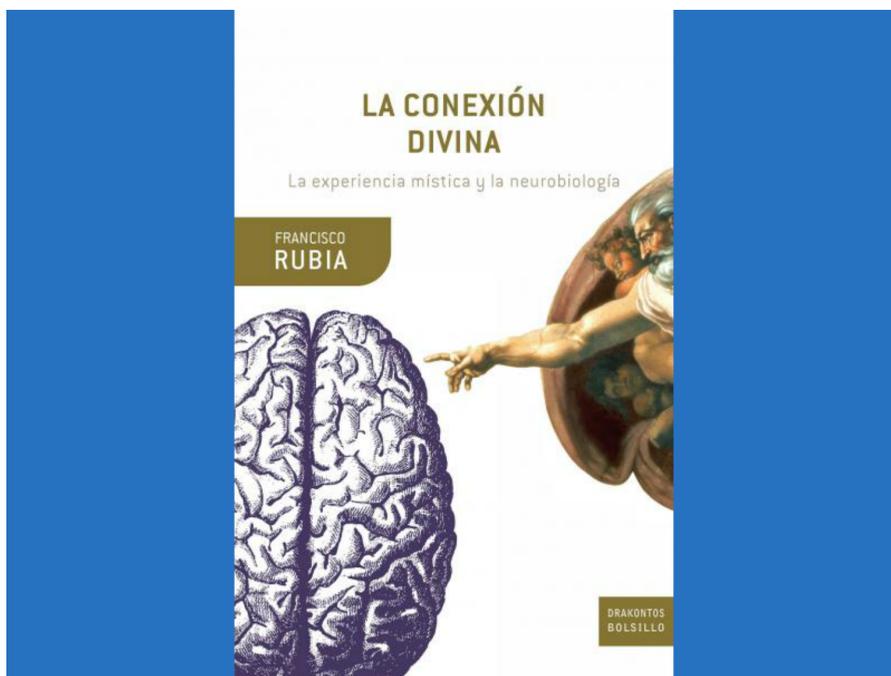
A la vista de estos hechos, yo propondría una definición de espiritualidad algo distinta a las definiciones que he mencionado anteriormente. A mi juicio la espiritualidad podría definirse (Diapositiva 10) como «Sentimiento o impresión subjetiva de alegría extraordinaria, atemporalidad y acceso a una segunda realidad que es experimentada como más vívida e intensa que la realidad cotidiana y que está producida por una hiperactividad de estructuras del cerebro emocional».

## Espiritualidad

**Sentimiento o impresión subjetiva de alegría extraordinaria, atemporalidad y acceso a una segunda realidad que es experimentada como más vívida e intensa que la realidad cotidiana y que está producida por una hiperactividad de estructuras del cerebro emocional**

La sensación de alegría, felicidad o bienaventuranza viene dada por la producción de endorfinas, sustancias parecidas a la morfina que el propio cerebro produce como analgésicos, sin los cuales ejercicios musculares extenuantes serían imposible realizar. La sensación de que esa segunda realidad es más intensa y vívida que la realidad cotidiana, algo que han referido todos los místicos, se explica por la activación de la amígdala que es la que añade el componente emocional y de significancia a todas nuestras experiencias.

En mi libro *La conexión divina* (Diapositiva 11) explicaba los fundamentos neurobiológicos de las experiencias místicas, experiencias que generadas dentro del cerebro suelen proyectarse al exterior, algo pare-



cido a lo que hacemos también con la realidad cotidiana que es en gran parte una construcción cerebral.

(Diapositiva 12)

Sabemos hoy, por ejemplo, que «ahí afuera» no existen más que radiaciones electromagnéticas de distintas longitudes de onda que, al incidir sobre los órganos de los sentidos, son traducidas a potenciales eléctricos, los potenciales de acción, que son todos iguales no importa de dónde procedan. Por tanto, los colores, los gustos, los olores, etc., no están ahí afuera, sino que son atribuciones de las respectivas cortezas sensoriales a las informaciones que llegan de los sentidos. En resumen: No vemos con nuestros ojos, ni oímos con el oído, sino con nuestro cerebro.

Esto era conocido en el siglo XVII, tanto por el empirista inglés John Locke que decía que las cualidades secundarias u objetivas (color, olor, sabor o sonido) «no se hallan en las cosas mismas», o por Descartes en el mismo siglo, que sabía que las llamadas cualidades secundarias dependían del sujeto, que no existían objetivamente en las cosas. Y en el siglo XVIII el filósofo napolitano Giambattista Vico, en su libro *La antiquísima sabiduría de los italianos*, decía que «si los sentidos son facultades activas, viendo hacemos los colores de las cosas; degustándolas, sus sabo-



res; oyéndolas, sus sonidos; y tocándolas, hacemos lo frío y lo caliente». Sobre este tema ya informé en este mismo lugar en el año 2005 con una conferencia titulada «¿Crea el cerebro la realidad?».

Si asumimos esto, podremos responder la pregunta que se hacían los discípulos del filósofo irlandés George Berkeley, a saber que si caía un árbol en el bosque y no había nadie presente se podría o no oír el ruido. De acuerdo con lo dicho anteriormente, la respuesta es clara: no se oíría nada, porque no hay nadie presente que lo oiga. Es más: no habría ni árbol, dice Steven Pinker, un neurocientífico estadounidense, discípulo del lingüista Noam Chomsky.

Otras experiencias en las que subyace muy probablemente la hiperactividad de las mismas estructuras límbicas del lóbulo temporal son las experiencias cercanas a la muerte, sobre las que informé también en este mismo lugar en el año 2012 en una conferencia titulada «Las experiencias cercanas a la muerte». En ella explicaba que muchas de sus características eran comunes a las experiencias místicas, por lo que la hipótesis que algunos autores plantean es que la anoxia, pero sobre todo la hipercapnia, hacía que muchas neuronas inhibitorias, que suelen ser más pequeñas, pero con un metabolismo más alto, perdiesen primero

su función produciendo una hiperactividad por desinhibición de las estructuras límbicas del lóbulo temporal. Las características comunes con las experiencias espirituales suelen ser la percepción de una luz intensa, las sensaciones de paz, felicidad y bienaventuranza, las sensaciones de sentirse fuera del cuerpo y observarse desde lo alto, la pérdida del sentido del tiempo y del espacio o el encuentro con personas fallecidas, figuras religiosas o seres espirituales. Estas experiencias también son más intensas que las experiencias cotidianas.

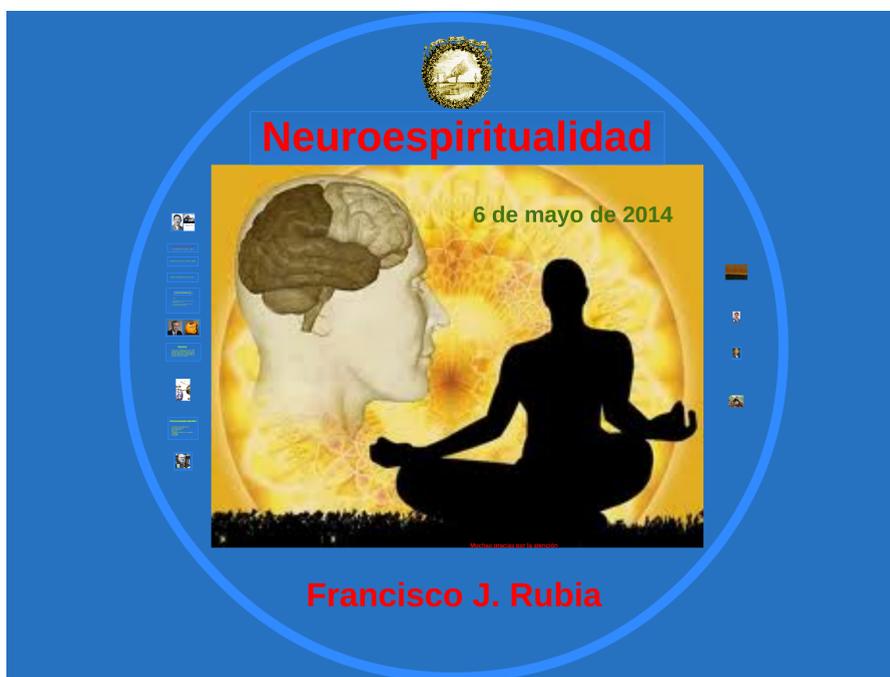
Otro fenómeno capaz de producir las mismas características es la epilepsia del lóbulo temporal, que produce el síndrome llamado de Gastaut-Geschwind (Diapositiva 13), en el que se producen conversiones religiosas súbitas, hiposexualidad, hiperreligiosidad, hipermoralismo, preocupaciones filosóficas y religiosas exageradas e hipergrafía. La epilepsia produce una sincronización de muchas células en las estructuras del sistema límbico que están en el lóbulo temporal generando esas experiencias.

(Diapositiva 14)

Así pues, todos estos fenómenos, a saber, las experiencias místicas, las experiencias cercanas a la muerte, la epilepsia del lóbulo temporal y

## **Síndrome de Gastaut- Geschwind**

- **Trastornos de la función sexual**
- **Conversiones súbitas**
- **Hiperreligiosidad**
- **Hipergrafía**
- **Preocupaciones filosóficas exageradas**
- **Irritabilidad**
- **Viscosidad**



la ingesta de sustancias enteógenas, tienen un denominador común: la hiperactividad de las estructuras límbicas del lóbulo temporal, verdadera fuente de las experiencias espirituales.

Así lo vieron los neurólogos estadounidenses Jeffrey L. Saber y John Rabin, que publicaron en 1997 un artículo titulado *The Neural Substrates of Religious Experience* (Los sustratos neurales de la experiencia religiosa) en el que partían de lo que ya había expresado William James: que las experiencias religiosas o espirituales, como todas las experiencias humanas, tenían una base cerebral.

Se ha planteado el tema de si los místicos pueden considerarse personas normales o patológicas. A este respecto habría que mencionar en primer lugar que la frontera entre la llamada normalidad y la patología no es muy fácil de trazar. Y en segundo lugar habría que mencionar al jefe de servicio de psiquiatría del Hospital de León, Javier Álvarez, que publicó un trabajo titulado *Éxtasis sin fe*, en el que propone llamar *hiperria* a un funcionamiento hipersincrónico del cerebro que parece ser de origen fisiológico y que, al mismo tiempo, se le considera como el origen e inicio de un proceso patológico como es la epilepsia. Para Javier Álvarez, esa hiperria debe ser concebida como fisiológica.

Esta hipótesis coincidiría con la de Michael Persinger, mencionado anteriormente, que observó hipersincronizaciones transitorias en las estructuras del lóbulo temporal responsables de fenómenos como la sensación de presencia de otra persona, algo que conocemos también en escritores y poetas que han sentido como una musa les acompañaba en sus creaciones.

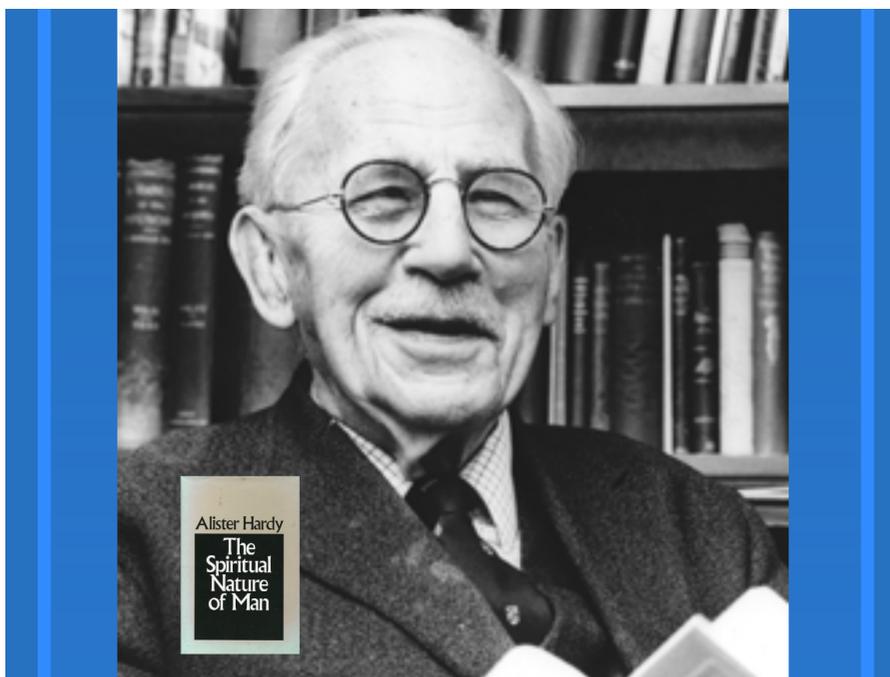
Aquí quisiera plantear, pues, la hipótesis de que las experiencias espirituales se generan por hiperactividad de las estructuras límbicas del lóbulo temporal y que estas experiencias tienen diversos grados de intensidad. No es lo mismo la experiencia espiritual que sentimos ante una bella puesta de sol, o la que experimentamos con una música que nos conmueve en lo más íntimo, que la que experimenta una persona que se siente llamada para el sacerdocio, o la que tiene lugar en el éxtasis místico. Son todas experiencias espirituales, pero de distinta intensidad.

Ahora se entiende por qué me inclinaba por la segunda acepción de la palabra «espiritualidad» que mencionaba al principio, sacada del Oxford Dictionary: «tener una mente o emociones de una alta y delicadamente refinada calidad».

La primera consecuencia de este planteamiento es que la espiritualidad es presuntamente una facultad mental como muchas otras y, por lo tanto, innata. Al igual que todas las facultades mentales, habrá personas más espirituales que otras, como las hay más o menos inteligentes, o más o menos musicales; y como todas las facultades mentales necesitarán un entorno apropiado para desarrollarse, como ocurre, por ejemplo, con el lenguaje, con la inteligencia o con la música.

El británico Sir Alister Hardy (Diapositiva 15) escribió un libro titulado *The Spiritual Nature of Man* (La naturaleza espiritual del hombre) en el que decía que estas experiencias espirituales o de trascendencia habían afectado no sólo a personas religiosas, sino también a ateos y agnósticos por lo que puede decirse que la espiritualidad es indispensable para la religión, pero que existe una espiritualidad sin religión como antes dije.

Hardy menciona que estas experiencias pueden desencadenarse por diferentes motivos. Y enumera la belleza natural, los lugares sagrados, la participación en algún culto religioso, la oración y la meditación, la música, la literatura, el teatro, las obras creativas, la actividad física, el parto, la muerte de los demás, las crisis personales, el silencio, la soledad y muchas otras. También menciona la ingesta de drogas «enteógenas». (Diapositiva 16)



A circular graphic with a blue background. At the top center is a small circular emblem. Below it, the word "Neuroespiritualidad" is written in red. Underneath is a central image showing a human brain on the left and a silhouette of a person meditating on the right, set against a glowing yellow sun. The date "6 de mayo de 2014" is written in green above the meditating figure. At the bottom, the name "Francisco J. Rubia" is written in red. On the left and right sides of the central image are vertical lists of small icons.

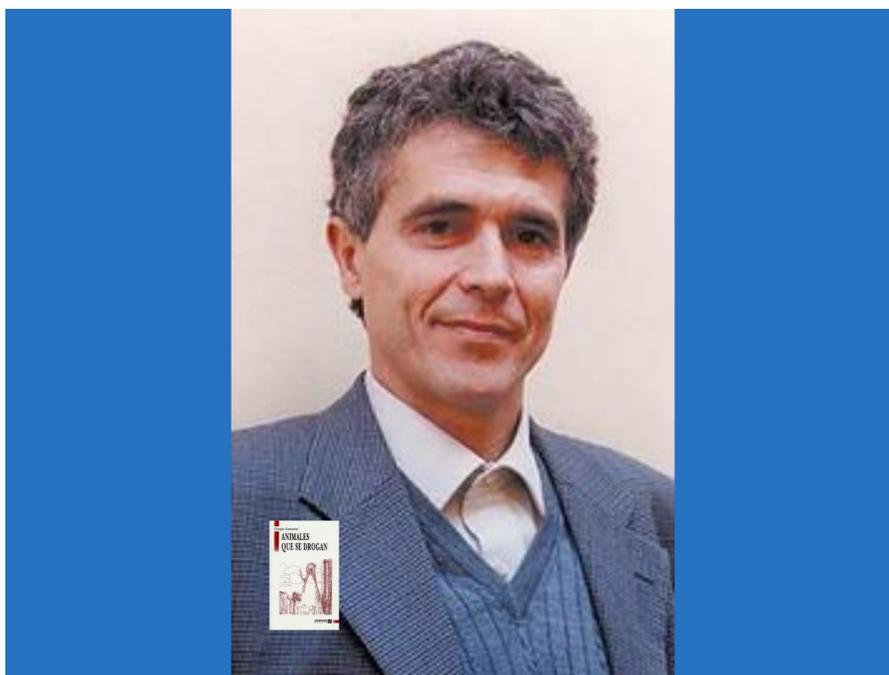
Si la espiritualidad es una facultad mental que se genera por la actividad de estructuras límbicas del lóbulo temporal, podríamos preguntarnos cuál sería su origen evolutivo.

A este respecto es interesante saber que la ingesta de las drogas enteógenas, es decir, alcaloides en plantas, hongos o lianas es anterior a la presencia en la tierra de nuestra especie. Desde tiempos inmemoriales el ser humano ingirió plantas u hongos que contenían sustancias enteógenas, probablemente copiando lo mismo que hacían otros animales, aunque también pudo ser de manera fortuita, descubriendo el potencial de alteración de la mente de esas plantas u hongos durante la exploración de su entorno en la búsqueda de alimentos.

Se supone, por ejemplo, que los chamanes siberianos copiaron a los renos que ingieren la *Amanita muscaria*, el llamado hongo matamoscas, hongo del diablo, o falsa oronja (Diapositiva 17), que contiene sustancias enteógenas. Se ha propuesto que el *soma* que se menciona en el Rig-Veda no es otra cosa que una bebida que contiene extractos de este hongo.

En su libro *Animales que se drogan*, el etnobotánico y etnomicólogo Giorgio Samorini (Diapositiva 18) relata que numerosas especies de animales ingieren drogas de plantas, hongos, bayas y flores. Caribúes, vacas,



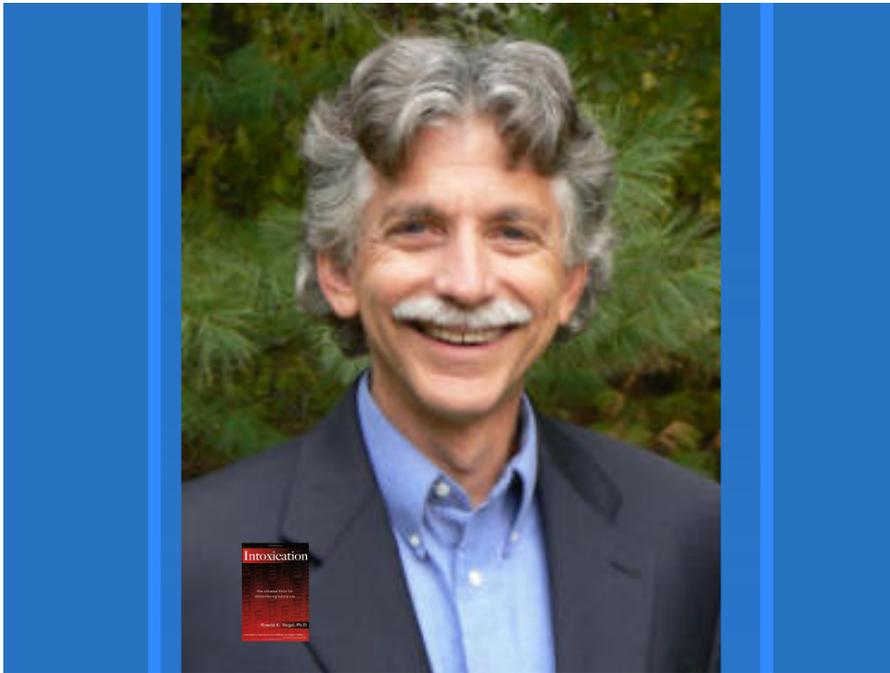


elefantes, gatos, renos, cabras, primates no humanos, muchos pájaros, mariposas, moscas, abejas y hasta los caracoles suelen buscar e ingerir esas sustancias enteógenas.

El psicofarmacólogo Ronald Siegel (Diapositiva 19), en su libro *Intoxication*, refiere el caso de muchos animales que buscan plantas narcóticas, como las abejas, que se intoxican con algunas orquídeas y caen al suelo en una especie de estupor para volver luego a las mismas plantas. O ciertos pájaros, que se drogan con bayas; gatos que huelen plantas aromáticas que producen placer y luego juegan con objetos imaginarios; elefantes que se emborrachan con frutos fermentados y se vuelven extremadamente peligrosos; o monos, que ingieren «hongos mágicos» y luego se sientan con la cabeza entre las manos. (Diapositiva 20).

Muchas culturas han utilizado estas sustancias en su religión porque inducen experiencias espirituales. Por eso a muchas de estas sustancias o a las propias plantas y hongos se les dieron nombres religiosos como «voces de los dioses», «niños angelicales», «carne de los dioses», etc.

¿Por qué son tan raras estas experiencias y por qué es tan difícil acceder a ellas? La explicación bien puede ser que el tipo de consciencia que solemos tener durante la vigilia es lo que podríamos llamar «consciencia



egoica», caracterizada entre otras cosas por un pensamiento dualista, lógico-analítico. Y la consciencia a la que se accede en lo que hemos llamado segunda realidad es una consciencia que podríamos llamar «consciencia límbica», caracterizada por la pérdida de la sensación del yo, del tiempo y del espacio y por la unión con la naturaleza, el universo o Dios.

La consciencia egoica suele ejercer una inhibición sobre la consciencia límbica, lo que se expresa en la filosofía oriental diciendo que hay que anular el yo para poder alcanzar el éxtasis, el nirvana o la iluminación.

Si tuviésemos que aventurar una posible localización de ambos tipos de consciencia podríamos decir que la consciencia límbica estaría ligada a las estructuras límbicas subcorticales, especialmente el hipocampo, la amígdala y sus conexiones. La consciencia egoica estaría ligada a la corteza prefrontal y corteza cingulada anterior.

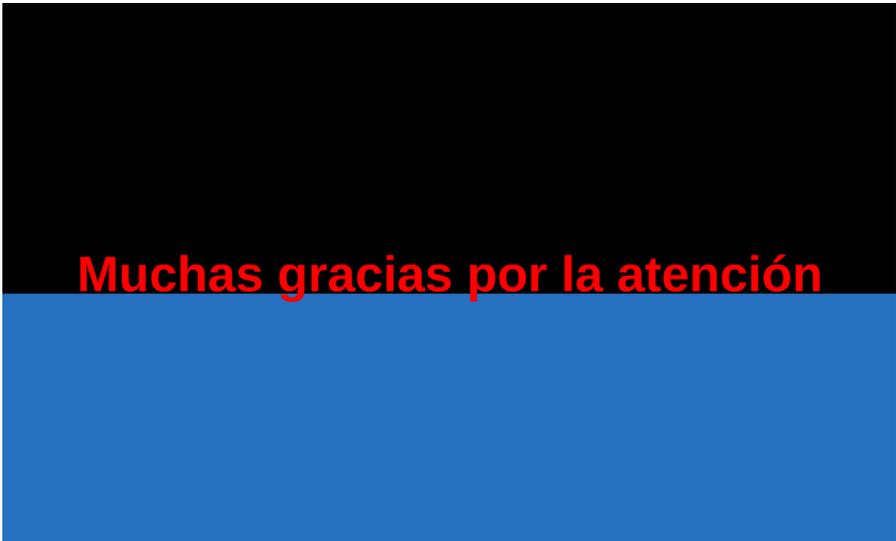
Es de suponer que la consciencia límbica supone una regresión a estados arcaicos de la evolución del cerebro, regresión que, sin embargo, es posible, como sabemos, mediante ciertas técnicas.

Podemos, pues, afirmar que el sistema emocional de nuestro cerebro no sólo es fuente y origen de nuestro pensamiento racional, ya que evolutivamente la corteza se ha desarrollado a partir del sistema límbico, sino también de la espiritualidad.

(Diapositiva 21).

Muchas gracias por la atención.

(Diapositiva 22).



**Muchas gracias por la atención**



## INTERVENCIONES

### Prof Rey Calero

Muchas gracias Prof Rubia por su siempre interesantes conferencias, y en el tema de la Neuroespiritualidad, en ese difícil transito de la Neurobiología a la espiritualidad humana. Se ha dicho que *la Ciencia es la estética* de la inteligencia (Gaston Bucheler), y en ese sentido su conferencia contribuye a la estética y a la ética planteada. Ante una sinfonía que nos conmueve hay que distinguir entre la madera de las cajas de resonancia y las cuerdas de los instrumentos , de las manos del artista y el genio del compositor. No podemos atribuir a lo material de madera o cuerdas la belleza de la melodía, y hay que admirar el espíritu creador.

En la espiritualidad se atisba la transcendencia . Dostoyevski precisa *«el secreto de la existencia humana no consiste solo en vivir sino en saber para que se vive»*. Hay que conocer el sentido de la vida, pues la tarea del ser humano es ser hacedor de su propia vida .La vida humana es una realidad personal ejecutada en acciones (*personidad*), la actualización de esa realidad a lo largo de su experiencia vital es la *personalidad (realitas in essendo)*. Yo soy el mismo (personidad) pero no lo mismo (personalidad). La inteligencia (*intus legere*: leer dentro) nos sirve para conocer las

cosas, las materiales y las del espíritu. Kant lo aborda respecto a lo *sensible* y lo *inteligible*, lo físico y lo ultrafísico, (*noumeno*), lo que está más allá del fenómeno físico. La realidad de la intelección es el fundamento objetivo de Kant, la entidad inteligible de Platon, o la realidad absoluta de Hegel. El hombre no solo es biología, tiene un espíritu y tiende a un «*hacia*», trasciende, conocimiento que se puede potenciar con la Fe. Zubiri, con 8 apellidos vascos, que hace pensar, para quien el hombre es «*inteligencia sentiente*», porque tiene inteligencia para conocer y afectividad para vivir ese sentimiento.

Nos ha hablado de las *drogas alucinógenas* como intoxicando estructuras cerebrales producen visiones o audiciones inconscientes, según el tramo afectado. Es un proceso nada comparable a la *experiencia mística*, en que el espíritu se entrega en un acto consciente de amor profundo, despojándose de sí mismo, tras un proceso de purificación, en su kenosis, se adentran en el misterio de Dios, con trascendencia personal para quienes «*solo Dios basta*», se aviva su esperanza con un gozo indecible en el amor a Dios y entrega a sus hermanos.

Hay que aplicar a cada conocimiento su adecuada medida, no sirve lo biológico para lo espiritual y viceversa. Pascal lo expresa «*hay un espíritu de geometría para conocer las cosas del cuerpo, un espíritu de delicadeza para conocer las cosas del corazón, y un espíritu de profecía para conocer la realidad última del destino del hombre*». Francis Bacon decía que «*una filosofía superficial nos puede llevar al ateísmo, una filosofía que profundiza nos lleva de nuevo a la Religión*» al profundizar ante el Bien y Verdad suprema, el espíritu humano en su búsqueda se re-liga (Religión). «*El hombre con su inteligencia puede encontrar a Dios cuando la ciencia logra abrir una nueva puerta*» (A.Einstein).

En fin cada proceso requiere una determinada comprensión que con la inteligencia humana debemos afrontar adecuadamente, según el sentido agustiniano «*buscando como quien va a encontrar y encontramos como quien todavía busca*», hemos de seguir profundizando en estos temas tan importantes como la espiritualidad que nos ha expuestos en tan interesante conferencia. Muchas gracias.

### **Prof. González de Posada**

Sea en primer lugar mi especial felicitación, muy efusiva, al Dr. Rubia, como he hecho en anteriores ocasiones, por el interés de los temas

que nos ofrece y por las sugerencias intelectuales que por su desarrollo nos invitan a la reflexión.

A modo de marco que facilite la intelección del diálogo, afirmo con él: 1) El término neuroteología es realmente absurdo, ya que carece de sentido; está bien usado, en su caso, el de neuroespiritualidad; 2) sin duda, el mundo (o ámbito) de la espiritualidad (que se concibe como personal) comprende una extensión hartamente mayor que la de religión (que se concibe más bien como social y con la posesión de una especie de código); y 3) El cerebro es materia.

Nos ha expuesto, aunque haya sido con la consideración de hipótesis, que el cerebro *genera* actos o experiencias o manifestaciones de espiritualidad gracias a su hiperactividad y que lo hace ante acciones externas como pueden ser, por ejemplo, campos magnéticos, puentes farmacológicos, drogas, excitaciones por diferentes causas. Pero, en todo caso, parece que se ha referido sólo a cuestiones coyunturales, precisas, producidas en unos concretos instantes de tiempo o a lo sumo en muy cortos procesos temporales.

Ha hablado, pues, no tanto de espiritualidad como de manifestaciones coyunturales de espiritualidad, entendida ésta como acto personal y concreto; y complementariamente de religión, como fenómeno social establecido con unos códigos. Estos referentes podrían ser extremos en dos sentidos: a) la antítesis: personal-social o uno-muchos; y b) la antítesis: aleatoriedad circunstancial absolutamente libre del cerebro- codificación formalizada colectiva firmemente establecida.

Hay entre otras posibles cuestiones relacionadas con este tema, la consideración del problema de la fe (religiosa) muy anterior históricamente a la formalización de las religiones referidas (vale la expresión más larga de unos 3000 años) o la consideración paleontológica acerca de la caracterización del ser humano en la evolución que suele integrar entre sus notas caracterizadoras la apertura a la trascendencia. Esta 'apertura a la trascendencia' del ser humano o la 'firmeza o continuidad en una fe' son ingredientes 'continuos' claramente diferentes de lo aquí tratado como manifestaciones espirituales concretas, como 'descargas' circunstanciales y temporalmente puntuales.

La pregunta, pues, sería ésta. ¿Cómo podrían explicarse, a la luz de la neuroespiritualidad expuesta o bien mediante otras perspectivas, desde la convicción vigente del papel exclusivo del cerebro, desterrado el tradicional dualismo, los **fenómenos espirituales continuos**, alargados para toda una vida, de la «fe» o de la nota caracterizadora análoga de la especie humana de «apertura a la trascendencia»?

**Prof. Rodríguez Rodríguez**

En el enunciado de la conferencia del prof. Rubia, y habiendo tenido la oportunidad de haber escuchado y leído sus magníficas anteriores intervenciones, antes de pronunciar una sola palabra, ya conjeturaba que la aportación que nos iba a presentar era el de una explicación científica sobre la espiritualidad generada en el SNC. Así ha sido, y como siempre perfectamente documentada.

Seré concreto en mi intervención.

Hace tiempo, con una tecnología infinitamente inferior a la actual, y basándose casi exclusivamente en lesiones cerebrales, se definieron áreas anatómicas del lenguaje. Posteriormente, se conoció que el lenguaje era mucho más complejo. ¿Puede suceder algo similar con la espiritualidad?

El término neuroespiritualidad define su intervención. Si no se utiliza, por ejemplo, neurocognición o neurolenguaje, ¿se debe utilizar neuroespiritualidad?

Ante las definiciones señaladas del DRAE, le parece pertinente, según los procedimientos apropiados, que elevemos a la Española la definición que propone sobre espiritualidad, acompañando su conferencia, como referencia para la definición?

Enhorabuena y muchas gracias por habernos hecho partícipe de tan magnífica aportación.

**Prof. Berrazueta Fernández**

Quiero expresar mi felicitación al Prof. Rubia Vila, por su magnífica exposición de un tema tan atractivo y desconocido para mí. Por lo que he entendido de su exposición la espiritualidad es prácticamente una función cerebral más, bien localizada en el área temporal como ha mostrado en los experimentos con estimulación en dichas áreas. Vivida como una percepción interna más de las muchas que desarrolla el cerebro. Sin embargo me gustaría conocer su opinión sobre una serie de trabajos que aparecieron en los años 90 sobre el valor de la intercesión, la pregaría de un tercero, sobre la evolución de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Se diseñaron de forma ciega y controlada. Ni los médicos ni los enfermos conocían por quienes estaban rezando, intercediendo ante el Dios de su religión, pues en realidad no se decía cual era la comunidad externa de rezantes. Los pacientes habían expresado

su autorización para entrar en el estudio, pero no sabían si era o no por ellos por quienes se rezaba. En caso de caer en el grupo control, la comunidad de rezantes no conocía de su existencia, por tanto no había intercesión externa. Los resultados del primer trabajo, como otros posteriores, confirmaron lo que es una creencia de muchos pueblos y culturas, que la intercesión, el rezar, es bueno para los enfermos. En estos estudios los pacientes por los que se rezó se recuperaron y fueron dados de alta antes que aquellos por los que no se rezó. En aquél primer trabajo no se redujo la mortalidad, pero incluso hay algunos otros trabajos donde se describe reducción de la misma. Llegan a discutir los autores, que ellos no postulan ni cuestionan si Dios existe o no, sino que la intercesión, el rezo es algo que es positivo para la persona por la que se reza. Me gustaría conocer su opinión sobre cual puede ser la fuerza del cerebro que puede determinar ese efecto beneficioso para el paciente, Le reitero mi felicitación por su excelente conferencia. Muchas gracias.



XIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 13 DE MAYO DE 2014

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

**PRESENTACIÓN DEL LIBRO  
«MANUAL DE PSICOHISTORIA»**

***BOOK PRESENTATION  
«MANUAL OF PSYCHOHISTORY»***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

INTERVENCIONES

- D. Joaquín Poch Broto
- D. Francisco González de Posada
- D. Vicente Calatayud Maldonado

**ARQUITECTURA E INGENERÍA SANITARIAS  
FRENTE A LA LEGIONELA**

***SANITARY ARCHITECTURE AND ENGINEERING IN  
FRONT OF THE LEGIONELA***

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

Académico de Número



**PRESENTACIÓN DEL LIBRO  
«MANUAL DE PSICOHISTORIA»**

***BOOK PRESENTATION  
«MANUAL OF PSYCHOHISTORY»***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

**INTERVENCIONES**

- D. Joaquín Poch Broto
- D. Francisco González de Posada
- D. Vicente Calatayud Maldonado

**Resumen**

La Psicohistoria es una disciplina científica dedicada al estudio del personaje histórico mediante un método psíquico, distribuido en tres variantes: la psicobiografía, el psicoanálisis aplicado o la comprensión psíquica. Su resultado final se resume en una historia personal.

El método psíquico aquí preferido es la comprensión fenomenológica (Dilthey, Jaspers, Gruhle, Minkowski), apoyada con el concurso de los mecanismos psicoanalíticos o existenciales. Además de fragmentos de la vida de figuras históricas como Leonardo da Vinci, Martín Lutero o Teresa de Jesús se incluyen en estas páginas comentarios comprensivos sobre Juan Tenorio y Don Quijote de la Mancha.

**Abstract**

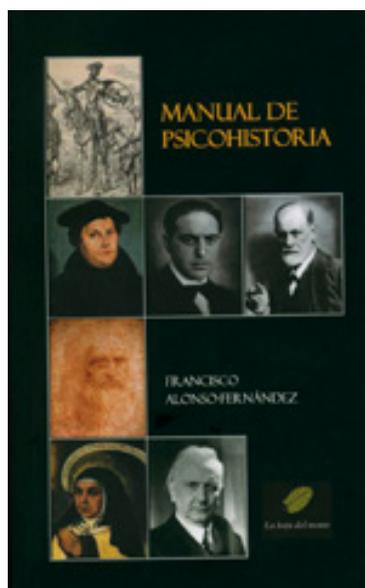
Psychohistory is a scientific branch devoted to studying on the historical protagonist by means of a following psychical method: psychobiography, applied psychoanalysis or psychic understanding. Its final result is a personal history.

The method here preferred is the phenomenological understanding (Dilthey, Jaspers, Gruhle, Minkowski), supported on psychoanalytic and existential mechanisms. Some passages on the historical figures as Leonardo da Vinci, Martín Lutero or Theresa of Jesus are included in these pages, as well as understanding comments about «Juan Tenorio» and «Don Quijote».

### INTERVENCIÓN DEL AUTOR DEL LIBRO FRANCISCO ALONSO-FERNÁNDEZ

Ante todo quisiera expresar mi agradecimiento personal y académico a los tres profesores y compañeros académicos que acaban de intervenir con toda brillantez, profesores Joaquín Poch, Francisco González de Posada y Vicente Calatayud. Agradecimiento sobre todo por estos dos motivos: primero, por la amabilidad y la generosidad de sus comentarios, y también por el alto nivel intelectual y de pensamiento de su presentación del libro, una presentación de lujo intelectual.

Precisamente por ello me voy a limitar aquí a glosar con brevedad cada una de la siete efigies que figuran en la portada del libro, como puede apreciarse en la figura adjunta.



El lector se puede preguntar ¿qué representa aquí la figura de don Quijote, cuando la Psicohistoria se distingue por constituir el estudio de un personaje histórico? Resulta que la Psicohistoria extiende sus dominios para ocuparse de personajes de ficción siempre que su vida esté hilvanada con armonía y lógica, como ocurre en el caso presente.

La vida de don Quijote arranca de la transmutación súbita del hidalgo Alonso Quijano, un cincuentón, soltero, escuálido, vegetante de la vida y retirado del «mundanal ruido», en un caballero andante lozano y majestuoso, dotado de un poderío físico hercúleo y de un atractivo irresistible para las mujeres, en suma una metamorfosis delirante. Una metamorfosis cristalizada en un delirio de autometamorfosis global en sentido de grandiosidad o megalomanía donde el conjunto de rasgos físicos, psíquicos y sociales ha experimentado un cambio megalómano. El hidalgo transmutado en caballero se ha sentido metamorfoseado en todo, excepto en su condición humana y su género masculino. No hubiera sido imposible que también se hubiera sentido transformado por ejemplo en un dragón o en una amazona, pero no ha ocurrido así.

El conjunto del delirio de falsa identidad de sí mismo con una imprevista de grandiosidad constituye el núcleo de un cuadro clínico descrito con estilo magistral en las páginas del Quijote. No debe sorprendernos esta descripción magistral realista porque Miguel de Cervantes, además de ser el genio de las letras y de la novela realista más destacado en el mundo de todos los tiempos, era la persona que más sabía de psicopatología en su época. Hay algunos, bastantes, escritores, desde luego no Américo Castro, que enjuician la figura de don Quijote como una invención imaginaria de Cervantes y le niegan su posible realidad clínica. En gran parte se debe esta actitud al mecanismo psíquico defensivo de la negación empleado para defenderse ante un campo que no le resulta a uno familiar y le produce incomodidad.

Martín Lutero fue el personaje estudiado por el neopsicoanalista Erik Erikson, a mediados del siglo pasado. A través de ese estudio se desveló que Lutero tenía una conciencia de identidad de sí mismo dividida entre el sometimiento a la imagen del padre y la autoafirmación de sí mismo. La biografía de Lutero se condensa como un balanceo entre ambos polos, con alternativas muy bruscas.

El sometimiento a la imagen del padre lo vivía como una especie de dudas y obsesiones, culminadas a veces en la vivencia de posesión demoníaca. Por su parte, la autoafirmación le conducía a luchar contra el papa y en pro de la regeneración de la Iglesia, lo que no impide que esta conducta desarrollada en este marco obedeciese a motivaciones más o menos justificadas.

Vengo defendiendo que esta conciencia de identidad dividida constituye lo que podríamos llamar la gran incongruencia moral de Martín Lutero, representada por una conciencia moral (en alemán, *Gewissen*)

asimismo escindida entre la admisión de la libertad y la denegación de lo que se llamaba entonces libre albedrío. Lutero preconizaba la idea de la libertad cuando propugnaba la entrega de los libros sagrados a los creyentes para que cada quién los interpretase a su manera. Y por el contrario denegaba la libertad moral cuando predicaba la predestinación, en la que se implica la carencia de libertad y responsabilidad y la absoluta dependencia del otorgamiento de la gracia.

Una incongruencia moral y espiritual verdaderamente básica puesto que la libertad representa el principio espiritual supremo de la existencia humana o el valor espiritual número uno de la escala de valores. En esta línea el poeta romántico alemán Novalis afirmaba que «la voluntad del hombre (o sea su capacidad de determinación) es su reino de los cielos». Novalis pudo haberse inspirado en el Quijote cuando nuestro personaje elogiaba la libertad ante Sancho «como uno de los más preciados dones que a los hombres dieron los cielos».

Leonardo da Vinci fue el primer personaje histórico estudiado por el método psicoanalítico, obra del propio Sigmund Freud publicada en 1910 con el título *Un recuerdo infantil de Leonardo da Vinci*. Algunos datos sobre la vida de Leonardo manejados en aquel tiempo se mostraron posteriormente erróneos.

Resulta hoy apasionante revisar el estudio de Freud a la luz de los conocimientos actuales para identificar las confirmaciones y las rectificaciones. Lo más importante es destacar la confirmación de la idea freudiana de que la luz del genio de Leonardo fue generada o estimulada por su vinculación a una imagen materna que hoy calificaríamos de madre amantísima y culta, o sea una madre musa. Una rectificación impuesta por los tiempos es que tal imagen de madre no estaba encarnada en la madre biológica de Leonardo sino en otra mujer, que desempeñaba el papel de madre adoptiva. Volveremos sobre Freud.

La vida de la monja Teresa de Jesús se atiene a un doble recorrido. En su primera etapa, la época infantoadolescentejuvenil, fue una criatura inocente maltratada por la vida: niña horrorizada por el pecado, el infierno o la Inquisición; joven mortificada por un trastorno depresivo tetradimensional crónico, donde el humor depresivo se asociaba con abatimiento, soledad y trastornos de los ritmos, incluso con la presencia de síntomas de fibromialgia y fatiga.

La monja renace a la vida a partir de los cuarenta años como una abanderada de la libertad y defensora de los derechos de la mujer, o sea una adelantada del feminismo y al tiempo una mujer capaz de construir

su propia vida como una persona resiliente y entregada al cultivo de la espiritualidad. Un modelo de espiritualidad por su entrega al cultivo de los temas inmateriales y sublimes, como las ideas del bien, la verdad y la justicia, y en general el conjunto de los valores espirituales. Al tiempo vivió su espiritualidad con un sentido místico y ha sido destacada como una mística española dada la intensidad de sus vivencias emocionales, contrapuesta en este punto al misticismo germano bajomedieval, presidido por el maestro Eckhard y distinguido por el desinterés hacia las cosas, reflejado en unas actitudes de serenidad, sosiego y calma. Sin descartar que la emocionalidad espiritual volcánica de la monja Teresa de Jesús haya sido en parte una impronta española, dada su constante biopsíquica ciclotímica, resulta legítimo atribuir este rasgo a su temperamento ciclotímico.

Los ciclotímicos se distinguen por sus ascensos y descensos del tono vital, característica asiduamente reflejada en la biografía de la madre Teresa de Jesús, y asimismo por un fondo de energía vital exuberante, especialmente volcado sobre los planos de la espiritualidad y del erotismo biográfico, lo que ocurría en ella, según quedó consignado en mi libro *Historia personal de la monja Teresa de Jesús*.

Representa para mí un honor glosar la fotoimagen del maestro de la Medicina y académico de esta Casa Gregorio Marañón, quien se autocalificaba como «médico historiador». Hoy se impone considerarlo además como uno de los pioneros de la moderna Psicohistoria.

Marañón no sólo ha escrito libros psicobiográficos de gran éxito, como los dedicados al estudio del resentimiento y de la pasión de mandar, sino que dedicó una especial atención a la monografía sobre Juan Tenorio. En este estudio pudo haber incurrido en la proyección sobre don Juan de su propio ideal de hombre, a cuya luz aparece el perfil de don Juan como un varón deficiente, dotado de «un instinto amoroso sexual indeciso o débil». Esta estimación suscitó una profunda polémica con sus amigos el filósofo Ortega y Gasset y el psiquiatra Rodríguez Lafora. Esta polémica se comenta en el libro, al tiempo que se aporta un estudio comparativo sobre las figuras de Casanova y don Juan.

A Sigmund Freud se debió el reconocimiento de la Psicohistoria a mediados del siglo pasado como una nueva ciencia, desde luego respaldado por la obra del psicoanalista Erikson sobre Martín Lutero y Gandhi, estudios que alcanzaron un gran éxito científico y popular. Se abrieron entonces las puertas de los círculos científicos a la Psicohistoria, al producirse lo que se llama en este libro «la institucionalización académica

de la Psicohistoria», de la mano del método perfilado como un psicoanálisis aplicado.

Pocos años después se produjo un nuevo planteamiento metodológico de la Psicohistoria, compartido por tres métodos fundamentales: el descriptivo en forma de psicobiografía; el interpretativo en forma de psicoanálisis aplicado, y la comprensión como una comprensión fenomenológica. Uno de los principales promotores de esta justificada y necesaria ampliación metodológica fue Karl Jaspers.

El éxito metodológico del método psicocomprendivo fenomenológico, a la vez en la Psicohistoria y en la historia clínica, arrancó de la publicación en 1913 de la *Allgemeine Psychopathologie* (Psicopatología General), una obra monumental que alcanzó sucesivas ediciones y una poderosa influencia en la formación de los psicopatólogos y los psiquiatras. El dato metodológico más relevante de esta obra fue ensamblar la fenomenología con la psicocomprensión a lo Dilthey.

La fenomenología nos permite captar los fenómenos vivenciados o experiencias psíquicas a través de sus características esenciales o imprescindibles (el *Wesensschau*) y a continuación establecer la conexión psicocomprendiva entre ellas, con una continuidad biográfica. De esta manera se logra la construcción de una historia personal, siempre con el concurso de los mecanismos psicoanalíticos y existenciales, lo que nos permite conocer cómo fue realmente el sujeto y por qué fue como fue. Un método de trabajo compartido por la Psicohistoria con el quehacer clínico.

Me agrada mucho rendir un homenaje en este lugar a Karl Jaspers, primero psiquiatra y después filósofo existencial, dado que no es muy conocido por fuera de los círculos científicos, porque unía a la grandeza de su pensamiento su antidogmatismo y su grandeza moral: en la época nazi fue destituido por estar casado con una mujer judía, destitución instigada por algún colega, y cuando años después fue repuesto jamás dio un paso reivindicativo que pudiese molestar a cualquier persona.

En el libro que estamos presentando se dedica una especial atención a la autobiografía porque alguna vez ha sido utilizada al modo de una fuente psichistórica, tomada demasiado literalmente, cuando exige una lectura entre líneas y una revisión meditada a la luz de la personalidad del autor. Esta falta de fiabilidad se debe a sus propias características: su inspiración en el narcisismo y en el egotismo, como ocurre en las memorias y otras variedades de lo que se ha llamado la literatura del yo o la literatura del mí. En la autobiografía existe un reflejo de exhibición pu-

blicitaria de uno mismo al presentarse como uno quiere que le vean los demás. Finalmente, el carburante de estos textos dedicados a uno mismo es un ingrediente emocional polarizado en la osadía, el atrevimiento o la valentía.

Con mucha frecuencia los textos autobiográficos contienen errores o distorsiones de la memoria o del pensamiento que pueden ser voluntarios o involuntarios. El colmo de la maldad autopsicobiográfica es servirse de la mentira compulsiva. En definitiva, todo escrito literario inmerso en la literatura del yo no sirve como fuente psicohistórica sin haber pasado una revisión muy meditada.

Para estimular el interés sobre la Psicohistoria es conveniente precisar que esta nueva disciplina no sólo ofrece una nueva visión del proceso histórico, visión conquistada a través del estudio de los protagonistas de la historia, sino que constituye un ejercicio de aprendizaje para la sintonización comprensiva con las personas con las que convivimos. A través del ser humano pretérito podemos aproximarnos por la vía de la comprensión a las personas con las que compartimos nuestra vida. Las actividades de escuchar al otro, la comunicación con los demás o la sintonización empática son actividades de interacción social que se vuelven cada vez menos comunes, al encontrarse interferidas o bloqueadas por el sistema tecnológico que hoy domina nuestro mundo. Cada vez resulta más escasa la comunicación directa y personal. El núcleo de la Psicohistoria se alza como un aliciente revolucionario para ayudarnos a superar el desarrollo progresivo del empobrecimiento de los hábitos intersociales positivos.

## INTERVENCIÓN DEL EXCMO. SR. D. JOAQUÍN POCH BROTO

1.- Presentamos hoy el libro «Manual de Psicohistoria» del Profesor y Académico Francisco Alonso Fernández. Un libro que pretende introducir una disciplina científica en el mundo de las ciencias de la historia como es la «Psicohistoria», disciplina que estudia como muy bien dice el profesor «*la historia de una vida humana inscrita en la realidad histórica*», es decir, la intrahistoria que decía Unamuno, lo que mueve al sujeto a tomar determinadas decisiones en base a sus conocimientos, su personalidad y su forma de interpretar la realidad, o en palabras del profesor Alonso Fernández de la psicohistoria comprensiva «*entendida como la identificación de conexiones de sentido entre las vivencias y entre los tramos biográficos del personaje histórico...*» Uno de los objetivos del libro es que el lector pueda activar la comprensión del hombre de hoy a través de la comprensión del hombre pretérito.

2.- El libro está organizado en cuatro apartados, de los cuales el primero trata del concepto de psicohistoria en el que el profesor Alonso Fernández resalta dos elementos importantes y definitorios de la Psicohistoria, su objeto, «*el estudio del personaje histórico, el protagonista de la realidad histórica*» y su metodología «*extraída de las ciencias psíquicas y aplicada al personaje histórico*»..., lo que lleva a la Psicohistoria a ser una ciencia interdisciplinar, capaz de captar y entender la realidad histórica de una forma distinta y diferente, como la conjunción del acontecimiento y del personaje y no como un hecho o personaje histórico independiente y aislado.

3.- El segundo apartado que aborda el autor se basa en la psicohistoria descriptiva, basada principalmente en la psicobiografía, no vista solamente desde la historia vital externa sino también y principalmente desde la historia vital interna, desde las vivencias propias de los personajes históricos. Es de destacar la valiosa aportación que hace en el libro de las descripciones biográficas de Marañón sobre diferentes personajes históricos o ficticios como el caso de Don Juan Tenorio. Especial atención dedica el autor y otros muchos investigadores a la patografía, que en la práctica es casi siempre psicopatografía.

En sentido, otros autores han ido más allá dando un valor histórico a las decisiones de determinados gobernantes, basadas exclusivamente en su psicopatografía, como recientemente ha escrito Nassir Ghaemi

(2011) en su libro *First rate madness* (Locura de primera), que defiende que las depresiones o los ataques maníacos o los trastornos bipolares que padecieron determinados gobernantes les dieron la fuerza y la lucidez necesaria para salir adelante en tiempos de crisis, como el caso de Churchill, con una enfermedad de trastorno bipolar, fue el primer político británico en entender la amenaza que representaba el nazismo, mientras que Chamberlain, que era una persona normal, conseguía el apoyo de la mayoría de los también «normales» ciudadanos británicos para intentar llegar a un acuerdo pacífico con Alemania.

4.- El tercer apartado del libro está dirigido a explicar la importancia del psicoanálisis en la psiquiatría. El autor en este capítulo se limita a exponer diferentes posturas, opiniones o teorías sobre la importancia del psicoanálisis en la psiquiatría, desde las más opuestas como la de Stannard, que rechaza la doctrina psicoanalista porque la considera errónea y por tanto no puede ser clave para comprender la conducta, hasta Friedlander, que presenta el psicoanálisis como el paradigma explicativo más completo del comportamiento humano, pasando por el propio Freud, cuya obra «*Un recuerdo infantil de Leonardo Da Vinci*» es considerada como el primer ejemplo verdadero de análisis psiquiátrico, para cerrar el capítulo con la importancia del neopsicoanálisis, como imprescindible para el conocimiento de la psiquiatría comprensiva, con especial atención a las aportaciones psiquiátricas de Erikson sobre el joven Martín Lutero y la influencia de la imagen paterna en el desarrollo psíquico adolescente y posterior lucha interna entre la rebelión contra la norma y la sumisión a la imagen del padre que marcaría su atormentada vida religiosa y su escisión de la iglesia católica.

Esta influencia de la personalidad psicodinámica en la vida y obra de determinados personajes históricos también ha podido ser reflejada en muchos pintores, cuyas obras se veían modificadas por los estados de ánimo, los conflictos personales o sus atormentadas vidas psíquicas, como los estados maniaco-depresivos de Van Gogh, o la evolución de las pinturas de gatos de Luis Wain en función de cómo avanzaban sus estados psicóticos y la gravedad de su autismo, o «El Laberinto» de William Kurelek, donde se pueden apreciar sus problemas psíquicos y dispares pensamientos.

En esta misma línea de influencia de los estados de personalidad podríamos citar la producción musical de muchos músicos con diversos trastornos de ánimo, como por ejemplo, Nicolás Rimsky-Korsakoff, Ed-

ward Elgar, Peter Warlock, Robert Schumann o la composición musical del movimiento final del cuarteto op. 18 n° 6 titulado por el propio Beethoven como «la melancolía» que demuestra magistralmente el estado de ánimo del grandioso músico alemán o la incidencia de las tendencias histriónicas de Héctor Berlioz o Richard Wagner en su música expansiva y grandilocuente por citar algunos de los casos más representativos de la historia de la música.

5.- Por último dedica el autor un apartado especial a la psicohistoria comprensiva que vendría determinada por tres matrices, la matriz antropológica-filosófica de comprender lo psíquico, cuya máxima aportación la encontramos en los escritos de Wilhelm Dilthey, la matriz fenomenológica descrita y definida de forma exhaustiva por Karl Jaspers, y por último la matriz pragmática que se encuentra muy bien definida en los trabajos de Eugene Minkowski.

La integración de estos tres enfoques es básica para entender al personaje histórico tanto en su desarrollo psíquico personal como en las decisiones tomadas como consecuencia del desarrollo de su personalidad a lo largo de su vida con especial importancia a la influencia del entorno familiar como una de las categorías primordiales de la comprensión de la figura histórica.

Por último, el autor entiende que «la comprensión del personaje histórico suele expresarse a tenor de los conocimientos científicos y los términos vigentes en el momento presente».

Acaba el libro con aportaciones personales del autor a la psicohistoria dedicando especial atención a la figura de Teresa de Jesús y del Quijote.

Para terminar, decir que nos encontramos ante un libro clave sobre la psicohistoria de lectura obligatoria para los que quieran entender los hechos que han marcado la historia desde la comprensión del personaje histórico a la luz de los conocimientos que tenemos en la actualidad.

## INTERVENCIÓN DEL EXCMO. SR. D. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA

Frente al análisis propiamente intrínseco de esta nueva obra del Dr. Alonso-Fernández, concentraré mi atención primera en aconteceres extrínsecos, a modo de cuestiones paralelas, para evitar, en la medida de lo posible, coincidencias con mis compañeros intervinientes.

### **La primicia:** *Historia de los Austrias españoles*

Había recibido el alto honor de la recepción en esta Real Academia Nacional de Medicina a finales de 1998 y al concluir el acto de ingreso, el Prof. Alonso-Fernández, tras el tradicional abrazo, me manifestó su alegría al haber detectado una cierta predilección filosófica. Estaba concluyendo entonces el cuarto Centenario de la muerte de Felipe II y se preparaba el V Centenario del nacimiento de Carlos I. Alonso-Fernández editaba su *Historia personal de los Austrias españoles*, libro con el que iniciaría formalmente en el año 2000 la senda de la Psicohistoria —al menos, su senda— pero a la que unía parcial e indirectamente en el título la que sería su precisa *definición* de la incipiente disciplina «Historia personal de los protagonistas de la historia».

Me permito reafirmar —reafirmar porque lo he dicho en numerosas ocasiones— que lo más valioso de aquellas conmemoraciones centenarias de nuestros grandes reyes del siglo XVI, de los considerados Austrias mayores, por su originalidad y contribución especial al conocimiento de los mismos y de aquella gloriosa época española por su mediación, fue la obra citada de nuestro egregio psiquiatra, *Historia personal de los Austrias españoles*. Presentamos el libro en el Club Internacional de Prensa de Madrid y poco después en el Ateneo de Sevilla. El camino emprendido para su concepción de una nueva disciplina empezaba con firmeza y con notable éxito. De esta obra se conoce en la actualidad una tercera edición.

Esta historia personal que además, pero además, como reconoce el autor, «expone una psicopatografía de todos los reyes españoles de la Casa Austria» representa el nacimiento de su concepción de la disciplina, con la introducción de su método y/o modalidad comprensiva, y el comienzo de su ingente obra psichistórica. Si la obra de Erik Erikson sobre Lutero, 1962, hizo época, esta *Historia personal de los Austrias españoles* inició también una nueva época de la Psicohistoria.

En el año 2000, como recuerda en su nuevo libro, me atreví a lanzar dos primeras afirmaciones: 1) la consideración del Dr. Alonso-Fernández como *pionero* de la Psicohistoria en España; y 2) más aún, *generador* de una nueva disciplina.

### **Mararía**

A pesar del rigor de su definición de Psicohistoria —o quizás por esto—, considerada por el autor como «definición esquemática válida y fiable para la estructura de la psicohistoria», su aserto acerca de la concepción de «protagonista de la historia» no abarca sólo a los grandes personajes reales (que aquí no digo regios), sino que ha integrado en la condición de protagonistas, con notable éxito, junto a los cuatro Felipes y a los dos Carlos Austrias y al primer Felipe Borbón, al científico Cajal, al artista Goya, a la monja Teresa de Jesús, y no sólo a éstos personajes reales sino también a grandes personajes de la novela, como Don Quijote o don Juan.

Pero anteriormente había escrito otra de sus 'historias personales', para mí una de las más significativas, relativa a uno de los personajes más señalados de la novela española: *Mararía*, otra obra maestra de nuestra literatura, la original novela del poeta canario, que al modo de Ernesto Sábato hicimos artista en su entorno temporal de los ochenta años, Rafael Arozarena. Como extraordinario puede tildarse el originalísimo tratamiento psichistórico de Alonso-Fernández para el conocimiento de la extraordinaria obra literaria, texto oficial general en el bachillerato canario, de su personaje simbólico y de la circunstancia de la realidad del archipiélago, y específicamente de Lanzarote, de la primera mitad del siglo XX. Su trabajo está recogido en la obra: *Jornadas Mararía. Homenaje a Rafael Arozarena*. [Lo entrego a la Academia y de nuevo al autor].

En su bellísima construcción psichistórica «Una lectura psicopatológica de la novela *Mararía*» se cumple la ampliación del concepto de la Psicohistoria, ya que, como escribe el autor, aunque el objeto de ésta «lo acapara la figura histórica, no por ello deja de acoger estudios de la mentalidad histórica colectiva o de un personaje de ficción provisto de una vida trabada con armonía» (pág. 5) o bien que puede «extenderse en ocasiones sus objetos por fuera del campo de la realidad histórica para abarcar personajes del mundo del arte o figuras de ficción o literarias» (pág. 14) y más aún «extenderse allende los límites de la Historia para

tomar como objeto de estudio un personaje imaginario siempre que su vida esté suficientemente coordinada y provista de realismo», y continúa «aunque éste sea delirante, tipo don Quijote de la Mancha», como podría haber ampliado el párrafo con esta otra expresión suya «aunque éste sea la sombra aletargada y penetrante de una hermosa mujer a la que se le había asignado el papel de gran bruja: Mararía, que se desplazaba con presteza, despertando el deseo de los hombres y la envidia de las mujeres». Y además, por si fuera poco, el estudio también de la mentalidad colectiva de la población lanzaroteña. Le dejo este texto –suyo– para que, dada su relevancia, no lo olvide en la segura segunda edición de tan fecunda obra.

### **Anthropos**

Corría el año 2002 y sólo había publicado esa ‘primera historia personal’, la de los Austrias españoles. Se trataba del Homenaje que le dedicaría la revista *Anthropos* para la que se me requería un trabajo que se tituló «Francisco Alonso-Fernández, **pionero de la Psicohistoria en España**». No tengo el menor pudor en reconocer mi absoluta ignorancia en el tema y mi incomprensible osadía al aceptar el reto. Y ahora, al encontrarme de nuevo por mor de este requerimiento, la sorpresa de que no estuve demasiado descaminado en el atrevimiento, cuando con la exclusiva luz de aquella primera historia personal escribí, entre otras cuestiones: 1) Nos ofrece una obra nueva en su concepción; 2) Presenta aún más valor la conceptualización de la psicohistoria; y 3) La consideración de naciente disciplina: «Su concepción muy diferente presumiblemente desbancará por mejor elaborada a la anterior». Yo no sabía nada y me atreví a escribir: análisis, crítica y predicción. Hoy sé algo, por él.

El profesor continuó escribiendo obras psichistóricas, entre las que pueden citarse como relevantes: Goya (2004), *Don Quijote y su laberinto vital* (2005); Felipe V (2006); y Teresa de Jesús (2013).

### **Felipe V, primer Borbón**

Por mi parte, he utilizado reiteradamente la que presentó en esta Academia en 2006: «**Desventuras biográficas de Felipe V, primer Borbón español**». Hoy podríamos recordar al «Rey Héroe, el salvador de

la unidad nacional española» ante el marasmo en el que nos encontramos y la perspectiva que se avecina ante la ocasión del 11 de septiembre de 2014. Este texto lo he referido en diversos momentos, y en concreto en distintas Academias, por la luz que aporta la consideración posterior del «Rey Fantasma» para la intelección del progreso del Cádiz del siglo XVIII y del final de los señoríos, 1729, de El Puerto de Santa María y de la Isla de León (actual San Fernando), y por la especial consideración que otorgarán por su causa a la Regia Sociedad de Medicina y demás Ciencias de Sevilla, tras la estancia en esta ciudad de los Reyes, para el alumbramiento del extenso conjunto de instituciones académicas independientemente de la denominación adquirida: la Real Academia Matritense, el Real Colegio de Boticarios, el Real Colegio de Cirujanos y la Sociedad Médica Nuestra Señora de la Esperanza. En este recuerdo de Felipe V, sólo nos falta, y me atrevo a ello, pedir al psichistoriador que concluya hasta el presente la ‘historia personal’ de los borbones. La contribución de Alonso-Fernández se precisa para una mejor comprensión de nuestra historia más reciente.

## El Legado

Una, entre otras, «Historia personal abreviada de Santiago Ramón y Cajal» escribió para integrarse en la obra *El legado filosófico español e hispanoamericano del siglo XX*, en el capítulo que formalmente tuve el honor de coordinar «Cajal, Torres Quevedo y Menéndez Pelayo» y en el que participaría también nuestro compañero Fernando Reinoso.

La *metodología comprensiva* de nuestro ilustre psiquiatra enriquece y ennoblece a la disciplina Psichistoria, que no es sólo psicobiografía, ni tampoco descriptiva ni psicoanalítica. La modalidad comprensiva, «el empleo del **método de la comprensión** psíquica o personal en el estudio del personaje histórico», «se caracteriza por el establecimiento de conexiones de sentido» [conceptos, experiencias, acciones] entre «las sucesivas etapas evolutivas del individuo». Así: «El conjunto hilvanado de conexiones de sentido constituye la historia personal del personaje». En la gestación de su método han participado tres *matrices* del comprender: la *antropológico-filosófica*, la *fenomenológica* y la *pragmática*.

Mucho quisiera hablar de los conceptos de espacialidad y de temporalidad del profesor Alonso-Fernández, fundamentales en las construcciones de sus historias personales, pero en esta ocasión no ha lugar,

siendo así que constituyen pilares sin los cuales no se sustentan sus respectivos edificios. En concreto, la importancia de la organización temporal que rige la existencia humana, en relación con las referencias críticas a Agustín de Hipona y a Martin Heidegger.

Tras su extensa producción en psicohistoria faltaba esta obra, este **Manual** que hoy nos ofrece, del que puede proclamarse su necesidad. En él y con él:

1. Ha elaborado una **concepción** de nueva disciplina.
2. Lo ha hecho con generosidad integrando en ella todo lo anterior válido. Así, de pionero ha pasado a **compilador, no de textos**, sí de **las concepciones subyacentes**, asumiendo y adquiriendo la condición de **constructor de la historia** de la Psicohistoria.
3. Y tras la nueva concepción y la tarea de compilador y constructor de la historia, formalmente se constituye en **creador** de una disciplina híbrida, que no unión ni intersección en los sentidos de la teoría de conjuntos: define, caracteriza, estructura e integra lo preexistente originando bajo la luz del «significado de las ideas, los sentimientos y los actos del personaje» colocado en su mundo, en su contexto histórico espacio-temporal, y abriendo los nuevos horizontes del área concebida «unitaria, si bien híbrida» mediante la conexión de la Historia con las ciencias psíquicas.
4. La extensión de su **singular obra en Psicohistoria** con ejemplos exquisitos. Sus libros son de interés relevante para los historiadores, tanto ortodoxos como heterodoxos, para los lectores, independientemente de sus criterios; siempre son sugestivas, sugerentes y complementarias de lo existente: son originales.
5. **En resumen, este Manual constituye una pequeña obra maestra**, imprescindible, singular y madura, refrendada por un extenso muestrario de aplicaciones en una extensa bibliografía. Además, por si fuera poco, es de fácil y amena lectura.

Querido Dr. Francisco Alonso-Fernández: mi admiración por tu condición de pensador crítico y original, mi gratitud por incorporarme a tu obra y mi enhorabuena por ella, en la esperanza de que coseches nuevos fecundos éxitos.

Muchas gracias.

## INTERVENCIÓN DEL EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina.  
Exmos. Sres. y Sras Académicos. Compañeros. Amigos  
Sras y Sres.

Participar en la presentación de un libro, cuyo autor es el profesor Francisco Alonso Fernández es un honor. En el autor se conjugan las circunstancias de ser un gran maestro y un ejemplo a imitar como persona, como científico, como escritor e intérprete de ideas y hechos de grandes personajes de la historia. Asturiano de origen, sevillano de honor y madrileño de adopción. Alguien lo definió «**COMO EL PSIQUIATRA EN LA CLINICA, EN LA SOCIEDAD Y EN LA CULTURA**».

Su aportación a la pscohistoria comienza mucho antes de que esta ciencia tuviera reconocimiento académico. Me atrevería a indicar que comenzó con un estudio sobre Kafka al que siguieron interesantes aportaciones sobre reyes, músicos, escritores, científicos y santos, completados con estudios sobre personajes de ficción que parecen realidad como el Quijote y La picara Justina.

No es extraño pues que culmine, de momento, su aportación a la pscohistoria con el **MANUAL**, que presentamos hoy, en una magnífica edición tanto en la impresión como la iconografía de la editorial «La hoja del Monte».

Divide el manual en cuatro grandes capítulos:»Concepto de la Pscohistoria y su Sistemática»,»La pscohistoria descriptiva», «La pscohistoria psicoanalítica» y «La Pscohistoria comprensiva».

Se identifica como propulsor de la pscohistoria y nunca como glosador, revisor o copilador de textos de otros autores. Aunque rico en nutridas referencias y citas bibliográficas, el texto refleja la propia concepción que sobre esta ciencia tiene el autor, y hace una llamada al subtítulo de la obra «Historia personal de los protagonistas de la historia», es decir a la historia de una vida humana inscrita en la realidad histórica, pretendiendo dar respuesta a dos interrogantes:

¿Cómo fue realmente el personaje?

¿Por qué fue como fue?

La identificación de conexiones entre vivencias y tramos biográficos del personaje histórico, ha pasado de ser un método monovalente a un método abierto a las dos vías básicas de los estudios de pscohistoria: La descripción psicobiografica y el psicoanálisis aplicado, e incluso en algunos momentos puede imponerse el sistema existencialista de Heidegger:

el Dasein con sus tres mundos Eigenwelt, el Mitwelt ( mundo compartido) y el Umwelt ( mundo de las circunstancias y utensilios) defendiendo que se abandone la investigación psichistoria como dilema y se sustituya por la conjunción del acontecimiento con su personaje.

Define la psichistoria, como una ciencia moderna hibrida entre la Historia y las ciencias psíquicas (psicología, psicoanálisis, psicopatología y psiquiatría), interdisciplinar e independiente. Comenta el método de estudio y las fuentes de esta nueva y moderna ciencia, asentadas en testimonios directos e indirectos del biografiado, así como en documentos con rigor y precisión en el contexto histórico del tiempo del personaje. Distingue tres variantes de la psichistoria: la psicobiografía o psichistoria descriptiva, el psicoanálisis histórico o psichistoria interpretativa y la historia personal o psichistoria comprensiva.

Incrusta esta ciencia en el conocimiento del ser humano como protagonista de su época.

Rechaza que el fundador de la Psichistoria fuera Freud ya que en su libro sobre Leonardo da Vinci excluía la psicobiografía y la comprensión fenomenológica del personaje. Esta tendencia en opinión del autor produjo que grandes historiadores se convirtieran en «Psicoanalistas sin diván»

Discrepa de aquellos que pretendían incluir en la psichistoria la novela histórica o la historia novelada, entre los que su principal representante fue Isaac Asimov que incorporó a la psichistoria la narración de fantasías y ensueños desde la imaginación libre, activada con la ciencia ficción.

Critica los trabajos de Ardila que define la psichistoria como «el uso de la psicología en la interpretación de la historia»

Contrasta las ideas de Szaluta y analiza las limitaciones de esta nueva disciplina basadas en la renuncia a ciertas estimaciones evaluadoras del personaje estudiado, en el sentido moral, social o político, tratando de verlo siempre con imparcialidad, si bien es cierto que permite analizar con profundidad al gobernante y evaluarlo con mayor ponderación, exactitud y justicia.

Un apartado muy interesante es en el que se describen las relaciones de la Psichistoria con la Historia. La historia y la psichistoria comparten el mismo objetivo; no permitir que la verdad histórica se contamine con el pensamiento mítico (en la superhistoria) o con ideas colaterales (en la transhistoria), sino atenerse a la realidad de los hechos (en la Historia) o a la realidad del personaje (en la psichistoria).

Afirma que el escribir psico-historia intercalando un guion entre ambas ciencias maternas, supone falsear el concepto de psichistoria, al presentarla como una ciencia dual, cuando en realidad es una ciencia

unitaria, si bien híbrida; empírica aunque inexacta; dotada de un pluralismo metodológico y enriquecida con un sector de arte.

Pone fin a esta parte, que en mi opinión es la disección mas completa y certera de la Psicohistoria, concluyendo que una aportación importante al desarrollo de la biografía ha sido la «autopsia psiquiátrica».

La segunda parte PSICOHISTORIA DESCRIPTIVA. Indica que la obra propia de la psicohistoria descriptiva es la psicobiografía. Es decir la descripción de sus propias experiencias psíquicas, entre las que toman especial interés las llamadas vivencias (Erlebnis). Define la vivencia como una experiencia psíquica dotada de un encendido especial incombustible.

A través del psicoanálisis se produce una modernización de la psicohistoria junto al género psicobiográfico, consiguiendo llamar la atención de los pscohistoriadores, aunque mas tarde pierden su interés pscohistorico al contaminarse con los productos de la imaginación, tomando forma de biografía novelada cuyo principal representante fue Stefan Zweig y en España el autor con especial significado en este sentido fue Gregorio Marañón que afirmaba que la biografía de un hombre pretérito es una historia clínica liberada del secreto profesional por el tiempo. En este manual podemos encontrar análisis detallados de las diferentes biopatologías y biografías dentro de lo que hoy llamamos psicohistoria. En donde distingue el autor algunas formas básicas de seducción.

En cuanto a la Psicopatografía recuerda una de sus obras y considera que este género literario esta reservado a los médicos especialmente a los psiquiatras.

Este manual, en mi opinión, pretende mostrar la influencia que sobre el curso de la historia puede llegar a tener la personalidad de unos significados personajes públicos o históricos y, en efecto, se consigue genéricamente, con el engranaje entre el psiquismo (humano) y las configuraciones socio-culturales de la historia.

Su lectura permitirá ciertamente distinguir un determinado enfoque psico-histórico, distante y crítico de las alternativas pscohistóricas más comunes. Intentando poner en práctica una especie de historia cultural de la génesis y configuración de la figura (antropológica específica) del psiquismo humano, y de sus formas de «psicología mundana».

Pequeño manual de gran contenido y fácil manejo en el que podemos recordar historia, y psicología, y aprender pscohistoria a través de personajes que marcaron ciclos y épocas de la historia de la humanidad.

## INTERVENCIÓN

### **Prof. López-Ibor**

Sr. Presidente

Quiero ante todo felicitar a los Sres. Académicos los Excmos. Sres. D. Joaquín Poch Broto, Francisco González de Posada y Vicente Calatayud Maldonado por la excelente y muy interesante presentación de la obra más reciente de nuestro compañero el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández «Manual de Psicohistoria. Historia personal de los protagonistas de la Historia», y de una manera muy especial a este último porque ha sabido combinar saberes muy diferentes, clínicos, históricos y fenomenológicos. En mi opinión, el progreso de la investigación necesita cada vez más integrar métodos y hallazgos de disciplinas diferentes muchas de ellas encorsetadas por un rigor metodológico que puede llegar a ser en sí mismo limitante.

Por otra parte la descripción de la obra ha despertado en mí mucho interés por leerla ya que está escrita desde una perspectiva muy amplia y yo hasta ahora había tenido una visión más reducida de la psicohistoria.

La psicohistoria como tal nace con la obra de Erik Erikson «El Joven Lutero», publicada en 1958. Se trata en cierta manera la culminación de la labor científica de su autor, uno de los representantes de la llamada psicología del yo, una rama del psicoanálisis extraordinariamente importante, en cierta manera más que muchas de las aportaciones del mismo Freud. Erikson dedicó la mayor parte de sus esfuerzos a describir las etapas del desarrollo de la personalidad, desde la primera infancia a la tercera edad, y a la adquisición de la propia identidad. La quinta etapa del desarrollo que va desde los 13 hasta los 21 años aproximadamente es precisamente la de la búsqueda de identidad vs. difusión de identidad y está caracterizada por la búsqueda de identidad y una crisis de la misma, que reavivará los conflictos en cada una de las etapas anteriores. La psicohistoria, término este utilizado por Ericson por vez primera trata de describir como en ocasiones los conflictos de un adolescente son los mismos que los de la sociedad a la que pertenece y como el esfuerzo a resolver sus conflictos lleva a la resolución de los conflictos de la propia sociedad. Esta es la tesis de «El joven Lutero» adolescente atormentado por un falta de identidad que era la misma que afectaba a la Alemania de su época y por eso es la persona que caracteriza a la Alemania moderna, de raíces luteranas por supuesto. Lo mismo se ha escrito de Ghandi, que

en su etapa de joven abogado en Sudáfrica no podía considerarse a sí mismo ni blanco ni negro sino «coloured» en una crisis que en definitiva llevó al nacimiento de la identidad colectiva de la India moderna y a su emancipación del Imperio Británico.

El ampliar la noción de psicohistoria tiene una ventaja adicional que es la de considerar los casos en los que la solución de las crisis de identidad de personajes históricos tiene efectos negativos. Un caso prototípico es el del emperador Tiberio del que Marañón, antes del nacimiento de la psicohistoria se ocupó magistralmente en su obra sobre el resentimiento publicada en 1939. Yo me ocupé de ella en una semana Marañón (López-Ibor Aliño, J.J. El Tiberio de Marañón 66 años después. *Ars Medica. Revista de Humanidades* 2006. 1: 72-83). Tanto alteró negativamente la convivencia de la ciudad de Roma el resentimiento que todavía se conserva en castellano la expresión de «se armó un Tiberio» para explicar conflictos sociales de gran magnitud.

En resumen, el concepto ampliado que nos ofrece nuestro compañero Alonso Fernández de la psicohistoria merece ser considerado con interés porque abre nuevas perspectivas en el estudio de la biografía de grandes personajes y de su mutua relación con los tiempos históricos en los que vivieron.

**ARQUITECTURA E INGENERÍA SANITARIAS  
FRENTE A LA LEGIONELA**

***SANITARY ARCHITECTURE AND ENGINEERING IN  
FRONT OF THE LEGIONELA***

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

Académico de Número

**Resumen**

Tras una somera descripción y caracterización de la bacteria legionela y del género *Legionella*, y recuerdo del origen histórico de la legionelosis, se actualiza el conocimiento formal que de esta grave enfermedad epidemiológica se tiene en esta Real Academia a la luz de los trabajos anteriormente presentados en ella, y se centra la atención en el problema de la prevención y el control de la misma, temas que ocupan una atención prioritaria en la legislación y al que se enfrentan la arquitectura e ingeniería sanitarias.

**Abstract**

After a summary description and characterization of the legionela bacterium and of the *Legionella* genus, and remembering the historical origin of legionelosis, the formal knowledge that we have of this serious epidemiological disease at this Royal Academy is brought up to date in the light of the works previously presented here, and attention is focused on the problem of prevention and control of the same, subjects which occupy priority status in the legislation and which are faced by health-oriented architecture and engineering.

**INTRODUCCIÓN**

Una fugaz visita a la República de Ecuador, para conferenciar en las universidades UISEK Internacional (Quito) y Casa Grande (Guayaquil) por invitación especial del eminente Rector Rodolfo Ceprián, me facilitó el encuentro y la amistad con un selecto grupo de profesores, y en con-

creto con el Doctor en Biología Enrique Gea Izquierdo, quien otorgándome el honor de ofrecerme que prologara su reciente libro *Protección frente a agentes biológicos* consideró el gesto, desde una amistosa convicción, como solicitud de un favor. A la luz del inolvidable recuerdo de la estancia concreta en las líneas ecuatorial y meridional andina quiteña del virreinato peruano, celebrando el tricentenario del nacimiento de Jorge Juan, en lugares de su alumbramiento como científico en compañía del autor, asumí gustosamente la tarea con la que me honró. La ocasión ha servido de estímulo para la elección del presente tema, de suma importancia para la salud pública, y se incorpora dicho libro a la biblioteca de esta Real Academia tras esta comunicación.

La aceptación del compromiso tuvo lugar tras la audición y el estudio de las conferencias inaugurales de los cursos académicos 2014 de las Reales Academias de Medicina (Dr. Suárez) y de Farmacia (Dr. Martínez) relativas respectivamente a respuesta sanitaria con seguimiento, control y erradicación de epidemias y parasitismo: origen e interés biológico.

## **1. LA LEGIONELOSIS: EXTENSA COBERTURA MEDIÁTICA Y ALARMA SOCIAL. A MODO DE «NOTICIAS»**

Desde su ‘extraña’ aparición en 1976 hasta el presente la legionelosis ha sido objeto de una extensa cobertura mediática y ha alcanzado altos niveles de alarma social. A modo de noticias, seleccionadas en síntesis extremas, pueden recordarse algunos momentos singulares.

### **1.1. Noticias históricas**

1976, julio, Convención de la Legión Americana en Filadelfia, hotel, ‘misteriosa enfermedad’ (unos 300 contagiados de neumonía atípica y 34 fallecimientos).

1977, 18 de enero, tras unos primeros estudios epidemiológicos y microbiológicos, se descubre —se aísla— como ‘agente causal’ una bacteria previamente desconocida que más adelante recibiría el nombre de legionella.

1977, 1 diciembre, se describe primariamente la epidemia y la bacteria en un trabajo colectivo epidemiológico y microbiológico en *New*

*England Journal of Medicine*, artículo que se constituye en referencia clásica y básica.

### **1.2. Noticia relevante en España (con implicaciones turísticas y urgencias políticas)**

2001, julio, Murcia, «la mayor epidemia publicada», con unos 600 afectados y 5 fallecimientos.

### **1.3. Noticias recientes en España. Problema de actualidad persistente**

2009, brote de legionela registrado en septiembre en el Hotel Macarena de Sevilla y que causó cuatro muertos. El tema adquiere otra dimensión, el juez, en 2012, ve indicios de delito; ocho imputados.

2010. Legionella ataca en Madrid. Brote de legionelosis incontrolado. Después de casi 2 meses desde el inicio no sabemos si se ha terminado.

2010. Agosto. Alcoy ha tenido su decimosexto brote de Legionella, que se saldó con 16 afectados. Lo que marca diferencia con brotes anteriores es que, por primera vez, la Conselleria de Sanidad atribuía su origen a unos lavacoches.

2011-12-13 Noticias persistentes de brotes en Alcoy.

2012. Madrid y Móstoles, con víctimas mortales.

2013. Se repite el positivo de legionela en la torre de refrigeración de la Diputación Provincial de Cuenca.

2014. Se anuncian y realizan numerosas inspecciones de instalaciones, se organizan cursos especiales.

## **2. TRATAMIENTO EXPLÍCITO EN ESTA REAL ACADEMIA**

En esta institución se ha tratado explícitamente el tema de la legionelosis en dos ocasiones: primera, en 1978, fecha que puede considerarse excepcionalmente muy temprana, sólo a los dos meses de la publicación internacional de los primeros estudios sobre la epidemia de los legionarios americanos en Filadelfia; y segunda, en 2005, con el trasfondo de la epidemia de Murcia de 2001, es decir, unos cuatro años después de ésta.

### **2.1. «La enfermedad de los Legionarios o neumonía epidémica» de José Bravo Oliva (14 de febrero de 1978)**

A modo de notas-marco de este interesante trabajo pueden señalarse las siguientes: 1) En lo que respecta al agente causal, no se cita a *legionella* sino a una «bacteria con toda seguridad pero aún no encasillada»; 2) Análogamente aún no se habla de *legionelosis* sino de «rara enfermedad de Filadelfia»; y 3) se describen extensamente los procesos epidemiológicos y microbiológicos seguidos hasta el aislamiento de la bacteria.

Y como conclusiones, relevantes para época tan temprana, podrían haberse establecido como tales —que se formulan aquí a la luz del texto citado, aunque no estén así en éste— las siguientes: 1) El mecanismo de transmisión es por vía aerógena; 2) El germen debe estar ampliamente distribuido en la naturaleza (consideración entonces más bien ‘profética’); 3) Presentación de concentraciones en verano por la acción de un vector desconocido; 4) Constante ausencia de contagio; y 5) Detección necrótica en macrófagos humanos alveolares.

Finalmente, y recalco gustosamente, manifiesta con satisfacción, que la investigación ha constituido «otra epopeya de la ciencia médica».

Veintisiete años después, en 2005, se trataría de nuevo este tema.

### **2.2. «El viaje de *Legionella pneumophila* desde la ameba hasta el macrófago. Reflexiones sobre la mayor epidemia de la enfermedad del legionario» de Miguel Segovia (2005)**

La comunicación, a modo de reflexiones al hilo de la epidemia de Murcia (2001), presenta unas interesantes ideas de naturaleza ecológica: 1) Legionela sobrevive y crece dentro de amebas; 2) Las amebas constituyen un reservorio; y 3) Las ‘amebas de vida libre’ desempeñan un papel importante en la selección de caracteres virulentos y en la adaptación para sobrevivir en el interior de los macrófagos humanos.

Por otra parte, precisa que los brotes se asocian: a) Torres de refrigeración de los sistemas de aire acondicionado situadas en azoteas de grandes edificaciones; y 2) En el ámbito hospitalario: contaminación de respiradores.

Y explicita para la legionelosis la consideración de enfermedad emergente.

### 3. EL PROBLEMA: CAUSA, EFECTO, RESPUESTAS

La consideración de la legionelosis como problema de salud pública invita a continuas reflexiones.

La causa *última* (o primaria, o *material*, según la perspectiva filosófica que se emplee), sin duda alguna, es la existencia de la bacteria *legionella*, que, como se ha indicado, está ampliamente distribuida por la naturaleza, supuestamente desde tiempo inmemorial. Existe y abundantemente pero en muy pequeñas concentraciones.

Como causa *actual*, dada la existencia de la bacteria, puede considerarse el progreso —eso que denominamos desarrollo— de la humanidad, por lo que la enfermedad se presenta como característica del ‘primer mundo’ o propia de los países desarrollados. Y en éstos como principal causa *mediata* los diferentes tipos de macro-edificaciones como hoteles, hospitales, balnearios y centros de rehabilitación con sus macro-instalaciones prioritariamente de sistemas de agua sanitaria y de torres de refrigeración de los sistemas de aire acondicionado.

En consecuencia, y en síntesis, el transporte de la legionela desde su hábitat natural hasta la ciudad y la distribución por la red en ésta es ‘culpa’ de la ingeniería, el proyecto de las edificaciones causantes es ‘culpa’ de la arquitectura, los dispositivos —proyecto, funcionamiento y mantenimiento— son ‘culpa’ de nuevo de la ingeniería. Por tanto, la causa *formal*, la ‘culpa’ de la existencia de la legionelosis corresponde a la arquitectura e ingeniería.

El efecto de las inadecuadas actuaciones técnicas de arquitectos e ingenieros es la propagación, proliferación y aumento de la virulencia de la bacteria, y, como consecuencia, de la posible aparición de la enfermedad, la legionelosis, como brote aislado o como epidemia.

La solución del problema corresponde precisamente a la arquitectura e ingeniería ‘sanitarias’, más bien a que toda arquitectura y toda ingeniería sean ‘sanitarias’, de modo que se controlen —mejor anulen— las causas del problema.

Si se presenta la enfermedad la solución concreta de los afectados corresponde a la Medicina: microbiología, epidemiología, biomedicina, farmacología, terapia, etc.

## 4. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y ECOLÓGICAS NATURALES DE LA LEGIONELA

### 4.1. Características biológicas

La *legionela* es una bacteria microbiológicamente gramnegativa.

Su morfología se caracteriza: a) por su forma de bacilo pleomórfico; b) de dimensiones entre 0,3-0,9  $\mu\text{m}$  de diámetro y 2-20  $\mu\text{m}$  de largo; c) carecer de cápsula y de esporas; y d) por ser móviles con flagelo polar.

En cuanto a su fisiología puede caracterizarse como: a) microorganismo aerobio; b) de difícil crecimiento en laboratorio; c) exigente de nutrientes; y d) necesitado de medios especiales con tampones y sustancias detoxificadoras.

El género *Legionella* engloba unas 50 especies.

La especie *legionella pneumophila* destaca por ser la causante prioritaria de la legionelosis.

### 4.2. Hábitat natural

Con carácter general puede decirse que el hábitat es todo medio acuático, desde arroyos de montaña a aguas termales, aunque se presenta con escasa concentración y poca virulencia. De manera más concreta puede afirmarse: 1) Su medio de vida lo constituyen preferentemente aguas estancadas, siendo aptas para ellas un amplio rango de temperaturas, 20 a 45°C; 2) Su crecimiento —desarrollo, proliferación y colonización— se ve favorecido por la presencia de materia orgánica —suciedad—; y 3) Requiere presencia de oxígeno. (Estas características se presentan con frecuencia en los sistemas de aguas de los grandes edificios).

## 5. HÁBITAT ARTIFICIAL

La pregunta capital es: ¿cómo llegan las legionelas a la ciudad?, ¿a las instalaciones de las grandes edificaciones? La respuesta es muy clara: sólo puede ser a través de la red de captación y distribución de agua potable (cuestión de Ingeniería), pero debe afirmarse que lo hacen con escasa concentración del microorganismo.

Se plantea una segunda pregunta de relevancia: ¿cómo un microorganismo de difícil crecimiento en laboratorio puede resistir los procesos de tratamiento de la red de agua potable? (cuestión de Ingeniería sanitaria).

Y aún más, una tercera. En tanques y depósitos de las grandes edificaciones (cuestión de Arquitectura e Ingeniería) proliferan las legionelas e incrementan su virulencia. Así nace una nueva pregunta: ¿Cómo es posible una larga vida, su multiplicación y el incremento de virulencia en estas instalaciones sometidas a grandes variaciones de temperatura, y en un ambiente tan hostil debido a los tratamientos biocidas utilizados reglamentariamente? (cuestión de Arquitectura e Ingeniería sanitarias).

Hay una respuesta común a las diferentes preguntas, a los tres 'cómos': es debido a la acción simbiótica con otros microorganismos acuáticos: amebas, que utilizan como 'mecanismo de supervivencia', de modo que se establece el siguiente proceso:

- 1) Las legionelas son fagocitadas por amebas (sin fusión fagosomalisosoma).
- 2) Se multiplican de manera intracelular en el protozoo, donde incrementan su virulencia y su capacidad de supervivencia en ambiente hostil (mayor resistencia ante la presión osmótica, los biocidas y los antibióticos).
- 3) Tras ruptura del protozoo, las legionelas son fagocitadas por otras amebas (proceso reiterativo).

Y análogamente sucede en casos de infección en macrófagos humanos.

## 6. PATOGENIA

Las legionelas entran normalmente al tracto respiratorio por **inhala-**  
**ción de aerosoles** contaminados.

Pueden producir **dos cuadros clínicos** diferentes:

- a) **Legionelosis:** neumonía.
- b) **Fiebre de Pontiac:** cuadro pseudogripal no neumónico.

Son patógenos respiratorios, que al alcanzar los alvéolos:

- 1) Son **fagocitados por los macrófagos** alveolares, donde muestran su **capacidad de supervivencia** (o son destruidos según el estado inmunológico del paciente y de la virulencia —manifestación fenotípica que presenta múltiples factores— de la bacteria).
- 2) Se multiplican en los alveolos.
- 3) Rompen el macrófago y libres penetran en otras células fagocíticas, en proceso idéntico al de las amebas.

Pueden señalarse, a modo de notas complementarias pero relevantes, las siguientes: a) no producen contagio; y b) no se conocen reservorios animales.

## 7. FUENTES DE INFECCIÓN

En la línea que se ha establecido, afirmando que los problemas prioritarios —las causas o las ‘culpas’— pertenecen a los ámbitos de la ingeniería y de la arquitectura, pueden considerarse como fuentes de infección —especie de catálogo fundamental— las siguientes:

1. Los sistemas de agua sanitaria (caliente y fría) de los grandes edificios.
2. Las torres de refrigeración de los grandes edificios.
3. Los condensadores evaporativos.
4. Los enfriadores evaporativos.
5. Los nebulizadores.
6. Las aguas termales.
7. Las fuentes ornamentales.
8. Los humidificadores.
9. Las piscinas de cruceros.
10. El riego por aspersión en medio urbano.
11. Duchas.
12. Equipos de terapia respiratoria.

Pueden considerarse propiamente poco relevantes los sistemas de aire acondicionado en sí mismos.

## 8. EL PROCESO DE CONTAMINACIÓN Y TRASMISIÓN: FASES

El proceso general que conduce a la legionela desde su hábitat natural hasta los alveolos pulmonares puede describirse mediante las siguientes fases.

1. **Existencia** de legionela en ambiente natural.
2. Vía de **entrada** por la red hacia la instalación (aporte de agua natural contaminada –en muy pequeña cantidad-). Utilización de amebas simbióticamente.
3. Multiplicación o **proliferación** (por temperatura de agua, estancamiento, presencia de contaminantes –suciedad, corrosión, ...-).
4. **Dispersión** en el aire en forma de **aerosol** (gotas finísimas [suspensión] < 5  $\mu\text{m}$ ).
5. **Trasmisión al hombre**: Inhalación de aerosoles con n° elevado de bacterias (suficiente cantidad de legionela) que penetran en los pulmones y pueden causar la enfermedad.

## 9. PREVENCIÓN Y CONTROL

A la luz de las fases descritas en el párrafo anterior, la prevención y el control, tareas propias de la arquitectura e ingenierías sanitarias, deben orientarse

1. Eliminación total de la legionela en las tomas de agua para abastecimiento de poblaciones.
2. Impedir la entrada de la legionela en las instalaciones de los grandes edificios.
3. Evitar la multiplicación mediante: a) Eliminación de zonas sucias, deposiciones y corrosiones en conductos; y b) Control de temperatura para evitar supervivencia y multiplicación.
4. Suprimir los dispositivos de dispersión.
5. Producida la infección, la tarea corresponde a la Medicina: curar.

La solución, en términos generales, corresponde al diseño de los edificios, de las obras singulares (por ejemplo: fuentes, piscinas de cruceros) y de las instalaciones, así como del control y mantenimiento de las instalaciones.

## 10. LEGISLACIÓN

La garantía para la prevención y protección frente a agentes biológicos en general, y frente a la legionela en particular, y consecuentemente para el control de edificaciones, instalaciones y dispositivos exige una clara, precisa y eficaz legislación.

Puede decirse (GEA, 2013) que la legislación existente es prolija, continua y permanentemente reformada y reforzada. Como documentos primordiales de la extensa legislación, y por lo que se refiere a la española nacional, pueden considerarse como más relevantes los siguientes.

1. Constitución española, 1978.
2. Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales, general no específica.
3. Real Decreto 664/1997, donde se cita a la *legionella pneumophila* como «agente biológico del grupo 2».
4. Recomendaciones para la Prevención y Control de la legionelosis, 1998.
5. Real Decreto 909/2001, cuya promulgación el 27 de julio puede considerarse consecuencia inmediata de la epidemia de Murcia, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis (BOE nº 180 de 28 de julio de 2001)<sup>1</sup>. Primera norma de ámbito estatal específica para la prevención de la legionelosis.
6. Real Decreto 865/2003, de 4 de julio por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. (BOE nº 171 de 18 de julio de 2003).
7. «Guía técnica para la Prevención y Control de la Legionelosis en Instalaciones», consecuente del Decreto 865/2003.
8. Real Decreto 314/2006 por el que se aprueba el 'Código Técnico de la Edificación' (CTE), 2006, Ministerio de la Vivienda.
9. Real Decreto 830/2010, de 25 de junio, por el que se establece la normativa reguladora de la capacitación para realizar tratamientos con biocidas [BOE núm. 170 del 14.07.2010].

---

<sup>1</sup> Las fechas manifiestan, una vez más, que ha de ocurrir una gran desgracia, una catástrofe, para que tenga lugar una respuesta política acorde.

## 11. A MODO DE RESUMEN O DE CONCLUSIONES

1. La causa (o «culpa») y las respuestas (principales) están en la Ingeniería y en la Arquitectura. El conocimiento es suficiente.
2. Existe (en el mundo desarrollado) una adecuada Legislación para la Prevención, Control y Protección de la legionelosis con exigencias precisas sobre la 'sanitariedad' de la Ingeniería y la Arquitectura: diseño, uso, conservación y control.
3. Parece que, como enfermedad emergente, con un desarrollo creciente y disperso por todo el mundo mediante el turismo (hoteles, cruceros, hospitales) seguirán apareciendo brotes epidémicos, bien como enfermedades nosocomiales bien como epidemias comunitarias.
4. En la actualidad no debe cursar con complicaciones graves (salvo factores de riesgo y comorbilidades), dados los nuevos métodos diagnósticos y la eficacia terapéutica de nuevos antimicrobianos.
5. Pero ... seguirá presentando interés mediático, con alarma social y psicosis colectivas, que debe mitigarse.

Finalmente, con referencia a escritos de compañeros actuales<sup>2</sup> (SEGOVIA 2005), considero de interés destacar algunas de sus ideas.

De Domínguez Carmona: «Es muy posible que la mayoría de los que estemos aquí tengamos nuestra legionella con la que estamos perfectamente conviviendo».

De Del Rey Calero: «el contagio entre humanos no existe». Así que nos llevaremos cada uno las nuestras, con las que vinimos.

Y, eso sí, aunque parezca broma se dice en serio, no proclamemos ni que las tenemos, ni mucho menos que existen en nuestros hoteles, hospitales, balnearios y fuentes públicas, porque vivimos en medida importante del turismo, y ya se ha indicado la fuerte alarma social generada por el exceso de interés mediático. Dejé escrito Campos Muñoz, referido a una ocasión anterior citada: «todos los *touropedores* de Europa empezaron a eliminar todas las reservas en las zonas de la costa», aunque leamos de nueva manera su expresión: «El tiempo científico es diferente del tiempo político».

---

<sup>2</sup> Tengo tendencia a citar autores españoles, aspecto que considero poco generalizado en España.

Y por último, como manifestación de tranquilidad, con carácter generalizable, los problemas jurídicos consecuencia de la legionelosis recaerían, como parece obvio en el contexto de esta comunicación, bien en las direcciones de hoteles y hospitales, bien en los responsables del diseño, control y mantenimiento de las instalaciones: es decir, propiamente en ingenieros y arquitectos, no en profesionales de la salud.

## BIBLIOGRAFÍA

- ALLEN, K. W.; PREMPEH, H.; OSMAN, M. S. (1999): «*Legionella* pneumonia from a novel industrial aerosol». *Commun. Dis. Public. Health*. Dec, 2(4): 294-296.
- ALLI, O. A.; ZINK, S.; VON-LACKUM, N. K.; ABU-KWAIK, Y. (2003): «Comparative assessment of virulence traits in *Legionella* spp». *Microbiology*. Mar; 149 (Pt 3): 631-641.
- BRAVO OLIVA, J. (1978): «Enfermedad de los Legionarios o neumonía epidémica». *Anales RANM*, t. XCV, C. 1º, 195-208.
- BRUNDRETT, G. (2003): «Controlling legionaire's disease». *Indoor and Built Environment*. Feb-Apr; 12 (1-2): 19-23.
- CIRILO, J. D.; FALKOW, S.; TOMPKINS, L. S. (1994): «Growth of *Legionella pneumophila* in *Acanthamoeba castellanii* enhances invasion». *Infect. Immun.* Aug; 62(8): 3254-3261.
- CÓDIGO TÉCNICO DE LA EDIFICACIÓN (2006). Ministerio de la Vivienda.
- CONSTITUCIÓN ESPAÑOLA (1978)
- FIELDS, B. S.; BENSON, R. F.; BESSER, R. E. (2002): «*Legionella* and legionnaires' disease: 25 years of investigation». *Clin. Microbiol. Rev.* 15: 506-26.
- FLIERMANS, C. B.; CHERRY, W. B.; ORRISON, L. H.; SMITH, S. J.; TISON, D. L.; POPE, D. H. (1981): «Ecological distribution of *Legionella pneumophila*». *Appl. Environ. Microbiol.* 41(1):9.
- FRASER, D. W.; TSAY, T. R.; ORENSTEIN, W, et al. (1977): «Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia». *N. Engl. J. Med.* Dec 1; 297: 1189-97.
- GEA IZQUIERDO, E. (2013): Protección frente a agentes biológicos. Universidad Internacional SEK- Ecuador. Quito.
- HORWITZ, M. A.; SILVERSTEIN, S. C. (1980): «Legionnaires' Disease Bacterium (*Legionella pneumophila*) Multiplies Intracellularly in Human Monocytes». *J. Clin. Invest.* Sep; 66: 441-450.
- KASUGA, O.; MISAWA, H.; TAKAGI, K.; TANI, K.; IKEDO, M. (2002): «Studies on efficient methods for detection of *Legionella* species from environmental water by use of its SELECTIVE MEDIA». *Kansenshogaku-Zasshi*. JAN; 76(1): 41-50.
- KELLY, A. A.; DANKO, L. H.; KRALOVIC, S. M.; SIMBARTL, L. A.; ROSELLE, G. A. (2003): «*Legionella* in the veterans healthcare system: report of an eight-year survey». *Epidemiology and Infection*. Oct; 131 (2): 835-839.

- KOHLER, J. R.; MAIWALD, M.; LUCK, P. C.; HELBIG, J. H.; HINGST, V.; SONNTAG, H. G. (1999): «Detecting legionellosis by unselected culture of respiratory tract secretions and developing links to hospital water strains». *J. Hosp. Infect.* Apr; 41(4):301-311.
- LEY 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. BOE nº 269 de 10 de noviembre de 1995.
- LEY 54/2003, de 12 de diciembre, de reforma del marco normativo de la prevención de riesgos laborales. BOE nº 298 de 13 de diciembre.
- MARTÍNEZ FERNÁNDEZ, A. R. (2014): *Parasitismo. Origen e interés biológico*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO (1999): *Recomendaciones para la prevención y control de la legionelosis*.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO (2002): *Campaña para el control y la prevención de la legionelosis*.
- REAL DECRETO 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. BOE nº 21 de 24 de enero de 1996.
- REAL DECRETO 909/2001, de 27 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. BOE nº 180 de 28 de julio de 2001.
- REAL DECRETO 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. BOE nº 45 de 21 de febrero de 2003.
- REAL DECRETO 865/2003, de 4 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. BOE nº 171 de 18 de julio de 2003.
- REAL DECRETO 171/2004, de 30 de enero, por el que se desarrolla el artículo 24 de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales, en materia de coordinación de actividades empresariales. BOE nº 27, de 31 de enero de 2004.
- ROWBOTHAM, T.J. (1980): «Preliminary report on the pathogenicity of *Legionella pneumophila* for freshwater and soil amoebae». *J. Clin. Pathol.* 33:1179-1183.
- SEGOVIA HERNÁNDEZ, M. (2005): «El viaje de *legionella pneumophila* desde la ameba hasta el macrófago. Reflexiones sobre la mayor epidemia de la enfermedad del legionario». *Anales RANM*, t. CXXII, C. 3º, 489-504.
- STEINERT, M.; EMÖDY, L.; AMANN, R.; HACKER, J. (1997): «Resuscitation of viable but nonculturable *Legionella pneumophila* Philadelphia JR32 by *Acanthamoeba castellanii*». *App. Environ. Microbiol.* 63(5):2047.
- SUÁREZ FERNÁNDEZ, G. (2014): *La respuesta sanitaria frente a epidemias producidas por virus. Seguimiento, control y erradicación*. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina.
- VISCA, P.; GOLDONI, P.; LUCK, P. C.; HELBIG, J. H.; CATTANI, L.; GILTRI, G.; BRAMATI, S.; CASTELLANI, M. (1999): «Multiple types of *Legionella pneumophila* serogroup 6 in a hospital heated-water system associated with sporadic infections». *J. Clin. Microbiol.* Jul; 37(7):2189-2196.

## INTERVENCIONES

### **Prof. Rey Calero**

Muchas gracias por sus excelentes comunicaciones , en el tan acertado prólogo que han hecho los tres intervinientes a la presentación del interesante libro de Psicohistoria del Prof Alonso, y ahora en el tema de Arquitectura e Ingeniería sanitaria frente a la Legionella, que ha sabido sintetizar de forma excelente. Estas bacterias que se llaman así desde la infección de 1976 en Filadelfia en una convención de personas que se reunían pertenecientes a la America Legion. Estos microorganismos viven en el agua y su reservorio ambiental son la amebas, producen una parasitación intracelular y su Lipopolisacarido de las OMP (outer membran protein) tiene la capacidad de producir poros en las membranas celulares, a través de las cuales penetran, y un factor es el Mip (potenciador de invasión de macrófagos). Llegan las partículas contaminantes a través de aerosoles de < de 5 micras a los bronquiolos y alveolos y pueden producir una neumonía multifocal necrosante, en pacientes con comorbilidad o defensas bajas inmunitarias. Hay varios serotipos, uno de los más frecuentes es el I correspondiente al de Filadelfia. Así pues las torres de refrigeración de los edificios, Hoteles, Hospitales etc, con sistemas de refrigeración por agua, con nebulización y producción de aerosoles contaminados son el punto de partida donde hay agua y se pueden concentrar amebas. Los brotes de Murcia 2001, Zaragoza, Alcoy, Madrid(2010) etc; son epidemias típicas.

Respeto a los Hospitales hay que tener en cuenta la Infección Nosocomial (IN), el EPINE refiere la Epidemiología de las mismas, la del 2013 es del 7,56%. La Legionella ha sido más frecuente como infección comunitaria. En el Hospital de la Paz, que cumple los 50 años desde su inauguración en el Servicio de Medicina Preventiva realizábamos el control de IN, y por la Gestión de calidad la mejora de la Seguridad y eficiencia. Una de las preocupaciones que afrontábamos era cuando se hacían obras, frecuentes a la llegada de los nuevos Gerentes, sobre todo cuando coincidían con épocas de humedad, pues las partículas de polvo ocasionan aerosoles, que pueden pasar de unos pisos a otros por diseminación vertical (piston effect) por los ascensores, y horizontal (stock effect) a través de los pasillos. Si éstos comunican con la antesala de los quirófanos, al entrar y salir continuamente, se producen corrientes de aire, por lo que había que establecer la consiguiente disciplina. Estas partículas

de polvo podían obturar los filtros EPA de los quirófanos haciéndolos ineficaces, como consecuencia se podían ocasionar infecciones diversas como por *Mucor* y *Aspergillus*, con un periodo de incubación largo, que se manifiestan en pacientes operados, incluso después de dados de alta.

Así pues nos ha ilustrado con una excelente conferencia de un tema de gran trascendencia sanitaria, que hay que abordar de forma multidisciplinaria con grandes repercusiones mediáticas, y de gran interés, le reitero mi felicitación y agradecimiento.

### **Prof. Piédrola Angulo**

Quiero felicitar al Profesor González de Posada por haber traído hoy a esta Academia un tema tan interesante como el de la legionelosis, varias veces ya tratado en esta Corporación. Y es que este proceso infeccioso tiene una serie de condicionantes que le hacen diferente a otros cuadros de aparición epidémica en las colectividades.

En primer lugar una peculiaridad microbiológica. Hace años que pudimos aislar *Legionella pneumophila* en lugares húmedos de nuestro hospital, al igual que en el Hospital Clínico de Sevilla, y sin embargo no hubo ningún caso de neumonía atípica entre los pacientes. La presencia de esta bacteria, difícil de teñir y cultivar, en las torres de refrigeración o los humidificadores no conlleva la aparición en todos los casos de brotes epidémicos. Factores, puede que genéticos de la bacteria, puede que las amebas o cambios de temperatura, o desconocidos en la mayoría de los casos, sean los causantes de las epidemias.

En segundo lugar, hay un componente periodístico que produce alarmas inmediatas en la población, cuando hay otros microorganismos mucho más frecuentes y letales causantes de mayor morbilidad y mortalidad que la *Legionella*.

Y por último hemos vivido incluso implicaciones políticas del tema, como cuando recientemente se achacó a un Ayuntamiento la presencia de *Legionella* en la fuente principal de la ciudad, haciendo culpable al Alcalde de la presencia de la bacteria como un peligro para los ciudadanos.

Sí quisiera añadir que, para nosotros, la causa de la legionelosis es la bacteria, y no las torres y humidificadores. Si bien la presencia de la misma no indica siempre la causa del enfermar, el tratamiento con macrólidos cura a los enfermos. Es por ello, que distinguimos entre la causa de la enfermedad, que es la bacteria, y el culpable de la misma, que son

los factores de humedad y temperatura que condicionan totalmente la aparición de los brotes epidémicos, que sólo se evitarán actuando contra éstos, mediante la limpieza y mantenimiento adecuados.

### **Prof. Rodríguez Rodríguez**

La aportación del académico González de Posada, ha sido precisa y de gran actualidad, ante los casos que se originan y detectan anualmente de legionella.

Conociendo el problema que ha expuesto sobre contaminación, distribución y limpieza de los reservorios que originan el cuadro epidemiológico. ¿Se podrían utilizar métodos o procedimientos o dispositivos químicos o físicos, que bien periódicamente descontaminaran o impidieran el almacenaje de estos reservorios, o se podrían emplear modos alternativos o duplicativos de refrigeración, que permitieran en ese tiempo de utilización, vaciar el contenido contaminador de los empleados habitualmente?

Enhorabuena por su participación.

### **Prof.<sup>a</sup> Maroto Vela**

Debido a la magnífica exposición del Profesor González de Posada, me gustaría añadir alguna reflexión a la misma. La lucha contra la legionelosis es difícil, sobre todo, si no tenemos en cuenta dos hechos fundamentales en la patogenia y epidemiología de la misma.

Uno de ellos, es la temperatura que necesita para su crecimiento (por eso casi todos los brotes aparecidos han sido en verano), lo que hizo exclamar a un famoso microbiólogo «quien no quiera tener problemas con la *Legionella*, que se vaya al Polo Norte». Esto nos da idea de que, en nuestro país, su control debe ser constante dadas nuestras características climatológicas.

El segundo es, tal y como se ha dicho, que el reservorio natural lo constituyen las colecciones acuosas donde la bacteria se encuentra como parásito intracelular de amebas de vida libre. Por ello, no basta con que la instalación de depósitos de agua sea correcta desde el punto de vista estructural, sino que lo verdaderamente necesario es la limpieza de las mismas de forma continuada para la eliminación de amebas y otros resi-

duos, Esa fue, por ejemplo, la principal razón de que, en un pueblo costero de nuestro país, aparecieran brotes consecutivos durante dos años en el mismo hotel, en el que las instalaciones eran correctas, pero no se habían saneado.

Por ello, insistimos que tan importante como tener unas estructuras sanitarias adecuadas desde el punto de vista estructural, lo es más su mantenimiento desde el punto de vista higiénico.

### **PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE**

González de Posada tiene una especial capacidad para interesar a sus auditorios tal como ha hecho en el día de hoy y ha presentado con una gran brillantez los nexos entre arquitectura y salud, pero no solamente entre los edificios estrictamente sanitarios sino entre cualquier tipo de edificio con cualquier otro destino.

Posiblemente fuera interesante si al Prof. González de Posada le parece bien que organizase el próximo curso una jornada específica dedicada a la arquitectura sanitaria.

Respecto al libro de Alonso Fernández ya he dicho que me parecía excelente, profundo y muy novedoso, pero también quiero resaltar el enriquecimiento que ha supuesto el diálogo cordial y generoso que ha mantenido con el Prof. López-Ibor.

Gracias a todos ustedes por su presencia y se levanta la Sesión.



## SUMARIO

Páginas

### SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 15 DE ENERO DE 2014

Memoria de Secretaría 2014, por el Excmo. Sr. D. Prof. Luis Pablo Rodríguez	4
Discurso inaugural, por el Prof. D. Prof. Guillermo Suárez.....	18
Homenaje por antigüedad académica al Prof. D. Félix Pérez Pérez .....	22

### I SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 21 DE ENERO DE 2014

«Descripción de una vía de acceso retroperitoneal a los vasos del bazo para las anastomosis esplenorrenales arteriales y venosas», por el Excmo. Sr. D. José María Gil-Vernet Vila .....	27
Intervenciones:	
Del Prof. Moreno González.....	38
Del Prof. Téllez de Peralta .....	39
«Cuerpo y corporalidad en el hombre: algunas reflexiones interdisciplinares», por el Ilmo. Sr. D. José Manuel Giménez Amaya .....	41
Intervenciones:	
De la Prof. <sup>a</sup> María Castellano .....	54

### II SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 28 DE FEBRERO DE 2014

«Luces y sombras de la nosología psiquiátrica», por el Excmo. Sr. D. Juan José López-Ibor Aliño .....	57
Intervenciones:	
Del Prof. Ribera Casado .....	73
Del Prof. García Sagredo .....	73

### III SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE FEBRERO DE 2014

«Crisis económica y global. gestión de salud», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero .....	77
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández .....	94
Del Prof. Piédrola Angulo .....	95
«Las algas microscópicas como patógenos humanos», por el Ilmo. Sr. D. Manuel Casal Roman.....	99
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero .....	110
Del Prof. Piédrola Angulo .....	110

## IV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 11 DE FEBRERO DE 2014

«Estimulación táctil pasiva como vía de reconocimiento espacial en sujetos con discapacidad visual grave o ceguera», por el Prof. Tomás Ortiz Alonso....	113
Intervenciones:	
Del Prof. Blázquez Fernández .....	122
Del Prof. García Sánchez .....	123
Del Prof. Calatayud .....	123
Del Prof. Escudero Fernández.....	123

## V SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 25 DE FEBRERO DE 2014

«¿De qué hablamos cuando hablamos de terapias antienvjecimiento?», por el Excmo. Sr. D. José Manuel Ribera Casado.....	127
«El sistema dopaminérgico del tálamo. Nuevo sistema del cerebro de primates», por el la Ilma. Sra. D. <sup>a</sup> Carmen Cavada Martínez .....	151
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila.....	172
Del Prof. Sánchez García .....	173
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	174

## VI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE MARZO DE 2014

«Del Pet-Tac al Pet-Rm», por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado	179
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado .....	184
Del Prof. Calatayud .....	185
Del Prof. Ribera Casado.....	185
Del Prof. Guillén García.....	185
«Oncología radioterápica traslacional: modelos clínicos», por el Ilmo. Sr. D. Felipe A. Calvo Manuel.....	189
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado .....	218
Del Prof. Calatayud .....	218
De la Prof. <sup>a</sup> Castellano.....	218
Del Prof. Lucas Tomás .....	219

## VIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 25 DE MARZO DE 2014

«Hiperplasia adrenal congénita por deficiencia en 21-hidroxilasa. visión pediátrica», por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías .....	221
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila.....	234
Del Prof. Blázquez.....	235
Del Prof. García Sagredo .....	235

## IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 1 DE ABRIL DE 2013

«La medicina en la obra de Miguel Torga», por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz.....	239
Intervenciones:	
Del Prof. González de Posada .....	255
De la Prof. <sup>a</sup> Castellano Arroyo.....	255

«El anatomico frances Xavier Bichat (1771-1802). Fundador de la doctrina tisular. Recuerdo biografico ante su tumba», por el Ilmo. Sr. D. José Manuel Pérez García.....	257
X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 8 DE ABRIL DE 2014	
«La valoración médico-forense del agresor como medida de prevención de la violencia familiar», por la Excma. Sra. D <sup>a</sup> . María Castellano Arroyo .....	273
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández .....	286
Del Prof. Berrazueta Fernández .....	287
XI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE ABRIL DE 2014	
«Cáncer orofaríngeo: la célula espinosa», por el Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás.....	289
Coautores:	
Dr. Hernández Vallejo, Gonzálo	
Prof. Somacarrera Pérez, M <sup>a</sup> Luisa	
Dr. López Sánchez, Antonio	
Dr. Lucas González, Mónica	
Dr. Lucas González, Ignacio	
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero .....	302
Del Prof. Vidart Aragón.....	304
XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 6 DE MAYO DE 2014	
«Neuroespiritualidad», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila .....	307
Intervenciones:	
Del Prof Rey Calero .....	327
Del Prof. González de Posada .....	328
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	330
Del Prof. Berrazueta Fernández.....	330
XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 13 DE MAYO DE 2014	
«Presentación del libro «Manual de psichistoria», por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández.....	335
Intervenciones:	
Del Prof. Joaquín Poch Broto.....	342
Del Prof. Francisco González de Posada .....	345
Del Prof. Vicente Calatayud Maldonado.....	350
Intervenciones:	
Del Prof. López-Ibor .....	353
«Arquitectura e ingeniería sanitarias frente a la legionela», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada.....	355
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero .....	368
Del Prof. Prof. Piédrola Angulo.....	369
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	370
De la Prof. <sup>a</sup> Maroto Vela .....	370

