

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2015 - TOMO CXXXII

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, s.L. Mesón de Paños, 6 - 28013 Madrid

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2015

DÍA 13 DE ENERO DE 2015

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 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

«Respuesta sanitaria frente a las epidemias producidas por virus»; y «El Sistema sanitario de España y su futuro», fueron las conferencias del 14 de enero de apertura y del 9 de diciembre del año académico 2014, pronunciadas por los Excmos. Señores, Académico D. Guillermo Suárez Fernández, y Ex ministro D. Julián García Vargas, que sin duda, han sido luz de adelantado, sobre lo que iba a acontecer y sobre la futura sostenibilidad del sistema sanitario español.

En este año la Corporación procede, para elaboración y resolución en sus aspectos competentes y administrativos, a realizar 32 reuniones: 6 de Sección, 13 de Comisión, 6 de Junta Directiva y 7 de Junta de Gobierno.

En carácter nacional emite 7 informes jurídicos, solicitados desde Juzgados Contenciosos de Sevilla, Vitoria y Toledo, de Instrucción de Alcalá y dos entidades privadas, así como un informe legislativo requerido por el Ministerio de Hacienda.

La actividad la plasmaremos, por una parte, bajo 4 unidades académicas.

Una estructural: la sede de la Academia fue trashumante desde 1733 hasta 1914 año en el que se inauguró este edificio, donde estamos, como sede propia de la Institución.

En el año de su centenario, el edificio, ha sido seleccionado por su valor artístico y arquitectónico, por el Colegio Oficial de Arquitectos de Madrid, para formar parte de la XI Semana de Arquitectura, habiendo sido visitado durante esta semana, en grupos organizados, por más de 400 personas.

Durante el año 2014 en visitas programadas y guiadas por el Académico correspondiente D. José Manuel Pérez García han visitado este edificio numerosos grupos.

La sede ha albergado más de 70 actos de organismos públicos y privados, lo que es muestra de prestigio, colaboración y atención con que la Institución sirve a la sociedad.

De forma especial la Academia celebró el centenario del edificio 1914-2014, mediante una exposición de objetos y documentos conmemorativos; un acto institucional desarrollado por el Académico numerario Prof. D. Diego Gracia Guillén, y con datación y firma académica del

acta del evento, así como la publicación de un excelente libro sobre la sede de la Academia por el historiador D. Oscar da Rocha.

Las otras tres unidades académicas, muy funcionales son: la Biblioteca y Archivo de la Real Academia Nacional de Medicina.

Con sus más de cien mil volúmenes, que sigue recibiendo anualmente gran número de nuevos fondos, y que ha sido requerida por numerosos investigadores. Ha digitalizado memorias documentales históricas. Ha sido solicitada en cesión de préstamo de sus fondos históricos para exposiciones nacionales e internacionales.

Ha publicado el primer tomo y en imprenta el segundo de los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, el año anterior con un total de 782 páginas escritas por los Señores Académicos y el tradicional Anuario de la Corporación. Publicado los dos boletines semestrales coordinados brillantemente por el Prof. Eduardo Díaz-Rubio. Ha publicado también de la serie «Monografías de la RANM», la número 6 sobre el Académico Joaquín Decref en el 150º aniversario de su nacimiento. Finalmente el Banco de Imágenes de la Medicina Española (BIMES) ha recibido más de 15.000 visitas.

Otra vertiente académica la conforma la Unidad de terminología médica de la RANM en la que su obra principal el *Diccionario de términos médicos* (DTM) ha obtenido una distribución acumulada en el año 2014 de 8.600 ejemplares tanto de ámbito nacional e internacional. El DTM recibió el Premio de la Real Academia Española en el año 2014 en reconocimiento a su extraordinaria calidad lexicográfica. Ha incorporado durante este año 429 nuevos lemas y actualizados 353 de su Base de datos terminológica. Se han seleccionado también a lo largo de este año 13.600 términos para incorporar al nuevo *Diccionario Panhispánico de términos médicos*. A este respecto el Presidente y el Tesorero de la Academia, acudieron a la XXI Reunión de la Asociación Latinoamericana de Academias de Medicina celebrada en Paraguay, donde se diseñó el método de trabajo, por áreas lingüísticas, y donde se avaló la participación por todas las academias nacionales en este proyecto así como su realización por la Real Academia de medicina de España. De igual forma ha obtenido el beneplácito ministerial, el apoyo del Instituto Cervantes, y en este período, se están generando los soportes económicos imprescindibles, de los cuales ya tiene conocimiento el Patronato de la Fundación de la RANM.

La Comisión y la Unidad de Terminología de DTM ha desarrollado en el año 2014, por tercera vez consecutiva el Foro de Debate, esta vez sobre «*Lenguaje médico en español; presente y futuro*».

La otra unidad académica de las cuatro consignadas, la constituye el Museo de Medicina «Infanta Margarita» de la Real Academia Nacional de Medicina: MMIM.

Éste ha efectuado una labor sin precedentes en el mismo. Ha conseguido mantener sin solución de continuidad, una tras otra: cinco exposiciones temporales: partió, con «Luz en Hipocratia», con óleos y dibujos de la pintora Enma Cano, siendo comisario de la exposición el académico D. Diego Gracia Guillén. La segunda sobre «Joaquín Decref Ruiz», en el 150º aniversario de su nacimiento, siendo comisario el académico D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez. La tercera exposición sobre: «Cirugía taurina, una actividad quirúrgica histórica», con la colaboración de ASISA y siendo comisario el académico D. Enrique Moreno González. La cuarta exposición: «De la Odontología a la estomatología y de la estomatología a la odontología» siendo comisarios el académico D. Miguel Lucas Tomás, y el académico correspondiente D. Javier Sanz Serulla. La 5ª exposición, que aún han podido observar a su entrada es conmemorativa del 80º aniversario del fallecimiento, y la fecha de concesión del premio Nobel a nuestro insigne académico D. Santiago Ramón y Cajal, realizada en colaboración con el Instituto Cajal, del CSIC y con el apoyo de la Fundación Tatiana Perez de Guzmán el Bueno. Fueron comisarios de la misma el Prof. Sanz Serrulla, Director técnico del museo y el Dr. Juan de Carlos, del Instituto Cajal.

Con cada una de las exposiciones se ha desarrollado una Sesión Científica Extraordinaria, coordinada en todos los casos por el comisario de la exposición, en la que han intervenido además prestigiosas personalidades relacionadas con el ámbito temático de la misma.

En esta exposición se ha desarrollado, además, una amplia actividad, en el marco de la denominada «Semana Cajal». Así cabe mencionar el Simposio Científico sobre «Cajal y la Neurociencia actual» en la que intervinieron Ignacio Torres, Alberto Ferrus, Óscar Herreras, nuestro Académico el Prof. Francisco Rubia, Juan Lerma, Mara Dierssen y Constantino Sotelo. Una vez inaugurada la exposición se celebró una sesión científica conmemorativa desarrollada por el Académico D. Antonio Campos y por el investigador del Instituto Cajal D. Juan A. de Carlos. Asimismo se celebró un acto conmemorativo con la lectura continuada de la obra «Recuerdos de mi vida» de D. Santiago Ramón y Cajal, en la que intervinieron académicos de ésta y otras academias nacionales, así como autoridades de Instituciones y Entidades y alumnos de Bachillerato de Madrid, con un total de más de 150 lectores en una sola jornada.

Finalmente celebró una Jornada de puertas abiertas bajo el título «La Academia en tiempos de Cajal» con sendas conferencias divulgativas.

El MMIM, ha publicado en línea, la Gaceta mensual del mismo. Ha editado igualmente «on line» el catálogo de todas las exposiciones, con tal repercusión, que con él figuran objetos y piezas o instrumental del museo, que ha sido requerido y difundido a través de la plataforma Open gallery de Google Arts.

A su vez el MMIM ha recibido importantes donaciones, así como ha podido adquirir piezas para sus fondos, que con todas las existentes, siguen dotándose y catalogándose por la unidad técnica del museo: así como dadas a conocer a través de la Gaceta. Del mismo es de señalar también la permanente colaboración que desarrollan la Asociación de Amigos del MMIM, a la cual, por cierto, pueden ustedes inscribirse teniendo en el exterior los documentos necesarios.

La Institución RANM que dentro de menos de dos décadas cumplirá tres siglos de existencia, está formada por la corporación de sus miembros. Si ustedes tienen a bien leer las memorias publicadas de la Academia de Medicina, por la imprenta real de 1797, después de la noticia histórica del origen, progreso y estado actual, a continuación viene el catálogo de los individuos de la Academia Médica, en sus cuatro claves: numerarios, supernumerarios, asociados y correspondientes, así nacionales como extranjeros. No son nuevas por tanto, las categorías de su cuerpo.

Esta universalidad se ha mantenido, y así en el año 2014 se han proclamado académicos correspondientes extranjeros el Dr. Anniko, el Dr. Pellegrini y el Dr. Madrigal, así como el académico correspondiente español honorario Dr. Herrera Pombo, y como Académico de Honor el Prof. Joseph J. Fins, que recibió el cargo honorífico disertando a su vez sobre trastornos de conciencia y los derechos humanos, una frontera ética y científica.

La Academia ha llorado en 2014 la pérdida de dos personalidades, Académico de número de la Institución: D. Vicente Pedraza Muriel, que aún en tiempo corto, entre nosotros, por su enfermedad, aun así ha dejado una gran impronta por su personalidad y ciencia oncológica radioterápica y su maestría y valor universitario y profesional acreditado durante tantos años. La sesión necrológica fue dictada por el Académico D. José Luis Carreras Delgado.

El Excmo. Sr. D. Luis Sánchez Granjel, fallecía en Salamanca a finales de 2014. Le acababan de tributar un sentido homenaje al maestro de

la Historia de la Medicina, su Escuela de Medicina. D. Luis transitaba en la academia como parte de su ser, los documentos, los legajos, los libros recibían un orden y atención. Ocho años consecutivos de Bibliotecario han dado su mayor fruto para la Academia. Escribió documentalmente la historia de la Real Academia Nacional de Medicina y también publicó, el periódico de la Academia cuando tras la guerra nacional estuvo en San Sebastián. El próximo 10 de marzo tendrá lugar la Sesión necrológica de la Institución.

Además han fallecido académicos de número de las Academias autonómicas, que por serlo, lo eran correspondientes de la nacional y además otros académicos correspondientes de la misma. A todos ellos pedimos porque descansen en paz.

Mas la Corporación continúa y en el año 2014 han tomado posesión ante dos sillones vacantes de los 50 máximos Académicos de número que componen la Real Academia Nacional de Medicina, Dña. Ana María Villegas Martínez que ocupó la medalla número 11 en la materia de Hematología, con el discurso preceptivo sobre «Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Una enfermedad rara con múltiples ventanas abiertas al conocimiento», respondiendo al mismo, por parte de la Institución la Academia Dña. Carmen Maroto Vela.

Con anterioridad en este mismo año ha tomado posesión con la medalla número 40 de Anatomía Patológica el Académico de número D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras, con el discurso «El reto de la heterogeneidad patológica y molecular del cáncer. Reflexiones sobre nuevos paradigmas de investigación», al que le contestó por la Corporación el Académico D. Eduardo Díaz-Rubio.

Todos los académicos esperan de los nuevos académicos ingresados, su gran aportación y corporación y les desean larga vida.

No sería elegante, aunque a todos les saturan sus méritos propios, dejar de señalar altas distinciones y galardones que alguno de los académicos han recibido durante este año como los premios de antigüedad académica del Instituto de España a D. Federico Mayor Zaragoza, y de la RANM a D. Félix Pérez y Pérez. El nombramiento de Presidente Honorario del Instituto de Academias de Andalucía a D. Gonzalo Pedrola Gil. El de académico de honor de la Academia de Medicina de Valencia, y de académico de la Academia de Doctores a D. Juan José López-Ibor. La de académico de honor de la Real Academia de la Cultura Valenciana a D. Francisco González de Posada y el Premio Gimbernat a la excelencia al Prof. Luis García Sancho.. La Gran Cruz de Alfonso X el

Sabio a D. Manuel Díaz-Rubio, la medalla al mérito en el trabajo a D. Vicente Calatayud Maldonado, la medalla de oro de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y el premio de la Fundación Tejerina a D. Joaquín Poch Broto. El académico correspondiente D. Pedro Guillén fue nombrado académico de honor de la Real Academia de Medicina de Murcia, y el académico correspondiente Manuel Casal, académico de número de la Real academia de Córdoba entre otras varias distinciones y nombramientos.

La Academia desde su fundación, y por consiguiente, antes de la creación de las Sociedades científicas españolas, que la mayoría tienen su origen en el siglo XX, aporta como marcaron sus estatutos de fundación llevar y discutir el conocimiento científico más actual e innovador. Así se ha desarrollado durante toda su vida académica, y por tanto eso ha acontecido en el año 2014, en el que han tenido lugar 44 Conferencias en Sesión científica ordinaria que se celebraron desde las 7 de la tarde todos los martes lectivos, como sesiones públicas, de aforo libre en este salón de actos y con retransmisión directa a través de la RANM TV, donde han sido seguidas no sólo por su gran diversidad temática, sino además por las intervenciones y discusiones académicas posteriores a las ponencias efectuadas, así como el cierre por la presidencia de la academia. Nuestra Web Televisión se ha hecho eco además de noticias trascendentales como el primer encuentro de Su majestad Felipe VI con los presidentes de las 8 Reales academias celebrado a los pocos días de su coronación como nuevo rey.

CONFERENCIAS 2014

«Descripción de una vía de acceso retroperitoneal a los vasos del bazo para las anastómosis esplenorrenales arteriales y venosas», por el Prof. José María GIL-VERNET VILA.

«Cuerpo y corporalidad en el hombre: algunas reflexiones interdisciplinarias», por el Prof. José Manuel GIMÉNEZ AMAYA.

«Luces y sombras de la nosología psiquiátrica», por el Prof. Juan José LÓPEZ-IBOR ALIÑO.

«La Crisis y la Educación en Valores», por el Prof. Juan DEL REY CALERO.

«Las algas microscópicas como patógenos humanos», por el Manuel CASAL ROMÁN.

«Estimulación táctil pasiva como vía de reconocimiento espacial para sujetos con discapacidad visual grave o ceguera» por el Dr. Tomás ORTIZ ALONSO.

«¿De qué hablamos cuando hablamos de terapias antienvjecimiento?, por el José Manuel RIBERA CASADO.

«Un nuevo sistema en el cerebro de primates: el sistema dopaminérgico del tálamo», por la Dra. Carmen CAVADA MARTÍNEZ.

«Del PET-TAC al PET-RM», por el Prof. José Luis CARRERAS DELGADO.

«Oncología radioterápica traslacional: modelos clínicos», por el Dr. Felipe A. CALVO MANUEL.

«La Declaración Universal sobre el Genoma Humano», por el Prof. Federico MAYOR ZARAGOZA.

«Energías fósiles no convencionales, medio ambiente y salubridad», por el Prof. Carlos SEOANE PRADO.

«Hiperplasia adrenal congénita por deficiencia en 21-hidroxilasa. Visión pediátrica», por el Prof. Enrique CASADO DE FRÍAS.

«Prótesis esofágicas. De la teoría a la realidad. Complejidad de su sustitución», por el Prof. Enrique MORENO GONZÁLEZ.

«La Medicina en la obra de Miguel Torga», por el Prof. Antonio CAMPOS MUÑOZ.

«El Anatómico Francés Xavier Bichat (1771-1802) Fundador de la Doctrina Tisular. Recuerdo biográfico ante su tumba», por el Prof. José Manuel PÉREZ GARCÍA.

«Por casualidad...», por el Prof. Pedro SÁNCHEZ GARCÍA.

«La valoración médico-forense del agresor como medida de prevención de la violencia familiar», por la Prof^a. María CASTELLANO ARROYO.

«Cáncer orofaríngeo y célula escamosa», por el Prof. Miguel LUCAS TOMÁS.

«De la odontología a la estomatología. Y de la estomatología a la odontología», por el Dr. Javier SANZ SERRULLA.

«Neuroespiritualidad», por el Prof. Francisco J. RUBIA VILA.

«Heterogeneidad molecular y valor predictivo en el tratamiento adyuvante en el cáncer colorrectal», por el Prof. Eduardo DÍAZ-RUBIO GARCÍA.

Presentación del libro: «Manual de psicohistoria», por el Prof. Francisco ALONSO FERNÁNDEZ.

«Arquitectura e ingeniería sanitarias frente a la legionella», por el Prof. Francisco GONZÁLEZ DE POSADA.

«Aneurismas Aórticos. Enemigos silenciosos», por el Prof. José Ramón BERRAZUETA FERNÁNDEZ.

«Operación para la sustitución del uréter lumbar. Descenso de los vasos renales», por el Prof. José María GIL-VERNET VILA.

«Las enfermedades y sus tipo», por el Prof. Manuel DOMÍNGUEZ CARMONA.

«Eficacia de la deguelina como agente quimiosensibilizante en un modelo preclínico de leucemia linfoide crónica», por el Prof. Juan Antonio VARGAS NÚÑEZ.

«Síndrome de intestino irritable. Nuevos horizontes», por el Prof. Manuel DÍAZ-RUBIO GARCÍA.

«Envejecimiento, salud y sociedad: retos para el próximo decenio», por el Prof. José Manuel RIBERA CASADO.

«Limitación del esfuerzo terapéutico: perspectiva desde la ética», por el Prof. Diego GRACIA GUILLÉN.

«Limitación del esfuerzo terapéutico: perspectiva desde la clínica», por el Dr. Andrés Esteban DE LA TORRE.

«Diagnóstico prenatal: evolución de las indicaciones y de la sociedad en los últimos 30 años», por el Prof. José Miguel GARCÍA SAGREDO.

«Actualización en el tratamiento de las urgencias oftalmológicas: causticaciones oculares severas y traumatismos penetrantes. Principios de la sutura corneal», por la Dra. Marta CALATAYUD PINUAGA.

«Peritonitis terciaria», por el Prof. Luis GARCÍA-SANCHO MARTÍN.

«Julián Calleja y Carlos María Cortezo. Dos figuras claves en el Centenario del Edificio de la Academia», por el Dr. Javier SANZ SERRULLA.

«La Generación del 14», por el Prof. Antonio LÓPEZ VEGA.

Además se han producido sesiones científicas extraordinarias, generalmente los jueves, aunque también los lunes y miércoles, por una parte las ya señaladas que han acompañado a las exposiciones temporales del MMIM. Por otra, en ciclos de más de una jornada de duración como el de Prevención de accidentes en las personas mayores, fuera y dentro de su domicilio, coordinado por el académico D. José Manuel Ribera Casado. La 3ª sesión cierre del Ciclo de Medicina y Deporte sobre «la alimentación y actividad física. Bases del estilo saludable» coordinado por el académico D. Manuel Serrano Rios.

La educación médica en la Universidad. Enseñanzas por competencias. La educación médica como área científica y la Evaluación de resul-

tados del aprendizaje coordinada por D. Manuel Serrano Ríos, D. Jesús Millán Núñez Cortes, y D. José Antonio Gutiérrez Fuertes.

Aportación de la Tecnología Sanitaria. Economía de la salud y mejora de los procesos, por D. José Luis Carreras Delgado.

El ciclo sobre Nuevas perspectivas en alimentación y nutrición y su importancia en atención primaria celebrado en colaboración con el Instituto Danone.

El ciclo la Sanidad española en el 2014, coordinado por D. Joaquín Poch Broto, y en el que han intervenido en sesiones monográficas, las Consejeras de Sanidad de Canarias, de la Región de Murcia, de la Junta de Andalucía y su cierre por D. Javier Rodríguez, Consejero de sanidad de la Comunidad de Madrid.

En sesiones científicas extraordinarias de una jornada de duración tuvieron lugar sobre Nuevas indicaciones de fármacos clásicos, coordinada por D. Jesús Fernández-Tresguerres.

Balance energético y encuestas alimenticias coordinada por D. Manuel Díaz-Rubio.

Avances en la prevención y tratamiento de virus con una gran carga de enfermedad, coordinada por D. Ángel Gil de Miguel y en relación a «Avances en el tratamiento VIH/SIDA», por D. Gonzalo Piédrola Angulo, en relación con «Tratamiento y prevención de la enfermedad por el virus del ébola: retos alcanzados» por Dña. Carmen Maroto Vela, y en relación con la «Epidemiología y tratamiento actual de la infección por el VHC» por D. Manuel Díaz-Rubio.

Beneficio clínico del tratamiento médico: objetivos y resultados en cáncer, con la participación del Prof. Eduardo Díaz-Rubio.

Imágen médica: el cerebro en imágenes: diagnóstico y terapéutica, coordinada por D. José Luis Carreras Delgado y D. Luis Martí Bonmattí.

Y en relación a días mundiales de las OMS, sobre Esclerosis múltiple, coordinada por D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez y D. Vicente Calta-yud Maldonado.

En el Día Europeo de la Periodoncia. Salud periodontal y salud general, presidido por D. Manuel Escudero Fernández.

Y sobre la Enfermedad de Parkinson: una historia de progreso de la historia de investigación biomédica, bajo la coordinación de D. Fernando Reinoso Suárez y Dña. Carmen Cavada Martínez.

Celebramos también una sesión científica conmemorativa de los 500 años de la Sanidad Militar que fue coordinada por el Prof. Piédrola Angulo.

Un hito ya especial ha sido la celebración un año más del Curso de Medicina Molecular dirigido por el académico D. Enrique Blázquez.

Cerramos las actividades científicas, con la sesión científica extraordinaria, que es la segunda vez consecutiva que se produce, la primera se efectuó en esta Academia, y la segunda se ha desarrollado en este año 2014 en la Academia de Farmacia, de Academias Nacionales de Ciencias: la Nacional de Medicina, la de Farmacia y la de Ciencias Físicas, Exactas y Naturales, y en la que intervinieron D. César Nombela por Farmacia, Dña. Carmen Maroto por Medicina y D. Carlos López Otín por Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

No podemos concluir sin manifestar que en un día como hoy, se entregaron los Premios de la Academia, otorgándose el premio de la misma y el título de académico correspondiente a D. Juan Antonio Vargas Núñez.

Y que toda la labor desarrollada durante el año 2014 ha sido efectuada gracias a la magnífica colaboración del personal de administración y servicios de la Academia, a la que como académico secretario general he de tributarles el agradecimiento corporativo y personal.

Que a su vez, la academia no habría podido haber desarrollado esta copiosa actividad, sin el apoyo de tantas extraordinarias entidades y fundaciones como han participado y patrocinado los actos referidos.

De todo lo expuesto, doy fe de ello, Sr. Presidente, muchas gracias.

Fdo.: Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
Académico Secretario General

ENTREGA DE PREMIOS

ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2014

Premio de la Academia

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

«EL DESCUBRIMIENTO DE p16 Y SU IMPORTANCIA EN LA MEDICINA» presentado por D. Manuel Serrano Marugán.

Premios Fundación San Nicolás

Premio al mejor estudio analítico crítico de bioética y deontología médica a:

«INTEGRIDAD EN EL ÁMBITO PROFESIONAL SANITARIO» Presentado por D. José López Guzmán.

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.^a Beatriz García Moreno.

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

D.^a Claudia Rodríguez López.

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

D. Jorge Caño Velasco.

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

D.^a Laura Martínez Vicente.

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

D. Antonio Guerrero García.

Premio de Doctorado al autor de la mejor tesis doctoral aprobada durante el curso 2013-2014

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

«COMPARACIÓN DE LAS CORRIENTES IÓNICAS IMPLICADAS EN LA REPOLARIZACIÓN DE LAS AURÍCULAS DERECHA E IZQUIERDA HUMANAS EN PACIENTES EN RITMO SINUSAL Y CON FIBRILACIÓN AURICULAR», de la que es autora D.^a Marta González de la Fuente.

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

«IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS DE ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL MEDIANTE NUEVAS APROXIMACIONES PROTEÓMICAS» de la que es autora D.^a Priscila Ramos Mozo.

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

«REGENERACIÓN ÓSEA, EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN, MEDIANTE BIOMATERIALES EN COMBINACIÓN CON FACTORES DE CRECIMIENTO »de la que es autor D. Kaloyan Emilov Velev.

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:

«REHABILITACIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS» de la que es autora D.^a Ana Úbeda Tikkanen
e «INMUNOMONITORIZACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO» de la que es autor D. David Andaluz Ojeda.

Premio Obieta

Otorgado por la Junta Directiva de la Real Academia Nacional de Medicina al Dr. José Ramón Arribas López, médico español que se ha distinguido en el ejercicio de su profesión.

Premio Doctor Peña

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

«FORMACIÓN EN TRASPLANTE RENAL: SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA Y PROPUESTA DE UN NUEVO MODELO EXPERIMENTAL PARA EL APRENDIZAJE DE LA CIRUGÍA EN CADÁVER PRESERVADO MEDIANTE LA TÉCNICA DE W. THIEL» presentado por D. Ramiro Cabello Benavente.

Premio Doctor Laguna Serrano

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

«LA FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA COMO MADRE ADOPTIVA DEL HUÉRFANO TERAPÉUTICO» presentado por D.^a María Asunción Peiré García.

DISCURSO INAUGURAL

«SEDENTE» FUNDAMENTOS PARA LA MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN

Prof. LUIS PABLO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ



**Resumen del discurso del Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
en la inauguración del curso 2015.**

INTRODUCCIÓN¹

Los Estatutos y el Reglamento de la Real Academia Nacional de Medicina establecen que el Académico-Secretario General de lectura, en la sesión inaugural, de la Memoria sobre las actividades desarrolladas durante el curso anterior.

¹ Esto es un resumen del discurso completo leído el 13 de enero de 2015 en el acto de inauguración del Curso Académico 2015. El discurso en toda su extensión: *Sedente. Fundamentos para Medicina Física y Rehabilitación* está editado por la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid. 2015. ISBN 978-84-943223-0-3.

Sistematizo la presentación en dos apartados: 1) La primera sedestación; 2) Evaluación, hito histórico y simbolismo del sedente.

Cumplida esta obligación, son las mismas Constituciones, que proceden de las de la fundación de esta Institución en 1733, además de la tradición, las que señalan que sucesivamente, y por orden de antigüedad, dicte un académico, con ese riguroso turno, el discurso inaugural.

Después de 20 años como académico de la Corporación, me ha correspondido tan preciado honor. Si de la exposición de la Memoria no podía inhibirme, si podía haber cedido este privilegio. Este fue mi primer pensamiento, al objeto de que la duplicación, y por ende la monotonía del dictado y la expresión, no cansase y produjera aburrimiento y desasosiego, en un acto tan brillante, a tan ilustres personalidades.

Sólo un acto de conciencia, al ocupar un sillón que representa la disciplina y materia médica de Medicina Física y Rehabilitación, no me ha permitido abdicar de este estrado en esta ocasión.

Habrían de transcurrir, al menos, alrededor de cuarenta años para que ello volviera a acontecer. Sin duda, no sería yo el designado; pero este hecho es intrascendente, frente a la ignominia que en mí recaería, ante la flagrante displicencia hacia el inmenso mundo de la Rehabilitación.

Por tal situación, comienzo pidiendo disculpas, para ya dar paso al discurso preceptivo que tiene como título: Sedente (Fundamentos para medicina física y rehabilitación).

La medicina física y rehabilitación tiene como objeto esencial la persona con calidad o condición de discapacidad, y su fin principal se dirige a la acción de generar en esa persona la mayor independencia y libertad posibles.

No es arbitrario el símbolo que esquemáticamente representa a una persona sedente sobre una silla de ruedas: Gran discapacidad y movilidad.

La elección del tema, se ha efectuado, al no tener referencia de haberse tratado con anterioridad en esta Academia, al no tener, aparentemente, un sofisticado científicismo especializado, y ser por tanto apropiado para un acto general.

1. LA PRIMERA SEDESTACIÓN

Proceso evolutivo postural

La postura sedente la alcanza el lactante en un proceso secuencial y de continuidad de patrones posturales. Realmente es un proceso especí-

fico filogénico de la especie y ontogénico individualizado, programado genéticamente.

Se produce con el proceso madurativo del sistema nervioso central, y se desarrolla integrado con expresión tanto en lo corporal, como en lo cognitivo y emocional.

Esto hace que el comportamiento motor genético predeterminado no sea totalmente automático e inmodificable. El entorno, la nutrición, la experiencia mental y emocional, o la institucionalización, y el aprendizaje, generan señales biológicas cerebrales que ralentizan o activan epigenéticamente al definido proceso motor, marcando en la ontogenia un ritmo peculiar en la unidad biopsicosociocultural de cada individuo.

La función motriz está matizada como proceso acompasado, compaginado y compatible, que incluye, por una parte, los mecanismos centrales de programación de mando y regulación de la postura y del movimiento, y por otra parte, de las estructuras y los mecanismos periféricos de ejecución de gestos, conformes a la ideación.

Una condición imprescindible es la neuroplasticidad que es la propiedad que poseen las células nerviosas y las conexiones neuronales en poder modificar su aspecto estructural, su conectividad y el modo de funcionamiento en respuestas a los cambios intrínsecos y extrínsecos. La neuroplasticidad es un proceso no lineal, con actuación en la ontogénesis del proceso postural y del desarrollo motor.

La postura sedente como patrón postural motor, la alcanza el niño, tras haber superado secuencial y sucesivamente: el patrón filogénico flexor o de desarrollo de especie. La transición al patrón ontogénico extensor o de comienzo del desarrollo de enderezamiento; los patrones de preparación de la primera locomoción activa humana y de diferenciación de la motricidad gruesa, con volteos alternativos de decúbitos ventrodorsales, y la estabilidad del decúbito lateral; la prensión bipodálica y bimanual; la asimetría de apoyos; la posición antigravitatoria de elevación en extensión y separación de miembros inferiores y superiores; la cuadrupedia homóloga y el arrastre.

Después de esta secuencia, y justo a la mitad del tercer trimestre de la vida del niño, en el patrón postural de verticalización obtiene la sedestación oblicua. Al enderezamiento lateral, le antecede generalmente un apoyo sobre el brazo, hasta que alcanza un apoyo de base triangular, cuyos vértices son: la mano de un miembro en extensión, la hemipelvis y la parte lateral del miembro inferior, homolaterales.

La sedestación oblicua es una postura en el espacio, que teniendo todos los grados cinemáticos cervicales la cabeza sostenida, y en posición externa a la base triangular de sustentación, le sitúa expectante al niño en un nuevo entorno, lejano a él, y con una capacidad intencional y de prensión a través de la mano libre contralateral, que además se adecúa a la motricidad fina, en habilidad digital.

Desde la sedestación oblicua, en dos o tres semanas, y sin un orden de preferencia, variablemente, continua el proceso, le lleva hacia la sedestación biisquiática, primero inestable para concluir en estable.

El patrón postural sedente puede aparecer como consecuencia final de la prensión bimanual intencional supracefálica. El patrón sedente, es el patrón intermedio estable del enderezamiento vertebral axial verticalizado. La sedestación le permite al niño la movilidad en los tres planos del espacio y la libertad cinemática total de los miembros superiores, que desencadenan la manipulación posicional, y con diligencia y, ante errores, el aprendizaje, y con habilidad motriz, la destreza, así como alcanzar la experiencia, además de confirmarse con la postura, la identidad de su ser.

El patrón postural sedente estable, ha exigido intensas reacciones de equilibrio axial antigravitatorio, por lo que para alcanzarle intercala patrones sedentes, en trípode, o bimanual y biisquiático con miembros inferiores en extensión y separación que amplían la base de sustentación, con lo que transcurre de la postura sedente inestable a la estable, ésta con movilidad subsiguiente de sus miembros inferiores. Concluirá el patrón de enderezamiento hacia la bipedestación, la marcha lateral y la bipedestación y la marcha estable.

La sedestación es por tanto un patrón intercalar del de enderezamiento, pero como todos los demás es secuencial y sucesivo. Si a un niño se le coloca en postura sedente, sin haber obtenido la sedestación oblicua estable y madura, se le condicionará a que de esa situación pase, bien a una inclinación anterior con cifosis vertebral generalizada, o bien, a un desequilibrio postural con caída dorsal gravitatoria, y desde luego cuando la tonicidad es suficiente, a una situación de sufrimiento emocional, que expresa al quedar cercenado en una postura de encarcelamiento de la que no puede salirse o liberarse.

Valoración de la adquisición sedente

Como en todo proceso y al objeto de poder discernir entre normalidad y alteración, ha sido necesario disponer de medidas evaluadoras

precisas de secuenciación y temporalización del patrón postural de sedestación.

Múltiples pruebas, escalas, baterías, exámenes, o test, tanto cualitativas como cuantitativas se han generado en relación con la evolución del conocimiento. Desde aquellos basados en las teorías relacionadas exclusivamente con la maduración del Sistema Nervioso Central, a las acorde con la Teoría Dinámica, o de interacción abierta, activa y termodinámica de múltiples subsistemas, que dependen del aprendizaje, del ambiente, de las tareas y de la experiencia, sin ser prioritario, ninguno de ellos.

Las escalas comprenden bien un único subsistema, o bien son multivariantes a alguno o a todos los componentes en la evolución del desarrollo infantil.

Las escalas son: Físicas, Motoras, Cognitivas incluido el lenguaje, Psicoemocionales y sociales.

Un recorrido histórico de las escalas de evaluación del desarrollo infantil nos lleva a recordar a Arnold Gessell, a Nancy Bayley; a Odette Brunet e Irene Lezine; a Theodore Hellbrügge, a Dianne Russell, a Martha C. Piper y Joahna Darroch, y así sucesivamente.

En la actualidad existe un gran número de instrumentos de evaluación cada vez más apropiados que reúnen las exigencias métricas actuales en orden a su: validez, de constructo comparado, concurrente y predictivo, en torno a la confiabilidad, así como de seguridad productiva.

A su vez están estandarizadas, bien en una población definida, o con muestras aleatorias o estratificadas por edad, sexo, etnia, etc. Por otra parte ha sido necesario que las utilizadas internacionalmente se hayan validado de forma transcultural.

Sin ser exhaustivos, se relacionan algunas de las pruebas más destacadas internacionalmente, que contienen como constructo evaluador el dominio motor, de forma exclusiva o con otros dominios, y en la que se incluyen igualmente escalas de alteración o discapacidad; incluidas algunas de alteración en la visión o de la audición, siendo tanto de índole diagnóstica, como de cribado o tamizaje, y de evaluación.

La utilización de las escalas se ha de efectuar en relación con aquello que se proceda medir. Martínez Muñoz y col., demostraron utilizando índices o cocientes de evaluación global final, en una muestra de niños menores de un año, institucionalizados de centros ubicados en área metropolitana, como con la aplicación de una escala, existía retraso en un

96% de los niños, mientras que con otra el retraso era evidenciado en un 22%, que se reducía a un 5% cuando el ensayo se producía con una tercera escala.

Por ello, cuando nosotros estudiamos la ejecución motora en 1083 niños de edad comprendida entre 6 y 12 años para evaluar la coordinación estática, la dinámica general y de manos; así como la rapidez de movimientos y la simultaneidad de los mismos y la ausencia de sincinesias, con la determinación del cociente motor; empleamos el test, o de Lincoln-Oserestsky, específica para estas pruebas.

El desarrollo ontológico epigenético individual, explica que la adquisición postural en cada niño se produzca en un momento determinado. Scott y colaboradores, señalaron que la edad media en meses para que el niño alcance la sedestación de etnia negra es de 5,6 meses. Capute y col. 6,3 meses, o 6,5 meses si son euroamericanos. Largo y col. mencionaron unos valores mayores para las niñas que para los niños y Bucher y col. obtienen un valor porcentual acumulativo señala que el 50% de una muestra alcanza la sedestación estable a los 7,2 meses, podríamos inducir que la media de todos estos datos está ya entre 5,6 y 9,0 meses.

En España Fernández Álvarez en 1988 de una población de 1702 niños, estableció que la sedestación la alcanzan los niños sanos en un 25% a los 6,2 meses; en un 50% a los 7 meses, en un 75% a los 8 meses y en un 95% a los 9,4 meses.

La OMS publicó los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico con más de 1000 niños en Brasil, Ghana, India, Noruega, Oman y EE.UU., cuya muestra tenía que cumplir determinadas cuestiones en orden epigenético al proceso de desarrollo: sus progenitores habían de tener una situación socioeconómica que no dificultara el crecimiento; las madres seguirían los consejos de alimentación, tales como lactancia materna igual o superior a 4 meses con alimentación complementaria igual o superior a 6 meses, y con ellos hasta los doce meses. El parto habría de haberse producido normal, siendo las madres no fumadoras, la familia había de estar formada por menos de tres hijos; el nivel mínimo de educación con 15 a 19 años de escolarización y la edad inferior a 29,5 años; la talla paterna media al menos, de 1,75 y la materna de 1,61; debía existir en el hogar agua potable, nevera, cocina, etc.; nacimiento sin morbilidad con Apgar de elevada puntuación y habiendo realizado un entrenamiento para valorar la sedestación sin apoyo, con un intervalo de confianza del 95%.

Prematuridad y sedestación

Al objeto de efectuar una traslación de la normalidad a la alteración en la sedestación, vamos a considerar, por brevedad, exclusivamente y por relación con el interés explícito en Medicina Física y Rehabilitación, algunas consideraciones de un proceso significativo; el de prematuridad, ya que está fuera de toda posibilidad, ni tan siquiera relacionar la inmensa mayoría de trastornos de origen neurológico, traumatológico, reumatológico, ortopédico, cardiológico, neumológico sensorial, genético, etc., que conducen a una alteración, dificultad o imposibilidad en realizar la sedestación.

Además de la mortalidad, grandes problemas de morbilidad y discapacidad acontecen en los prematuros, estando éstas incrementadas de forma inversamente proporcional con la disminución de la edad de gestación y del menor peso al nacimiento. Marret y col., refieren que la existencia de parálisis cerebral concursa cuando la gestación es de 34 semanas en un 0,7, pero si es de 30 semanas en un 8,7%.

El gran problema sociosanitario y socioeconómico se produce actualmente ante el aumento de la prematuridad gestacional y de nacimientos con niños de menor peso. La tasa de prematuridad en España según el Instituto Nacional de Estadística (INE) de 1996 a 2006 aumentó de un 4,9 a un 6,84%. Las cifras en España cada vez son superiores, tanto es así que el INE señaló que la cifra actual ha aumentado hasta un 7%. Mas el problema es muy grave al haberse producido un aumento de los niños prematuros de muy bajo peso o inferior a los 1500 g. En España en el 2014 se señala que en los últimos 20 años ha aumentado en un 200,4%, los niños nacidos con menos de 1500 g.

Los trabajos sobre adquisición de la sedestación estable en niños prematuros conducen todos ellos a referir que esta postura la alcanzan siempre más tarde que los niños nacidos en gestación a término. Las líneas fundamentales que se esgrimen para manifestar que el desarrollo motor del recién nacido pretérmino es diferente al del nacido a término son: por una parte, la diferenciación de las fibras musculares tipo I y tipo II, teniendo el prematuro proporcionalmente menor cantidad de fibras tipo I que el nacido a término; y por otra parte, la diferente cuantía dopaminérgica y serotoninérgica entre ambos. A lo que hemos de añadir que los mecanorreceptores inician su desarrollo entre la 5ª y 8ª semanas de gestación, y que la activación simultánea de los músculos extensores y flexores del cuello, que es precoz en los nacidos a término, no suele apa-

recer hasta los 8 meses de edad corregida de los prematuros, así como la musculatura del tronco, de los extensores lumbares y del recto del abdomen hasta los 12 meses; lo que explican con la inmadurez neurológica, el retraso en alcanzar la sedestación estable en los niños prematuros.

Olhweiter y col. en prematuros limítrofes señalan que la sedestación la alcanzan a los 6 meses un 10'8%, habiendo de transcurrir hasta los 9 meses para poseerla un 95%.

Largo y col. con una gestación limítrofe en edad y peso, exponen que adquieren la sedestación los niños a los 8,9 y las niñas a los 9,4 meses. Bucher y col. en niños de gestación media de 29,9 semanas y con un peso al nacimiento de 1240 g señalan que sólo un 50% alcanza la sedestación a los 7,4 meses.

De forma similar en niños españoles Pallas y col. en el año 2000 que con niños de gestación media de 30 semanas y peso medio de 1156 g indican igualmente que sólo el 50% obtiene la sedestación a los 7,4 meses con un valor medio de $7,2 \pm 1,4$ meses.

Más recientemente, Cabo con niños de una edad de gestación media de 29,85 semanas, y un peso medio de 1178 g en relación a la edad cronológica obtienen la sedestación a los 9,42 meses y en edad corregida, como ha sido referido anteriormente, en un 90,7% a los 8,0 meses.

Allen pone de manifiesto la gran peligrosidad de utilizar la edad corregida, ya que de esta manera se pueden enmascarar otras alteraciones, al acercarse los valores obtenidos con la corrección, mucho más a los valores normales, y poder pasar inadvertidas otras complicaciones que se enmascaran, aún más, ante la dispersión individual.

Es preciso resaltar el trabajo de Marín en niños pretérmino menores de 1500 g si la gestación ha sido inferior a 27 semanas la sedestación la alcanza el 50% a los 7,5 meses, pero si la gestación se eleva a 31 semanas, la sedestación la alcanzan ya a los 7,1 meses.

Pero más diferencia existe con el peso al nacimiento, para menos de 750 g 8,2 meses, para pesos superiores desde 1250 g a 1500 g de los 8,2 antes señalados pasan a 7,3 meses.

En resumen, a menor tiempo de gestación, pero sobre todo muchísimo menor, peso al nacimiento, la sedestación es más tardía.

En este estudio también se pone de relieve la diferencia de edad en alcanzar la sedestación estable en relación con alteraciones muy características que concurren en el prematuro de menos de 1500 g al nacimiento.

De menos perímetro cefálico de 7,1 pasa a 7,7 meses. De forma similar si tienen broncodisplasia con retinopatía de 7,1 a 7,6 meses, si es

preciso intervenir por ductus arterioso persistente necesitan 7,9 meses, o de igual forma si precisan atención temprana.

Medicina física y rehabilitación en prematuros

En relación a la atención y a los cuidados primarios, nosotros realizamos el primer curso teórico práctico de estimulación precoz del niño con retraso mental en 1973 en el servicio de medicina física y rehabilitación en el Hospital Clínico de Madrid y al año siguiente, sobre desarrollo mental y psicomotricidad en el centro especial de Pozuelo de Alarcón de Madrid por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense.

Este tipo de acción la mantuvimos en la Escuela Profesional de medicina física y rehabilitación desde 1977, y la mantuvimos cuando se originó la formación MIR que desde el primer año de su creación y como presidente de la Comisión Nacional también la incorporamos en la formación hospitalaria.

Los estudios de Salokorpi y col. con actividad terapéutica ocupacional como actividad temprana en niños de 6 a 12 meses no ofrecieron un mejor desarrollo motor, pero sí la obtuvieron cuando el programa era más amplio y multidisciplinario.

Actualmente se utilizan los cuidados del prematuro con el: NIDCAP de Als y col. aunque no siempre los resultados son excelentes sino a veces contradictorios.

Tal vez lo fundamental para su eficacia consista en la acción precoz. Esta línea fue la que en el Servicio de medicina física y rehabilitación del Hospital Clínico de San Carlos desarrollamos, creando una unidad de rehabilitación infantil compuesta por un médico rehabilitador, un fisioterapeuta infantil y un terapeuta ocupacional, partiendo la acción desde el tiempo en incubadora de la unidad de cuidados intensivos de neonatos.

La actuación comienza una vez efectuada la evaluación rehabilitadora pertinente desde la actuación en la incubadora ya que ésta, Casado de Frías, proporciona circulación de aire controlado, con una temperatura adecuada y con distribución uniforme de calor, y con adecuada humedad, así como aislamiento de agresiones externas.

Es muy importante evitar los ruidos. En el interior del útero se alcanzan habitualmente los 40-60 decibelios; cuando éstos se incrementan, producen estrés, aumento de la frecuencia cardíaca, respiratoria, de la saturación de oxígeno, de la tensión arterial, e incluso hipoacusia y sor-

dera en el niño. Un prematuro de menos de 1000 g de peso al nacer, las alteraciones sensoriales que se le ocasionan con mayor frecuencia son las visuales y las auditivas. De aquí que en este ámbito y el posterior al tiempo de la incubadora, no deben sobrepasar una emisión superior a los 70 decibelios. De igual forma se protegerá la incubadora de la iluminación intensa directa, exponiéndole a una iluminación confortable. En un estado no madurativo de los reflejos de succión y deglución, se actuaba en nuestro caso por la fisioterapeuta, en el programa de rehabilitación con estimulación orofacial, labial bien de forma digital bien con chupete, incluso a una temperatura fría, y en los cuatro puntos cardinales, labial superior e inferior y en comisura labial derecha e izquierda como en el «rooting réflex». Para la deglución, con la apertura bucal se estimula la base lingual derecha e izquierda, observándose como con la presión sobre la misma, se origina el movimiento para deglutir. Si no hay apertura bucal, para conseguirla, efectuamos un «efflurage» sobre las mejillas y el mentón del niño.

El niño prematuro, habitualmente no ha alcanzado la postura filogénica flexora, presentando una hipotonía, en extensión o de «libro abierto», por ello se utiliza una ortesis o «útero artificial» con lo que permanece el niño en postura flexora. A su vez se activa el punto pectoral o mamilar de Vojta con lo que se estimula la primera fase del volteo reflejo. La presión digital o cubital ejercida sobre el punto pectoral hacia la zona medial y craneal, activa la flexión de las extremidades inferiores, efectuándose una rotación externa del hombro y cadera con apoyos, que es la rotación contraria de la superficie nugal, a la que efectúa el neonato cuando se le realiza una rotación de la cabeza, o facial, siendo el inicio de la primera fase del volteo reflejo. En la cara del niño se aprecia como mueve los ojos, la lengua, abre la boca y suele manifestarse con llanto.

El tono axial también se estimulará con la reptación refleja, con el niño en decúbito prono, mediante presión del epicóndilo medial humeral, facial, y el calcáneo contralateral o nugal, con lo que el neonato avanzará la extremidad superior nugal y la extremidad inferior contralateral o facial en flexión.

A veces por complicaciones respiratorias es preciso efectuar una expansión costal, mediante movilización de miembros superiores, y drenaje postural. Es preciso realizar los cambios posturales, lentamente y suavemente, ya que el prematuro está acostumbrado a desarrollar cambios posturales no rápidos ni violentos y amortiguados por el medio fluido líquido en el que habitaba.

Un capítulo sumamente importante es el que se realiza en los primeros estadios con la atención paterno-maternofamiliar, que incluye desde la utilización de la jeringa para alimentación por sonda nasogástrica, al baño inclusive en el interior de la incubadora, o en cuanto se externaliza el contacto piel a piel precoz, continuo y prolongado entre madre y el recién nacido o método de la madre canguro.

Una consideración especial es la aparición de la hipertensión transitoria céfalo-caudal, que es sumamente frecuente en los prematuros de menos de 32 semanas de gestación; Georgiell y col. de la misma forma que Marin Gabriel no obtienen diferencias en la adquisición de la sedestación entre prematuros con o sin hipertensión transitoria.

Aun así, es significativo como señala Torres Valdivieso y col. la edad de gestación y el peso. Un 94,30% son normales o con leves secuelas y por tanto un 5,70% tienen graves discapacidades, si la gestación es igual o cercana a las 32 semanas y los 1500 g. Pero si es inferior a los 1000 g la normalidad sólo la alcanza el 89,70% o las graves alteraciones por discapacidad al 10,30%.

Una de las complicaciones más graves en porcentaje y en discapacidad es la parálisis cerebral, de aquí nuestro interés en la unidad de rehabilitación infantil de incorporar las metodologías más avanzadas.

En 1992 dirigimos el primer estudio con el método de Vojta en España, efectuando Sánchez Muniain Sabater la tesis doctoral.

Los sucesivos cursos que realizamos en el Servicio de Rehabilitación del Hospital Niño Jesús de Madrid por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, así como la traducción al español del libro del Dr. Vojta: Alteraciones motoras cerebrales infantiles: diagnóstico y tratamiento precoz por Paloma Sánchez Muniain, fue sin duda el necesario impulso para introducir esta metodología en las unidades de rehabilitación infantil de España, y tal como hemos expuesto con anterioridad, en programas específicos de rehabilitación en prematuros, y en su evolución, naturalmente, sin descartar el concepto Bobath, que mantuvimos para acciones de preferencia inhibitorias.

La importancia de la medida de la independencia funcional, al ser clave en rehabilitación nos abocó a introducirla en España. Para ello, y con la autorización de la Universidad de Nueva York, y al haber sido admitida por la OMS, como académico de la Academia Médica Europea de Rehabilitación, se nos otorgó efectuar la versión transcultural en español del FIM o MIF, que desarrollamos en 1991, el cual ha tenido indudable repercusión y utilización en numerosísimos trabajos de la especialidad,

y por consiguiente citada tanto en los textos de evaluación de la salud así como en los manuales actualizados españoles de medicina física y rehabilitación.

Por otra parte, está adquiriendo una gran utilidad práctica, en el paradigma de independencia de la rehabilitación, el algoritmo NIDCH con la escala GM Fc-s, ya que tiene como objeto poseer o no los distintos niveles de incapacidad, teniendo como centro la realización de la sedestación.

2. EVALUACIÓN, HITO HISTÓRICO Y SIMBOLISMO DEL SEDENTE

Evaluación de la postura sedente

La postura sedente precisa de un conocimiento estructural y neuro-motor-sensitivo en su normalidad y evolución, para en los múltiples procesos médico quirúrgicos que la alteran y producen discapacidad, poder actuar en medicina física y rehabilitación.

La sedestación tiene una gran variedad; ésta postura de por sí, es muy versátil y existen grandes diferencias entre las que se efectúan en el ocio, incluido el tiempo libre, las actividades regladas de predominio gimnástico, y las de los deportes sedentes, en comparación con la sedestación que concurre en el tiempo de no ocio. A su vez en sedestación se realizan habitualmente múltiples funciones tan vitales como la de la nutrición con la ingesta de alimentos o la defecación; y si indagamos en la postura en el parto, no podemos descartar aquel largo periodo en el que ésta era su forma habitual. En sedestación, se ha de realizar la determinación, al existir el menor consumo de oxígeno, el metabolismo basal, y así en múltiples actividades y actuaciones, que no señalamos por la determinada limitación. Esta nos obliga también a no analizar determinadas posturas, tan específicas como las del ocio, más diferenciadas, y así a título de ejemplo citemos por su diversidad las del yoga, las del ciclismo o las que han de llevar los corredores de coches de Fórmula 1.

Otro planteamiento es determinar cuál es la postura sedente normal. Con rigor diríamos la más normal es la más frecuente, pero de un simple análisis en un momento determinado, si observamos la variación que existe entre la postura en sedestación de los empleados de una oficina, o las que tienen los asistentes en un salón de conferencias, como éste,

encontraríamos múltiples posturas. Y ha de ser en un momento determinado, pues bien por desasosiego, como el que les puede producir el conferenciante, o por fatiga de presión discal, muscular, etc. la modificación en la sedestación es la norma.

Lo que sí que se precisa es la evaluación de la postura sedente en una normalización estándar para la que se utilizan actualmente variados métodos y técnicas instrumentales.

Sin poder ser exhaustivos señalaremos como más habituales: 1) Goniómetros gravitatorios. 2) Calibradores e Inclinómetros. 3) Goniómetros estándar. 4) Sistema de rastreo electromagnético. 5) Electromiografía. 6) Sistemas optoelectrónicos (al transformar las señales ópticas en electrónicas, determinan la posición, y referencian ángulos, longitudes, centro de masas, etc., pudiendo estar como circuitos integrados optoelectrónicos). 7) Sensores inerciales, de conductividad eléctrica, presión, temperatura, lumínicos o fontosensores, o con amplificadores de señal como los transistores. 8) Resonancia magnética nuclear. 9) Medicina Nuclear. 10) Ecografía ultrasónica (se emplea fundamentalmente para evaluar las modificaciones estructurales para seguimiento de procesos, y descartar el uso radiológico). 11) Radiografía. 12) Impedanciometría (con ella se determina la resistencia más la reactancia tisular). 13) Observacional e instrumental gravimétrico (es muy utilizado para determinar de forma bidimensional o tridimensional la posición de sedestación en el espacio, así como, la cinemática cuando esta se induce o produce desde el exterior o activamente por la misma persona) etc.

Se suelen obtener determinadas características de sedestación: A) En función de la pelvis y la columna vertebral: a₁) postura sedente anterior; a₂) postura sedente media; a₃) postura sedente posterior. B) En función de la columna vertebral: b₁) postura sedente flexionada o cifótica; b₂) postura sedente erguida o lordótica; b₃) postura sedente en flexión dorsal o relajada: desplomada; b₄) postura sedente con inclinación lateral y rotación vertebral; b₅) postura sedente con flexión o inclinación cervical. C) Postura sedente en relación al apoyo isquiofemoral. D) Postura sedente en relación con los miembros inferiores. E) Postura sedente en función de las extremidades superiores, etc.

14) Otra consideración para adecuar la normalidad es la de estandarizar según los valores antropométricos, (determina las medidas en sedestación en el plano sagital, frontal y transversal).

Modelos fisicomatemáticos de la sedestación

Un aspecto importante para estudiar la situación a la que pueden conducir las variaciones de la norma, mediante la instrumentación de la evaluación de la postura de la sedestación es aplicar los valores en los modelos que transforman la función motriz en un desarrollo matemático determinado por leyes físicas.

Estos modelos, no sólo infieren una aproximación lo más exacta, de índole matemática, entre lo que son y lo que representan, ni tampoco son exclusivos simuladores de resultados, sino que precisamente son de funcionamiento, es decir que aceptan introducir las variaciones obtenidas de la sedestación, con lo que predicen las alteraciones que en la vida real concursaran. Han de responder, por tanto, con traducción simbólica y matemática, a la información aportada, fusionando, por ejemplo, señales sensoriales, a su proceso de información, con lo que tendremos señales promotoras o de anticipación del patrón postural de la sedestación. De esta manera la biodinámica de la sedestación humana utiliza algoritmos genéticos, tanto intercalando valores tales como de impedancia mecánica, o de masa cierta, u otros que anteriormente no hemos señalado como los producidos por factores externos, tal como la transmisibilidad desde el asiento a la cabeza como respuesta axial de una vibración generada sobre el sujeto sedente, o como una repuesta de equilibrio o de estabilidad. En la actualidad se considera el más óptimo para la sedestación el modelo de Wand and Schiemends 4 DOF, frente al modelo de Boileau y Rikheja 4DOF, y a su vez ambos sobre el modelo Patil y Palanichamy 7 DOF, siendo todos útiles y representativos de modelos de la sedestación.

Etiopatogenia actual de la alteración vertebral incongruente con la génesis por postura viciosa

El conocimiento etiopatogénico actual de la escoliosis es aún discutido y tal vez multiplurifactorial, pero un simple resumen de las teorías vigentes muestran la antítesis existente entre estas y las que consideraron la actitud sedente postural viciosa, como causa patogénica determinante.

Enunciemos teorías o factores como el: 1) Genético: se debate el modo de la herencia, ya que clínicamente la heredabilidad es manifiesta. Se insta a la existencia de un desorden genético complejo, con detec-

ción cada vez mayor del número de loci con susceptibilidad. Pero no se ha encontrado un locus específico, se han propuesto más de 30 marcadores genéticos. 2) De crecimiento y desarrollo. 3) De desproporción vétebromedular. 4) Neuromusculares, por anomalía del SNC. 5) De la formación, reabsorción ósea de la modelación, aunque no haya sido demostrado. 6) Plaquetarios esqueléticos. 7) Plaquetarios específicos. La calmodulina plaquetaria, que regula las propiedades contráctiles de los músculos y plaquetas, ya que ambas contienen actina y miosina, al estar elevadas generaría la desviación vertebral. 8) Melatonina. El niño con escoliosis tiene menor proporción de melatonina que el que no presenta la desviación. Se han originado controversias a esos valores disminuidos, y se considera que la alteración sería la de elevación de una proteína que inhibe la señal de transducción de la melatonina. 9) Alteración del sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso leptina-simpático. Experimentalmente existen hoy día relacionados modelos como el muy significativo de extirpación de la glándula pineal en el pollo que produce una escoliosis real con inclinación y rotación. Todo muy lejos de la alteración por sedestación defectuosa.

Cuál es el hito transecular de la sedestación incorrecta, defectuosa o viciosa

Un hito histórico que ha perdurado a través de los siglos, al menos desde el siglo XVI al siglo XX, es el de inferir, que la acción de una postura sedente, viciosa defectuosa, incorrecta o perniciosa, es génesis de la alteración vertebral y más concretamente de la escoliosis idiopática o esencial.

En 1552 Ambroise Paré, «... además puede hacer más la nodriza al acostar más a niños sobre el pecho, que sobre la espalda, o si levantan al niño por los pies, sin sostener la espalda con la otra mano» [...] «... encuentra mayor frecuencia en el medio urbano, atribuyéndolo a hábitos posturales y sociales».

En 1650 Francis Glisson «...el mantenimiento de una mala postura colaboraría a la producción de la enfermedad».

En 1679 Teófilo Bonet en, señala: «la postura en un mismo brazo —en referencia al niño— puede hacer curvar sus huesos en esa dirección» [...] «...la vida sedentaria y el estudio no les convienen y les ayudan a tomar posturas viciosas».

Comienzos del siglo XVIII, en 1707 Pierre Dionis, relata que las alteraciones se producen: «por malos hábitos como hacer reverencias, incliniéndose demasiado adelante, o ir con la cabeza baja, como los religiosos».

En 1741 Nicolas Andry es el iniciador de la prevención corregida de las deformidades corporales por medios mecánicos simples, y así indica cómo se debe utilizar en sedestación una silla cuyo asiento sea rígido, que no esté hundido en el centro, que no provoque una curva vertebral en la sedestación, para lo que aplica un apoyo soportado en el panel medio transversal inferior de la silla. De igual forma señala «como la postura de trabajo debe mantener la espalda recta, ha de llevar el libro, o la labor a los ojos, no a la inversa. A su vez las mesas han de ser adecuadas a la altura de los niños».

Antoine Portal, en 1772 considera que la belleza está relacionada con la salud, y muchas veces se altera «...por defectos de la educación en la infancia».

Thomas Levacher de la Feutrie, en 1772 y en 1779 «la fuerza de la gravedad, es la que soporta la columna, por ello se incurva; y es mayor en la postura sedente que en bipedestación...» [...] «De aquí lo perjudicial de la vida sedentaria y el estudio». Pero manifiesta que: «... solo el recuerdo e incluso el reproche, por parte de las personas mayores, de mantener una actitud, y de obligar a los niños a tomar posturas correctas, no da ningún resultado o es insuficiente, pero no dice que no sea la causa sino que habitualmente el niño no colabora, puesto que no le afecta la amenaza de verse, un día lejano, jorobado. Por lo tanto no son eficaces los tratamientos posturales propuestos tanto por Glisson como por Andry.

Claude Lachaise en 1827 escribe: «... la curva dorsolumbar obedece a la costumbre que tienen los niños de inclinarse sobre uno de los lados de la pelvis» «la cifosis, es por la mala actitud postural, al inclinarse hacia adelante para trabajar» [...] «las alteraciones de la cabeza pueden ser por una actitud viciosa, como es el acostarse siempre del mismo lado y o recibir la luz siempre del mismo lado» [...] «vigilar a los que crecen deprisa, a los hijos de padres deformes, o a los que estudian música, sobre todo el arpa».

Jacques Mathiew Delpuch en 1828, es el primero que no sigue la estela que hemos señalado, y así indica: «... Respecto a las actitudes viciosas, estima, en contra de la opinión de la mayoría de los médicos, que no causan deformidades permanentes en la columna, más que en raras ocasiones: estas actitudes son una causa ocasional, que no pueden ejercer

un efecto real, mientras no actúe una causa determinante. Por el mismo planteamiento, deduce que los trabajos en los que se mantiene una posición de cifosis: arpa, piano y dibujo, no son causa de deformidad, sino que sólo contribuirían a aumentar una deformidad previa...» Esto no impide que diseñe formas, entre ellas, de cómo mantener la cabeza en buena posición, mientras se trabaja sedente. (Mas esto sólo ha sido una primera llamada).

F.L.E. Mellet en 1836, alude a las alteraciones posturales por apoyo monopodal o monoglúteo; porque se esté sentado sin respaldo; así como las posturas al: escribir, dibujar o tocar instrumentos musicales, como causa de las desviaciones que actúan en la época de crecimiento, con lo que termina, por deformar los huesos.

De esta forma, Lewis A. Sayre en 1876 señala que las curvas laterales por rotación son comunes en gentes indolentes y personas que pasan mucho tiempo sentadas de través con el dorso semidoblado. Es más frecuente en las chicas y en su génesis es suficiente para su producción el mantener una actitud viciosa al sentarse.

En 1892 Pierre Redard recomienda en el periodo de crecimiento una serie de medidas generales como son: intercalar el ejercicio físico con el intelectual; no permanecer demasiado tiempo de pie, ni sentado en posturas defectuosas; no permitir aprendizajes precoces más que en personas bien constituidas y no predisuestas a deformidades, evitar actitudes viciosas, corregir la miopía y la obstrucción nasal.

El interés despertado por la postura sedente incorrecta como generadora de escoliosis origina una profusión de modelos de asientos y bancos que diseñan los principales ortopedas de la época, Roth, Lorenz, Wackendorfer, Schreiber y Klein, Küffel, Krestchmar, Lenoir, Kunzo-Schildbach, Lickroth, Schenk, Scheiber-Klein, Steimer, Darlington, Feret.

Redard recomienda, en general, la utilización del respaldo alto y reclinado con curva en la región lumbar y el asiento inclinado de delante hacia atrás. El pupitre deberá tener una inclinación de 15 grados. Estos diseños se basan en que tanto en la postura de sedestación anterior, cuando se apoyan los codos en la mesa, como en la postura vertical recta o erecta, se produce la fatiga muscular y posiciones viciosas escolióticas. En cambio, la postura en reclinación evita la fatiga, y por tanto es la que debe adoptarse. El pupitre debe aproximarse a la silla e inclinarse. Para que el escolar pueda permanecer en pie, se hacen asientos móviles. Las sillas que no sujetan el tronco son insuficientes y no impiden las actitudes viciosas, a pesar de la elevación de la mesa a una altura conveniente.

Con ello se ha dado un paso esencial hacia la ergonomía, al fundamentarse la postura con la fatiga, o sea, adecuar una postura y una posición que ocasione una menor fuerza de reacción al individuo, y que ésta tenga una distribución mayor en superficie, aunque no se acometa aún, que cualquier postura induce a fatiga sobre alguna parte de la economía y por tanto es preceptivo el cambio temporal de la misma.

La postura sedente se articula en la imaginación de los hombres de ciencia de finales del siglo XIX o de principios del XX; mas en ellos no he encontrado una reseña de quién ya lo escribió sobre la sedestación en relación a la comida en el siglo XIV, probablemente entre 1381-1383 de la era cristiana o 1418-1419 de la de Cesar Concretamente Moses ben Samuel de Roquemore, que tomó el nombre de Juan Aviñón, donde en su obra Sevillana Medicina que publica Nicolás Monardes en 1545, escribe en el capítulo sobre De la orden del comer: «En esta orden ay diez cata-mientos. La primera órden es en el predicamento del sico y de la manera del pessamiento de la mesa y el asentamiento de la mesa sea en un banco ancho de dos palmos, porque el peso del cuerpo esté más sosegado en las asicas y en las piernas. Otosí, conviene que el altura del banco sea de la longura de la pierna, en guisa que estén los pies en tierra que allegue curvamiento en las rodillas; ca si fuere mas alto cansarían las piernas, y si fuese más baxo cansaría el espinazo: y la altura comunal á los más de los omes es de dos palmos, o de palmo y medio, y la mesa que sea más alta que la rodilla un palmo, enguisa que son tres palmos de altura de la mesa; ca la mesa baxa, según solian usar en esta tierra, es mal asentamiento, porque están los miembros encogidos, puede ser que sea causa de la opilación y de cerramiento de los caños; y el asentamiento alto, según agora se usa, es el mejor, por quanto está el cuerpo á su placer y los miembros extendidos en su deleyte».

Existe cada vez un menor número de científicos que consideren que la postura sedente viciosa o defectuosa sea causa productora de la alteración vertebral, a lo sumo la mencionan como colaboradora. Aun así a principios del siglo XX, en 1901 en España, Sebastián Recasens y Girol aún señala en su publicación que en las escoliosis esenciales, la debilidad y los factores posturales son su causa: »Factores determinantes son las actitudes escolares, el piano, el bordado y las profesiones que utilizan predominantemente el lado del tronco».

Gabriel Nové-Josserand en 1905 mantiene que hay que cuidar las características de los pupitres, e igualmente mantiene que la escritura debe ser recta.

Francois Calot en 1910 publica la escoliosis puede ser llamada enfermedad escolar.

Robert Lovett de Boston, en EE.UU., en 1912, en su obra sobre escoliosis, en relación con la consideración de la escritura igualmente presenta una tabla de la Comisión Schoolouse de Boston, sobre el porcentaje de escoliosis con diversos datos obtenidas en distintas ciudades que no deja dudas sobre la actitud postural inclinada o recta en relación con la escoliosis. Probablemente confundieron el efecto con la causa. La escoliosis facilita la escritura inglesa; pero la escritura inglesa no produce la escoliosis.

Fue Lubinus, en el Congreso alemán de ortopedia celebrado en 1910 expone que ha hecho una investigación en las escuelas de Kiel, y ha observado que existe el mismo número de niños con desviaciones de la columna vertebral en aquellas que tienen los últimos modelos de bancos para los que creen en las escoliosis de hábito, que en aquellas donde el material tiene malísimas condiciones.

Joaquín Decref Ruiz en 1911 académico de número de esta Institución y verdadero promotor de la Medicina Física y Rehabilitación señala: «que al demostrarse que la actitud no influye para nada en la formación de la escoliosis, el nombre habitual que se le ha dado debe desaparecer. Desde luego todo cuanto se ha dicho acerca del mueblaje de las escuelas, y cuya principal base ha sido la profilaxis debe desaparecer» [...] «para explicar las escoliosis mal llamada por hábito seguimos como hace dos siglos, hablando de la actitud, cosa que ya no debe discutirse, [...] «y se sigue explicando la mayor frecuencia de las escoliosis en las niñas, porque cosen en sillas bajas, y no se estudian los estudios modernos de secreciones internas», [...] «así veremos los estudios de la glándula tiroides...». [...] «Pero hay más: los estudios más modernos demuestran que existe otra glándula, cuyas secreciones internas tienen también acción determinada sobre la nutrición del sistema óseo, que es el ovario». Este hecho le reitera sucesivamente.

Gregorio Marañón, en la presentación que realizó en la Academia Nacional de Medicina sobre la patología médica del pie plano en 1933, expone: «en relación a las insuficiencias genitales, testiculares u ováricas, cuyo pequeño descubrimiento creo que tiene sus antecedentes en la llamada escoliosis esencial de la adolescencia, atribuida erróneamente durante más de 20 años a posturas viciosas, lo que dio lugar al cambio de modelo de pupitres en las escuelas, sin resultado alguno como sucedió en Suiza». Decref manifiesta «la bondad que ha tenido el Dr. Marañón al

referirse a unos trabajos míos. Efectivamente, cuando se discutía aún si la escoliosis, llamada esencial malamente, era de causa ósea o muscular, achacándola a actitudes viciosas más o menos violentas en la escuela, dando lugar a complicados estudios sobre mobiliario escolar».

Simbolismo y rehabilitación

La persona está en la sociedad. Como ser biopsicosociocultural se relaciona de muy diversas maneras. Una de ellas es la expresión corporal, que en un contexto cultural conforma un significado simbólico específico. En este ámbito están las posturas sedentes.

Estabilidad, trabajo, atención, deferencia concurren al portar una postura sedente erguida lordótica, con las extremidades inferiores en aproximación y en ángulos rectos; con apoyo anterior o medio, sobre el asiento, y plantar, en toda su extensión.

Descanso, desasosiego, indolencia, lejanía del mundo donde vive, al situarse en una postura sedente en flexión dorsal posterior, relajada o desplomada; a veces en inclinación y rotación vertebral, con las caderas en media separación, sus extremidades inferiores en ángulos obtusos asimétricos, e incluso con un apoyo plantar, bien lateral, en inversión, o bien de talón de predominio asimétrico.

Aburrimiento, cansancio, fatiga, cuando opta por una postura sedente anterior, en cifosis, tal vez con un apoyo asimétrico plantar, para formar un trípode de sustentación con desplazamiento anterior de su centro de gravedad por delante de las tuberosidades isquiáticas.

Intromisión, pensamiento, es la postura del sedente anterior cifótico que desarrolla una gran estabilidad mediante un apoyo cefálico manual, como si con ello consiguiera una mejor ideación, al retirar o liberar hacia otro vector la pesantez craneal.

Olvido o recuerdo, al utilizar la misma postura anterior, adaptando ambas manos a conformarse sobre las mejillas y sustentar, aún en forma más firme, y con facilitación del apoyo de los codos sobre una mesa o sobre su cuerpo, todo el peso del cráneo.

Sensualidad, puede aportar una postura sedente erguida en rotación vertebral lumbar y en sentido del giro opuesto del tramo dorsocervical, con la inclinación leve que las rotaciones conforman, que se acrecienta con una leve inclinación y mayor rotación cervical. Las extremidades inferiores en simetría, paralelas y en rotación opuesta de ambas caderas

orientadas en sentido opuesto a la inclinación cervical, en flexión algo menor de 90 grados, al igual que las rodillas, y con apoyo podálico anterior y lateral del mismo lado de la rotación de la cadera.

Descanso respetuoso y tolerado es la postura sedente que se alcanza al transformar la bipedestación en sedestación, sobre un apoyo isquiático, sobre un asiento minúsculo, mejor aún si éste es inclinado de atrás hacia adelante, con la extremidades inferiores prácticamente en extensión y con un posible apoyo dorsal, que se obtiene de forma similar al que se realizaba sobre la misericordia en la sillería del coro.

La postura sedente también tiene un significado diferente cuando ésta, está en relación con la que optan las demás personas.

Es díscola o altanera o de despiste cuando una persona toma la postura sedente, y todos los demás permanecen en bipedestación.

Toma otro matiz cuando el presidente, el director, el conferenciante o el magnífico rector dice sentaos y cubríos, otorgándoles esta potestad, para que sea más fácil mantener la atención de quien les habla, y no añadan a la fatiga mental, una fatiga física por permanecer en bipedestación.

A su vez el conferenciante se mantiene en bipedestación, por deferencia hacia los que le escuchan y por evocar un talante de mayor credibilidad hacia lo que expone o sostiene.

Convivencia, a no ser por una lastrada incapacidad, es la simbología que acontece cuando el conferenciante también toma la postura sedente.

A la convivencia se añade mayor integración, cercanía, igualdad y confraternidad, cuando en la anterior situación, se suprime la barrera que produce la mesa o el estrado del sedente que habla, al sedente que escucha.

Autoridad, potestad es la postura del sedente que permanece en esta situación mientras los demás caminan en marcha o se acercan hacia él, y permanecen en bipedestación ante el sedente.

La simbología en la postura de sedestación es amplísima, mas es hora de que recordemos que la intencionalidad, que ahora queremos mostrar, es cuando existe el dilema de que la persona no tiene capacidad para efectuar una sedestación de forma física reflexiva, como puede acontecer entre otros muchos procesos, en parálisis cerebral, en el daño cerebral adquirido, o por un proceso traumático, ortopédico, reumático o congénito, o por una mielopatía determinada, o por una distrofia muscular, o permanece inmóvil en sedestación por una lesión medular.

La rehabilitación ha de conformar el programa de acción del paciente, no sólo los medios para suplir, corregir o paliar la incorrecta o ausente

sedestación, sino que además, ha de aportar la integración de la persona a una postura que no transmite el simbolismo reconocido, así como plasmar en el proceso rehabilitador sistemas alternativos que conlleven hacia una nueva concepción en la persona discapacitada.

Y esto en sí ha de ser tan evidente y contundente, si me permiten ustedes, y para concluir, como para el cristiano, que en su manifestación de creencia, y con el significado simbólico que representa dice: subió a los cielos y está sentado a la derecha de Dios, Padre Todopoderoso.

He dicho.

HOMENAJE POR ANTIGÜEDAD ACADÉMICA AL PROF. D. GONZALO PIÉDROLA ANGULO



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. Gonzalo Piédrola Angulo, que recibe de manos del Excmo. Sr. Presidente, Prof. D. Joaquín Poch Broto, la placa conmemorativa.

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

Para cerrar este acto debo dar la enhorabuena a todos los premiados y dar así mismo la más calurosa bienvenida a nuestro nuevo Académico Correspondiente, el Dr. Serrano Marugán, esperamos una colaboración con esta Institución acorde con su extraordinario curriculum.

Por último señalar que comenzamos este nuevo curso con buen ánimo y confianza en ser capaces de afrontar con éxito los proyectos que nos hemos propuesto. Muchas gracias a todos por su asistencia y “En nombre de Su Majestad El Rey Don Felipe VI declaro abierto el curso académico 2015”. Se levanta la Sesión.

I SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 20 DE ENERO DE 2015

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

ENTORNO SOCIO-SANITARIO EN LA EDUCACIÓN
SOCIAL AND HEALTH ENVIRONMENT IN EDUCATION

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

Académico de Número

EPIDEMIA DE ENTEROBACTERIAS CON CARBEPE-
NEMASAS TIPO «OXA48»

UNA EPIDEMIA SILENTE Y UNA «PRUEBA DE
STRESS» PARA NUESTROS HOSPITALES

Por el Ilmo. Sr. D. RAFAEL HERRUZO CABRERA

Académico Correspondiente

ENTORNO SOCIO-SANITARIO EN LA EDUCACIÓN

SOCIAL AND HEALTH ENVIRONMENT IN EDUCATION

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

Académico de Número

Resumen

La prosperidad de los países depende del conocimiento e innovación, fundamental la Educación para el desarrollo y cohesión social. Número de alumnos 8,2M, Bachillerato 705.200, Formación Profesional 793.800, Universitarios matriculados 1,4M. Estudiantes Medicina 36.000, Médicos SNS 37/10,000 habitantes (UE 33).enfermería 52,7 (UE 75,9). Plazas MIR 6.100. Coste 200.000€. Informes PISA (15 años) no alcanzan niveles requeridos. Abandono escolar 23,5% y E. superior 39,4%. Jóvenes muestran contradicciones ante valores instrumentales (esfuerzo, dedicación, compromiso, indiferencia religiosa). Embarazo en adolescente es un 9 por 1.000, nacimientos 11.000, abortos 7,2% de ellos. Consumo alcohol atracón 17,2% chicas, 21% chicos, x5 las atenciones médicas. Ciber-acoso afectó a 13,3%.

Abstract

The prosperity depends of the knowledge and innovation. The Education build the development and social cohesion, the scholars are 8,2M, bachelor 705.200, Professional Formation 793.800, University students 1,4M. Medical students 36,000, NHS physician 37/10.000h EU 33), nurses 52,7 (UE 75,9). MIR convoked 6.102, Cost about 200.000€. PISA Informs show that 23% of children at 15 years not reaches the levels, the scholars abandon are 23,5% and at superior Education 39,4%. Young people contradiction between instrumental values (effort, dedication, compromise) and certain indifference for the Religion. Pregnancy in teenagers 9/1.000 girls, 11.000 birth, 7,2% of all abortion.

The consumption of alcohol binge drinking increases 5 time in the 5 last years is 17,2% girls 21% boys. The cyber-bullying 13,3%.

La crisis económica actual lleva a una « Sociedad del riesgo » (U. Beck), además hay una crisis de valores y política. Se requiere una com-

petitividad en la economía. «España necesita un serio esfuerzo de nuestros planes y métodos de educación, pues son la primera palanca y primer motor del progreso, desarrollo y competitividad» (Villar Mir). *Crisis antropológica*, el hombre no sabe lo que es, es razón, libertad con responsabilidad (ética), distingue valores.

El Sistema educativo español. La enseñanza infantil es de 0 a 6 años, la Educación Primaria de 6 a 12 (6 años), pueden repetir 1 año. La Educación Secundaria Obligatoria ESO de 12 a 16 años (1º y 2º ciclo), 3º y 4º pueden repetir 1 año. Bachillerato de 16 a 18 años (1º y 2º y Selectividad). La Formación Profesional (FP) básica y superior en el mundo laboral. La Universidad con ciclos formativos se accede a títulos de Técnico, y de Grado superior Diplomado, Licenciado, Doctor.

La Ley Orgánica de Educación LOE 2006 con los objetivos establecidos en UE. Los niveles de concreción curricular, se establecen un 1º nivel por el Estado y CCAA. 2º nivel de concreción por el centro docente y 3º por el profesorado del ciclo. Las leyes LOE y LOGSE 1990 (Ley Orgánica General del Sistema Educativo) rechazan un aprendizaje memorístico, la comprensión mas importante que el conocimiento concreto, minimizan el esfuerzo.

Desde la LOGSE de 1990, se ha incrementado el doble de fracaso y abandono escolar que en el resto de los países de OCDE, se han propiciado agresiones a docentes mas de 21.000 desde 2005 denunciadas por el Defensor del Profesor, lo que la **LOMCE** pretende modificar, contará con 964M€ para su implantación. Los itinerarios de la ESO el 4º Curso es de iniciación a FP dual o Bachillerato. Se adelanta la elección a 3º de ESO, así al finalizar 4º puede pasar a la FP. o Bachillerato. El número de alumnos de Bachillerato 705.200 es inferior al de FP unos 800.000, un 50% de los empleos requerían la titulación en FP, prestigiarla FP facilita el acceso laboral. Alumnos totales 8,1M. Los países mas prósperos son los que apuestan por el capital humano, por el conocimiento y la innovación.

El abandono escolar es del 22,3%, doble UE, mas en chicos, que en chicas. En E. secundaria, 1ª etapa 13,5%, 2ª 45,6%, en la E. superior 39,4%. El modelo Bolonia opta por 4 años de grado y 1 de master (4+1), podría ser (3+2). Al disminuir la media de alumnos/profesor hay sobredimensión docentes universitarios En el curso 2010/11 entra en vigor el EEES (Bolonia), que estructura los estudios universitarios en Grado y Postgrado, establece el crédito europeo ECTS (Europ Credit Transfer System), establece controles de calidad, volcado sobre el alumno «apren-

der a aprender» priorización de capacidad técnica en detrimento de formación integral.

El Informe PISA indica el 23% a los 15 años no alcanza nivel Matemáticas/Lengua. El 25% no acaba ESO (graduado escolar). El Nivel de exigencia es bajo, falta esfuerzo y autoridad. La Inversión: 4,4% del PIB (UE 5,2%). El 28% de abandono escolar (OCDE 14%, y el 26% de fracaso (OCDE 13%). El **73,3%** de los alumnos *faltan el respeto a los profesores y falta de autoridad*, carecen de metas. *1/3 profesores con depresión y falta de confianza en los profesores*. Los padres no se implican en la educación. Integración sin medios. *Mitos de aprender jugando: sin esfuerzo, de igualdad (apreciar la diversidad), del profesor amigo. De educación sin memoria. Cambiar la memoria por la comprensión y del esfuerzo por la complacencia.*

No confundir la igualdad de oportunidades con la igualdad de resultados bajando la calidad, el esfuerzo y mérito. El fracaso escolar es del 23% (en Andalucía el 27%), 15 puntos más que UE. Se necesita pues mejorar los planes y métodos de educación que garanticen el respeto al profesor, la actitud de exigencia y el espíritu de superación (Villar Mir). *El Informe Mc Kinsey* que analiza los mejores resultados en los países OCDE en las pruebas PISA muestra como motor del desarrollo el nivel de los profesores y la capacidad de los claustros en sus proyectos.

El art. 27 de la Constitución recoge tres derechos: 1. *El derecho de todos a la educación*. 2. *El de los padres a que sus hijos reciban la formación religiosa y moral de acuerdo a sus convicciones*. 3. *Libertad de creación de Centros docentes*. La FP debe ser favorecida, la Ley EMES y MECES (marco cualificación E. sup.) el RD 2011 con 4 niveles: 1 técnico superior 2 y 3 master, 4 Doctor.

Respecto a la enseñanza de Religión, se recupera el acuerdo con la Santa Sede de 1979, es optativa pero evaluable, con alternativa de Valores Sociales en Primaria y Ética en Secundaria, con el derecho de los padres a elegir la educación de sus hijos. Respecto a la Universidad a la que acceden el 30% de jóvenes españoles, el 33% terminan su carrera sin repetir curso (40% OCDE), el coste es de unos 6.500€ año/alumno, pagan el 25% del coste, el fracaso supuso 3.000M€ año, mas abandono con notas de 5 a 6,5.

El 46% de la *población adulta española no ha superado la ESO*, en la UE es el 24% y el 25% en la OCDE, se atribuye a los malos datos del fracaso escolar y al bajo fomento de la Formación Profesional FP, pues del 22% que completan la enseñanza 2ª y Bachiller solo un 8,4% tiene FP de grado medio, es 33,5% en los desarrollados.

Los *Valores sociales y Cívicos* sustituyen a la Educación para la Ciudadanía, Valores será la asignatura de los que no elijan Religión. Se indica que la actividad física, dieta equilibrada formen parte del comportamiento del escolar. Los repetidores en España de Primaria y Secundaria con una media de 32,8% (OCDE 12,3). Cada alumno repetidor cuesta al Estado 20.000€ por curso. El coste total de los 123.000 repetidores en 1ª o 2ª es de 2.800M€, que supone el 8% del gasto educativo global. Aprobaban los aspirantes a profesores de 1ª en conocimientos básicos el 15% (2010, 30% (2013). Las carreras demandadas en E. superior: humanidades un 5%, ciencias 15%, jurídico-sociales 25%, técnicas 45%. El 21% de *ofertas de trabajo* son para FP: mecánica 22,08%; electricidad-electrónica 19,7; admon. 12,9; informática 7,9; mantenimiento 7,3; hostelería 6,15; sanidad 5%. El gasto en educación media 9.285€ (UE 21 de 8.909), la E. infantil 6.956 (UE 7.156) 1ª y 2ª 9.291 (UE 9.315), 3ª 11.452 (UE 11.877). Un profesor de ESO gana en España 6.500€/anual más que en UE.

Hay que **EDUCAR** en el *desarrollo personal* (físico, intelectual, emocional, moral, espiritual). Desarrollar su capacidad de *juicio moral*, en la **Voluntad** (conducta), consolidación de **hábitos** virtuosos/saludables. **Principios** de **Autonomía** (diverso en relación a otros), **Autenticidad** (diferentes), **Responsabilidad** (alteridad). Las *dos grandes corrientes culturales* de nuestra Sociedad han sido el *secularismo* que parte de la *Modernidad*, separa lo espiritual de la Enseñanza, y el *relativismo de la Post-Modernidad*, en que *todo vale*, pero la educación requiere no solo transmitir conocimientos sino una serie de convicciones y saberes encarnados en la vida. La *realpolitik*, sin ideales las democracias occidentales facilitaron los totalitarismos y demás desastres del s. XX al fallar la «*brújula moral*» (R. Osgood).

Crisis sociales: *Después de la Revolución industrial se impuso la Revolución liberal*, la conjunción de los movimientos obreros y la ideología de Marx, se plantean los Seguros Obligatorios en la Alemania de Bismarck «*Verein fur Sozialpolitik*», las ideas de Keynes 1936 con un desarrollo material del Estado de Bienestar y las reformas de la Seguridad Social de Beveridge, pero el proceso económico es cortoplacista e inestable. La doctrina social de la iglesia Pio XI «*Quadragesimo anno*» impone una consideración ética «*no se puede tolerar que los estados financieros gobiernen la suerte de los pueblos en vez de servir a sus necesidades*». En España se han sufrido importantes crisis económicas, en 1899 Ministro de Hacienda Fernandez Villaverde reduce la deuda de ultramar. La crisis de 1929 que acabó con el reinado de Alfonso XIII, la crisis energética en

la Transición con Fuentes Quintana de Vicepte. económico, con una inflación del 27%, la actual crisis de la deuda, con hiper-endeudamiento del Estado y Sma. financiero de bancos y cajas de ahorro. En 2014 se inicia la recuperación económica. El paro de 5,9M (2013) es 5,4M tasa de paro 23,7% (2014), 4,1M el 21,2% (2015). Deuda: 99% del PIB, afiliados a S.S 18M. Gasto farmacéutico 15% del gasto sanitario. Paro juvenil de 55% pasa a 49% (2015). Hay 1,7M de hogares con sus miembros desempleados, 4 de 10 no cobran subsidios. La crisis es mas antropológica que económica. La crisis de valores para evitar la economía de exclusión, la cultura del descarte y de la muerte. **Crisis económica y Medidas que no se tomaron:** 1. Rigidez del mercado laboral (crea empleo si PIB crece 2,5% Becker Zuazua) 2. Política energética (energía nuclear tomado como bandera política). 3. Sistema financiero de las Pensiones. 4. Cambios del Sistema educativo (2004-2011), 5. Mecanismos administrativos (puesto 62 Banco Mundial «*Doing business*») 6. Resolver Smas. crediticios (la ½ por caja de ahorros sin base adecuada, con intervención política CCAA, sindicatos, sin control del Banco de España) 7. En demografía el suicidio demográfico (Alejandro Macarron, 2010. 8. Equilibrio presupuestario Deuda respecto al PIB. 9. Techo de Gasto Regulación de las CCAA dificulta la unidad de mercado español. 10. Frenar las empresas públicas de ayuntamientos y CCAA. 11. No evitar la gran especulación inmobiliaria.

Demografía La UE superó los 500M de habitantes (2009) llega a 503,7M (2012). Jenn Weidman, Pte. del Bundesbank refiere que el milagro económico alemán se logra por el Principio de la Política económica conforme al mercado, y Principio de la subsidiaridad. En España tras la recesión económica se baja a 46,5M, extranjeros 10,7% por marcha de algunos de estos y de jóvenes españoles. La población <15 años es el 14,9%, y >65 el 21% 8,5M y 400.000 >90 años y 650.000 (2023). Los Nacimientos en España fueron 519.779 (2008) Tasa de 11,3 por mil habitantes, y se baja 389.600 tasa 8,38 por mil (2013), es «*lowest low fertility*». El número de nacimientos baja un 13% durante la crisis, el número de hijos por mujer es de 1,26 (2013), extrajeras 1,64. La sustitución de la pareja requiere 2,1; lo que se ha llamado «*suicidio demográfico*» con saldo negativo en 12 CCAA. Habrá mas defunciones que nacimientos ya en 2015. Los alumbramientos se hacen en edades mas tardías. Los hijos fuera del matrimonio 9,6% (1990). Los embarazos no deseados de 15 a 29 años fueron 9,2% (2004) y 7,2% (2012). La Edad primer matrimonio 32,7 (2012). Parejas de hecho 1,5M. Renta p.c. 22,300€. Los matrimonios civiles con 10 años disminuyeron un 25% y los canónicos un 52%. La deuda 98% PIB, CCAA

22%, Admon. local 3,4% Deuda SS. 17.200M. Mueren más que nacen en Galicia, Castilla-León, Asturias, Cantabria, Aragón, Extremadura, P. Vasco. Nacen mas en Madrid, Canarias, Baleares, Melilla, Ceuta, Murcia, Andalucía. Disminuyen por la crisis unas 405.000 personas (2013). En España puede perder unos 8M en 2064. Necesidad de *política Familiar*, favorecer la Maternidad, de éxito en los países nórdicos en UE y Francia, El % de PIB para familia es España 1,51%, UE 15 2,32% UE 27 2,26%. La natalidad en adolescentes 15 a 19 años fue de 11 por mil en 2012 (Francia 6, Alemania 5, Italia 5). EV 83 (80,6 V, 86,1 M). Los ahora nacidos tendrán EV de 90 años. La *Mortalidad* en 2012 fue de 405.615, tasa 8,6/mil h. En 2017 habrá mas muertes que nacimientos. Las mujeres en edad fértil (15 a 49 años) se han reducido.

El número de **Abortos** se ha incrementado en un 40% en 8 años, favorecida por la Ley de salud sexual y reproductiva 2/2010 (Ley Aído) con gran carga ideológica y fraudes en considerar el riesgo para la salud física y psíquica de la madre. Hubo 118.365 abortos 2011, 112.390 (2012), 108.690 (2013) unos 300 diarios 11,7/mil de mujeres en edad fértil el 20,35% de los embarazos abortaron (1/5), el 22% reiteran aborto. No nacieron 1M en 10 años. *La motivación*: petición de la mujer 89,9%, grave riesgo para la embarazada 5,67%, riesgo fetal 2,78%. Por edades (2012) 460 (<15 años), 13.198 (15-19^a), 24.329 (20-24^a), 25.584 (25-29^a) 48.800 en (>30^a). La tasa de abortos mas alta es de los 20 a 24 años 20/mil (2010), en <19 años 13/mil. Con un gasto publico anual de 20 M€. Se incrementaron las clínicas abortivas y consiguieron 350M€. La dispensación de píldoras PDD supuso unos 2,5M de dosis con lo que se evitaron embarazos. El modelo mixto anterior (plazos e indicaciones), deja de ser un derecho hasta la semana 14, por el modelo de indicaciones. La eugenesia va contra la Convención de Derechos de las Personas con Discapacidad (N.U. 2006, ratificada por España 2009). El derecho a la vida del concebido es un bien jurídico definido en el art. 15 de la Constitución, y sentencia del T. Const. 53/1985. Con la «*cultura de la muerte*» la libertad se hace «*perversa*», según «*Evangelium vitae*» (JPII), pues va contra la condición humana y eclipsa la conciencia moral. El Código de Deontología Médica art. 51.1 «*el ser humano es un fin en si mismo, en todas las fases de su ciclo biológico, desde su concepción hasta la muerte*».

Influencia Demografica de los extranjeros que son 4,6M (Rumania 795.000, Marruecos 771.000, Ecuador 278.000, R.U. 297.000, Colombia 280.000). Nacieron 425.000, de madre española 347.000, crecimiento vegetativo +0,8, de españoles -1,1. La fecundidad es de 1,23 hijos por mujer

y la edad media de maternidad es de 32 años en las españolas. Población <14 años el 14,9% de 15 a 29 años el 212,7% (2000) baja a 19,7% 8,7M (2007), de >65 años el 17,7% y de 80 el 6%. Se fueron ½M emigraron 547,890, inmigraron 291.000 (2013). El arraigo de los hijos de emigrante aquí nacidos es del 81%, su nota media de 6,15 (nativos 6,54), trabajan a los 18 años 12% (nativos 9,1%), los más discriminados los chinos el 75% alguna vez, frente al 26% de la media, y con mas abandono escolar 36% (frente al 15% de hijos de inmigrantes). En «*Instrumentum laboris*» se aborda las nuevas formas, matrimonios mixtos, madres solteras, *ideologia gender*, apertura a la vida, responsabilidad educativa, posición de los Estados, agravados por factores externos como la crisis económica, asistencia sanitaria, vivienda, medios de comunicación manipulación y falsedad. La ayuda a las familias debe ser mas efectiva que 24,25€ (hijo/mes), se requiere más ayudas según el 82%, ante el «*invierno demográfico*» con problema para las pensiones. Como novedad se mantiene la deducción de 1.200€ por cada hijo menor de 3 años para madres trabajadoras, compatible con nuevas ayudas a partir del 2015. Los que tengan hijos con discapacidad tendrán un impuesto negativo devolución de 1.200€/año con discapacidad >33% con rentas no de >8.000€ año, se incrementa según los hijos a su cargo el 2015 de 1 hijo 2.400€, de 2 a 2.700€, de 3 a 4.000€ y de 4 a 4.500€, La familias numerosas de 2 categorías 1.200€ si tiene 3 hijos o 2 y 1 con discapacidad, para la familia numerosa especial (5 hijos o 4 hijos con ingresos <75% IPREM), deducen 2.400€.

Principales problemas demográficos son la falta de natalidad y el envejecimiento. Nature indica que la población >80 años se triplica en 2050, y en países desarrollados 1.200M superan los 60. Se requiere una decidida ayuda familiar. Hay en España 9,9M de pensionistas, edad de jubilación 65,3 años. Gasto en pensiones 131.678M€, pensión media mes 1.006€. (máx 2.560, mínima 635,5€). El factor de sostenibilidad liga éstas a la Esperanza de vida y las cuentas públicas anuales, en 2019. El RD 16/2012 ha pretendido afrontar los retos *del envejecimiento demográfico* e incremento de las enfermedades crónicas, centrar al paciente en el eje del Sistema, compras centralizadas, evitar los abusos del turismo sanitario, que viene a costar unos 1.000M de € etc. Se ha incrementado el consumo de tranquilizantes, siendo las sustancias mas usadas tras el alcohol (70,6%) y tabaco (40,2%), en las edades de 45 a 54 años en Varones 9% y Mujeres 21,3%, de 55 a 64 años 11,3 V y 27% M. La *sostenibilidad* requiere mejorar la eficiencia, eliminar técnicas o terapéuticas sin valor, consumo impropio de medicamentos, gasto ineficaz (de un

20 a 40%), ampliar la atención domiciliaria, al profesional e implicarle en la Gestión, **Preocupaciones de los mayores** son el perder autonomía 92%, memoria 88%, enfermedades dolorosas 87%, crónicas 85%. Las 7 claves son: alimentación adecuada, actividad física, bienestar emocional, no hábitos tóxicos, medicamentos uso adecuado, seguridad vial, prevención y vacunación. Es importante la integración de los ancianos en la familia con un papel relevante («canguro» etc). Un test sanguíneo con 10 biomarcadores detectan precoz el Alzheimer (Un. Georgetown), y en la retina visualizar las placas de beta amiloide que fluorescen con curcumin. El tabaco, diabetes HTA, obesidad lo favorece. La rehabilitación neuropsíquica basada en la neuroplasticidad (Arroyo 2012) y remodelación de diferentes estímulos, técnicas de orientación a la realidad, actividades de la vida diaria, psicomotricidad, etc. La media de visitas en AP son por crónicas y recetas AP es 14,6%, para los de 65 a 74 años de 41,4% y >75 a 61,4% El sedentarismo 41,3% (INE 2013), calorías consumidas 1.800 persona/día, viven solos 4,5M.

Cambio social Las características de la población española está envejecida, predomina la población adulta, hay 1M de españoles emigrados, y 5M de inmigrantes). El nivel cultural medio (abandonan la ESO del 25 al 30%) analfabetismo 2,2% (2010). Universitarios matriculados 1.455.885, El Trabajo mayoritario es en el Sector Servicios 68%, (1ª 5,8%, 2ª 26,2%). La formación de calidad amplía las oportunidades. Hay un fuerte desequilibrio regional (mejor Madrid, Navarra, Cataluña, Baleares, menor Andalucía, Extremadura, Cast-LM). A una década del final de nuestra Guerra Civil y II Guerra Mundial en España el PIB en 1947-49 era de 59.800M\$ (Geary-Khamis 1990), teniendo en cuenta la población el PIB/habitante cada español disponía de 2.198\$/año, en 1975 esta cifra se multiplica por 5 y llega a 15.660 (2001). En los últimos 40 años se ha incrementado. El PIB en la actualidad es 1,04B.€, y la Rpc. 22.300€. El PIB se contrajo con la recesión -1,2% (2013), subirá 1,3 (2014) 1,7% (2015) y 1,9 (2016).

En los últimos 40 años España ha pasado de 35,4 M (1975) a 46,5 (2014), de ocupados 12,7M (1976) a 20,5 (2007) y 18M (2015), la esperanza de vida 73,2 (1975) a 82,27 (2014), 79,5 V, 85,5 M, hijos por mujer 1,26. La mortalidad infantil de 18/1.000 (1975) NV a 3,2 (2014). 1/3 de españoles no les afecta la exclusión social, según los 35 factores, no poder pagar calefacción medicamentos, alimentación adecuada etc. Afectaba a 7,2M (2007) el 16,35, es de 11,7M el 25%, exclusión severa 5M el 10,9 %. Hay 2.306.000 niños (27,5%) bajo umbral de pobreza. Recomendaciones

a los Gobiernos por N.U.: 1. Combatir *desempleo juvenil* 2. Fomentar legislación de *conciliar vida familiar y laboral* 3. Contribuir *envejecimiento activo* y valoración de los mayores 4. Romper ciclo de transmisión de la pobreza *familiar* 5. Prevención de violencia *familiar* mediante el Sistema educativo, fomentar la igualdad y respeto a la diversidad,

Colegios católicos concertados 2,458 supone un ahorro para el Estado 2.500M€. Universitarios matriculados 463.456 (1975) y 1.455.885 (2014), con 80 Universidades, 50 públicas, 30 privadas, 14 católicas (con 78.960 alumnos), 2.936 departamentos, (2.503 en U. públicas, y 433 privadas), y 10.698 catedráticos. La Formación Profesional facilita el acceso al mercado laboral, estudian 35% de alumnos, con 150 títulos en 26 familias. Los doctores que trabajan en el sector privado son el 16% (OCDE 30%). La tasa de paro es del 26,36%, tienen solo Educación primaria 39,85%, ESO 1ª etapa FP 1ª 33,4%, ESO 2ª FP 2ª 26,33%, E. Universitaria 16,4%, con Doctorado 4,97%.

Identidad Personal. Según Erikson *la Identidad vs. confusión* de roles buscando metas, valores, y creencias, como utilizar habilidades logradas en *industriosidad vs inferioridad*. La confusión es normal, la fidelidad al compromiso ayudan al desarrollo y solución de la crisis. La virtud de la fidelidad con la identificación con valores, religión o grupo étnico. La **Educación** Según el Informe PISA los 15 años, los niños españoles ocupan el lugar 13 de 18, el 16,5% 1/6 no sabe interpretar una factura, a) fallan en Educación financiera y en Lectura y Matemáticas). b) lo más frecuente es pretender acumular conocimientos, y c) prioriza el descubrir competencias y lograr objetivos personales, se orienta a lo práctico «*know how*», es importante descubrir competencias, mas que acumular conocimientos y mas la información que la erudición. *Saber vivir mas que saber leer*. En España el nivel de formación es de Enseñanza primaria y 1ª etapa del 48%, de ESO 2ª etapa 22%, Educación terciaria 30%. Alumnos matriculados en la E. pública 5,5M, E. privada 2,5 (2014).

La **adolescencia** en su tránsito hacia la adultez, logran el pensamiento formal (Piaget), la madurez sexual (Freud), la moral convencional (Kohlberg). Los jóvenes están en 4 estados de identidad (J. E. Maciá): *el logro de identidad* (de la crisis al compromiso), *la exclusión* (compromiso sin crisis), *moratoria* (crisis sin compromiso), *Difusión sin identidad* (sin compromiso ni crisis). Problemas: Embarazo, ITS, se trabaja con orientación de la sexualidad y paternidad. Las prioridades son familia 76, trabajo 59, amigos 50, tiempo libre 46, religión 7, política 5. La integración depende de 3 dimensiones: comunitaria, individual y familiar.

El problema de la *Delincuencia* 2 tipos: Ofensor de condición (escapan de casa, no acatan normas, reiteran faltas), Acciones criminales (abusos, robar, violación etc), 7.500 jóvenes han agredido a sus padres (2014) *Delincuencia: Factores de Riesgo*: nivel socioeconómico, historial abusos, problemas psiquiátricos. 7.500 han agredido a sus padres (2014)- Familias sin reglas, despreocupadas de los hijos. Requieren programas de prevención y rehabilitación.

Etapas de descubrir la vida, de interrogantes profundos, de búsquedas angustiosas incluso frustrantes de los primeros repliegues sobre sí mismos, y de desconfianza hacia los demás, de fracasos y amarguras. Hay una crisis religiosa, con la maduración intelectual y la emancipación.

Población juvenil, en nuestro país los adolescentes vienen a ser el 11% de la población, según la OMS se consideran de 10 a 19 años Adolescencia temprana de 10 a 13 años, media de 14 a 16 y tardía de 17 a 19 años. Paro juvenil 53,8% baja a < 50% (2015).

SEÑAS DE IDENTIDAD: 1. Más autónomos: se comunican poco entre ellos, 80% realizan estudios secundarios 2. VIDA SEXUAL, Gran interés y preocupación por las relaciones sexuales. FIDELIDAD, valor en alza. 3. PEQUEÑOS HURTOS No explicación económica. Necesidad de tener en el presente. La comunicación padre-hijo es difícil, éste permanece abúlico, conectado a las redes sociales. El 31% de abandono escolar en el paro. Los «jóvenes nini» (15 a 29 años) de 1/10 han pasado ¼ el 25,8%, con minijob el 22%. La utilización de nuevas tecnologías TIC han pasado del uso al abuso, conectados a consolas, teléfono móvil, ordenador; excesiva conexión a redes sociales, algunos con dificultades de relación, requieren terapia familiar y control tiempo de exposición. Pretenden tener éxito *sitcoms* en las redes sociales donde aportan fotografías y datos pueden verse afectados por *grooming*, unos 30 casos día, y adultos que se aprovechan. «*Valores en los Jóvenes 2014*». La Encuesta del Centro Reina Sofía y FAD muestra que han cambiado de «consumistas y juerguistas» a comprometidos, con la crisis han cambiado hacia valores tradicionales como ser honrado, leal, trabajador, responsable o familiar el 87%, el carácter social del 80 al 87% tolerantes, solidarios, 72% independientes. Las *Tipologías*: Despreocupados por lo ajeno (muy suyos) 28,2%, Conservadores por integración (buscan el éxito laboral) 22,1%, Rebeldes con causa y confusos 21%, Incívicos y despreocupados 14,8%, Conservadores, altruistas, religiosos 8%, Toleran aborto, adopción por homosexuales 60%.

Salud de los Jóvenes Los TCA (Trastornos Comportamiento Alimentario) de 12 a 21 años en chicas un 4,5%, Anorexia 0,4%, Bulimia

1%, no bien definidos 3,1%. El sobrepeso de 8 a 17 años un 26% (Baleares 26,5, P. Vasco 25,5, Galicia 23,8, Andalucía 22), Obesidad 12,6%. El 51,4% creen tener un peso adecuado, 43,2% excesivo, 5,2% por debajo. *Estado de Salud* con infecciones respiratorias altas, y 7 a 15% con alguna enfermedad crónica: Un 70% acudieron al médico de AP al año, 41%, consumieron medicamentos 93% (de 16 a 24 años). Enfermedades frecuentes: alergias, migrañas, asma, bronquitis, dolor lumbar-cervical, ansiedad, insomnio, depresión, fatiga crónica, hipertensión. El suicidio fue el 9,7% de las muertes (15 a 29 años). Con Obesidad 10,2%, y sobrepeso 32% (UAM). TCA afecta 0,5% de los chicos y 3,9% chicas, a unos 28.000.

Relaciones sexuales. El uso de anticonceptivos en los adolescentes se ha incrementado desde 1990, alrededor del 83% de chicas y 91% de chicos utilizaron un método anticonceptivo en su reciente relación sexual se inician a los 16 años 29,7% obtienen información de los amigos, hermanos mayores, medios de comunicación, de la Escuela. Se requiere: la Prevención de Embarazos, tener Autoestima y motivación, fijar metas para obtener éxito, Educación sexual, contar con apoyo familiar y amigos adecuados.

La primera experiencia sexual de media a los 17 años, a los 15 del 5% (2004) al 12,3 (20012), utilizaron preservativo 68,6%, píldora anticonceptiva 18,6%, DIU 6,7% marcha atrás 17,3%. Consideran tener formación sexual buena 67%, mucha 17%. Hubo un 5,4% (2011) de embarazos no deseados (*Injuve*) unos 11,000 a 18,000 en <19 años, IVE 7,2% de todos los abortos, en adolescentes 13,658 (2012). La encuesta (2013) de 8,000 adolescentes (M. Sanidad) 1/3 han sufrido abusos por su novio, y el 16,4% dicen controlar a su novia. 1/3 de las jóvenes no utiliza métodos anticonceptivos (31% preservativo, 27,7% nada, 16,6% PDD. Embarazos IVE a los 19 años 3,2/1000 (1990), 7,4/1000 (2000), 13,7/1000 (2007) y 12,7 (2013). Las leyes abortivas 1980 y 2010 art. 15 no nacieron el 90% con Sdme. de Down (Derechos Personas Discapacidad (ONU 2006).

Las principales actividades de 15 a 29 años son con el ordenador, salir con amigos, música, tv, descansar, prensa, radio, deportes, cine, excursiones.

Lo que no pueden hacer <18 años Si pueden hacer

Federarse deportes sin autorización paterna darse alta red social >14 años someterse a Trat. de reproducción asistida relaciones sexuales con adultos >13 a *piercing* sin autorización paterna consentimiento operación Quirúrgica >16 apostar contraer matrimonio >16^a, juez 14 años votar elecciones responsabilidad penal 16 años firmar contrato compra-

venta firmar contrato laboral 16 años comprar alcohol, tabaco aborto sin consentimiento paterno, 16ª viajes sin autorización paterna, <18 años conducir ciclomotores.

Trabajo y estudios: Los jóvenes de 19 a 24 años solo trabajan el 18,5%, estudian el 44,7%, estudian y trabajan 23,6%. Los que estudian son de clase alta el 68,8% de clase baja 27,3%. El *Paro juvenil* afecta al 55% unos 840.000, de 16 a 19 años 203.900, de 20 a 24 años 729.400. Casi el 50% aceptaría cualquier trabajo y lugar, Jóvenes residentes en el extranjero <19 años 99.240, de 20 a 24 años 100.880, de 25 a 29 años 102.500. Preguntado a los chicos ¿que quieres ser de mayor?: deportistas 27,3%, seguridad y fuerzas armadas 18,3m, carreras técnicas 8% a las chicas 27,7 educación, sanitarias 14,1, cuidado animales 13% (Adecco 2015).

El 40% de los adolescentes no saben enfrentarse a las dificultades de la vida diaria, porque de pequeños han hecho lo que han querido. El No también educa, reaccionan con agresividad. Son presa fácil para el alcohol y drogas para superar la frustración. La educación emocional se fragua desde la infancia, «*en la infancia se vive, después se sobrevive*». Hay que enseñarles a pensar y a debatir para defender sus propios criterios, que transmitirles valores, respeto, tolerancia, sentido de la justicia. La familia hace o rompe la personalidad (Ackerman). Detectar relaciones peligrosas, evitar mensajes contradictorios, la sobreprotección permisividad y falta de normas, no tolerar conductas violentas, y ser «colegas» en vez de padres. Viven con sus padres el 80,4% (15 a 19 años), 69,5% (20-24ª), 45,9% (25-29ª), Total 63,2%. Vincular la vida con los demás, y crear personas responsables con «*brújula moral*», espiritualidad, y valores.

Aumentan los casos de *maltrato en el ámbito familiar*. El Informe de la Fundación Anar (2013) en las llamadas recibidas por *adultos* manifiestan: Maltrato físico 11,7%, psicológico 9,1, abandono 5,3, abuso sexual 5,2 violencia escolar 5,2, agresiones extrafamiliares 2,3, problemas jurídicos 13,8, de conducta 9,4%, solo se solucionan 6/10 violencias filio-parental. Según los *niños y adolescentes*: maltrato físico 8,1; agresiones extrafamiliares 2,5; problemas de sexualidad 9,9; psicológicos 11,1; sentimentales 12,2; del colegio 7,8; con amigos 3, de separación 1,5%. Menores de 12-13 años agreden a sus progenitores, con un 16% de los delitos. Aumenta *bulling* en menores. La Fiscalía del Estado señala denuncias de padres a sus hijos 2.683 (2007), 5.209 (2009), 8.000 (2010). En 2013 se fugaron de sus casas 13.000 jóvenes.

Consumo de Drogas Son sustancias que producen placer porque interfieren en los circuitos de la dopamina, y en la producción de seroto-

nina y noradrenalina. El consumo (Injuve) de alcohol en el último mes (14 a 16 años) es del 63% (1/3 se emborracharon último mes), tabaco 26% (fuman a diario 15%), Hipnosedantes 3,5%, Cannabis el 13,3 (2006) 17,2% (2012), 83.000 adolescentes de consumo problemático, Éxtasis 1% alucinógenos 1 Anfetaminas 0,9, Cocaína 1,5, Heroína 0,5, Inhalantes volátiles 0,4. La mitad en Madrid repiten curso. El consumo de Cocaína 7,2% (de 14 a 18 años). El *uso de drogas en E,2ª* (Estudes 2013) *Fuman* el 39,7% de chicas, y 34% de los chicos El Cannabis se ha incrementado es el país 3º de Europa, con un 9,6% de 15 a 64 años. El 16,6% en universitario andaluces (UMA), se emborracharon el 40% el último mes, hicieron botellón 15% consecuencias absentismo en clase 30%. Según el Eurobarómetro 2014 el consumo de nuevas drogas de 15 a 24 años en 2011 fue del 5%, en 2014 el 13%.

Alcohol: las borracheras del 25,7% en escolares (2006) a 35,3% (2010) y 29,1% (2012), obtienen el alcohol de los supermercados, 1 de 4 llega a casa los *finde* de 4 a 8 de la mañana, y aseguran que sus padres no saben donde están. La edad media del consumo de alcohol y tabaco a los 13 a 14 años, drogas ilegales entre 15 a 16. Hacen botellón el 62% a los 14 años, 36,4% a los 15 el 51,1%, a los 18 el 77%. Se ha pasado al modelo anglosajón, de excesivo consumo de alcohol (*binge drinking*) atracón de alcohol, tomar >5 vasos en unas 2 horas, lo que puede producir riesgos cognitivos, de memoria y aprendizaje en un cerebro en desarrollo. De 15 a 19 años, ha subido el consumo en chica del 13,7% y chicos 20% (2007) al 17,2%M y 21%V (2011), de 15-24 años el 11%V y 5,6%M. Así pues sus efectos aparte del daño orgánico del coma etílico agudo, daños psiquiátricos, daños sociales, las consecuencias de accidentes Se requiere su prevención en el ámbito familiar, educativo, comunitario, legislativo.

El *LSD*, el nuevo *Smile* y otros alucinógenos considerados «*drogas de club*». La *ketamina* distorsiona la percepción y produce sentimientos de aislamiento ambiental y causar delirio y coma. La Metoxamina MXE, alternativa a la ketamina, es un anestésico para sedar caballos, ya ha producido muertes en UE. El *rohynpnol* y *GHB* son sedantes pueden producir convulsiones y coma, el *Flumitracepan* (droga de las violaciones) de efectos graves con alcohol. La heroína sintética AH 7921 es un opiáceo sintético. El *miau-miau* vendido como fertilizante y la *mefredona* son muy dañinas.

Internet los adolescentes españoles con riesgo de ser adictos, el 40% conectan mas de 2 horas diarias y el 21% presentan señales de alarma, contactan a desconocidos 59,7%, acceden a pornografía 53,5%, víctimas de *ciberacoso* 13,3%, lo conocen el 40%. *Perfiles:* hay 4: 1. «*stuck online*»,

atrapados online, descuidan su higiene y rutinas diarias. 2. hacen *malabarismos* estresados, se equilibran con buenas habilidades sociales, se autorregulan, 3. *Completan una etapa*, con el desarrollo de la edad, terminan autorregulándose reconocen lo negativo, 4. *matan el tiempo* aburridos.

Funciones de la Universidad: 1. incrementar los conocimientos por medio de la investigación y 2. comunicar los conocimientos a través de la docencia. El EEES el grado es de 4 años, Master 1 a 2, doctorado (cursos, suficiencia investigadora, tesis) 3 años. El gasto público viene a ser el 4,35% del PIB, (UE 5,4%). Han disminuido un 3,6% de 1,6M de estudiantes (2000) a 1,4M (2015) Hay 50 Universidades públicas y 30 privadas, con (2013-14) 1.326.114 alumnos en las públicas. (carreras 1.239.360, master 84.290), Universidades privadas 206,614 (carreras 173.312, master 33.300). En la UNED. 260.000 estudiantes. Las tasas de matriculas representan el 17,2% del coste en Madrid y en Cataluña el 15,8%. La educación universitaria es del 30%, se ha multiplicado por 4 en los últimos 30 años. Los jóvenes españoles de 25 a 34 años tienen estudios universitarios el 37% (UE-27 el 26%), M 44%, V 34,3%, media 37% (UE M 33,5, V 26,4 media 26%). La Reformas sobre la autonomía universitaria pretende evitar la endogamia, desarrollar la acreditación de profesores y la FP superior. La mitad de los estudiantes universitarios cursan Ciencias Sociales y Jurídicas, al año de terminar la ½ ha obtenido empleo, y a los 4 años 1/3 tiene empleo de baja calidad (manuales). Hay un desajuste entre la elección de los estudiantes y el mercado laboral. Con mas salidas: Medicina 94%, Óptica 84%, Ciencias actuariales y financieras 84, Automática y Electrónica Ind. 82,6, Electrónica 82,5, Farmacia 81,4%. Las peores, navales, radioelectrónica, algunas ingenierías, diversas filologías, historia. La Educación es el principal motor que desarrolla el talento personal, de movilidad social y de equidad.

En la **Enseñanza de Ciencias de la Salud** hay que tener en cuenta la nueva concepción de la A.P. de la Conferencia de Alma-Ata 1978, y la carta de Ottawa 1986, el R.D. 137/84 de Estructuras Básicas de Salud, La Ley Gral de Sanidad de 1986, y la LOPS 44/2003, la adaptación a Bolonia 1999, implantación 2010. Los EEES y créditos ECT según Competencias, Objetivos del aprendizaje, Técnica y Metodología del Trabajo, actividades del alumno y profesor, horario de clases, presenciales, trabajo personal, evaluaciones. En la definición de objetivos taxonómicos (Bloom): 1. lo que se debe saber (contenidos), 2. procedimentales (saber hacer), 3. actitudinales (saber estar), 4. estrategias: conocimiento integrado por bloques, o resolución de casos (*case based leaning*), PEOP plan de estudios orientados a pro-

blemas, 5. donde: Centros de Salud, Hospital, 6. Como se debe evaluar. La *piramide de Miller* indica: *Conocimiento* (saber), *Competencia*(saber como), *Actuación*(demostrar como), *Práctica* (hacer). La *enseñanza ha cambiado* a) por *el incremento exponencial de los conocimientos* básicos y clínicos. b) por las *nuevas tecnologías*, c) *nuevos patrones de enfermedad* (envejecimiento, crónicas, degenerativas), d) *Enfasis en la prevención y promoción* de la salud (Carta de Ottawa). e) *trabajo en equipo*, f) *Medicina basada en la evidencia* (pruebas) y en la *afectividad*(comunicación, según el tiempo de consulta (52% de A P son 5'), g) *requerimientos éticos, psicológicos y sociales* La enseñanza Médica son 6 años, Materias troncales 270 (75%), de Universidad 90 (25%), Créditos europeos 360. En los años 80 se licenciaban unos 10,000 al año, con el *numerus clausus* se llegó a 4.300 (2004) y a 6.890 (2014). Los Médicos del SNS 39,6/10.000 h, (2013 puesto 10 y 37 (2014) puesto 16 (UE 33,1). Enfermeros 52,7/10.000h (UE 75,9), Navarra 83,3, Andalucía 37,5. Centros de Salud 13,000 con 28.500 AP, 29.600 enfermería, otros profesionales 20,500.

Los **MIR** (RD 127/84), Los MIR de 6.948 (2009) a 6.102 (2014), El coste medio de la formación MIR es de unos 200.000€. La LOPS (ley de Ordenación de Profesiones Sanitarias), considera la oferta de plazas de acuerdo a las necesidades del SNS. La enseñanza: conocimientos comunes por la troncalidad 2 años. Troncos: Médico, Qirúrgico, Laboratorio y Diagnóstico clínico, Imagen, No troncales: Anatomía Patológica, Oftalmología, Pediatría, Psiquiatría, y específica: ACE (Areas Capacidad Especifica) de 2 a 3 años. Se crean 2 especialidades nuevas *Psiquiatría del niño y adolescente. Genética clínica.* y las *áreas de capacitación* Enf. Infecciosas, Hepatología avanzada, Neonatología, Urgencias y Emergencias. Con la nueva troncalidad especialidades como M. Preventiva y S:P. requieren una rotación común en los 2 primeros años Hay que conocer y transformar la realidad, para aminorar el impacto de la crisis «*Dar un alma a la Medicina, y una conciencia a la ciencia*» (J. Bernard).

BIBLIOGRAFÍA

- ACOSTA MV et al (2005). Evaluación conducta alimentaria de riesgo. Estudio transcultural entre adolescentes España y México Int. J. Psych and PsTherapy v5-223m Adecco. Encuesta edad de 4 a 14 años. 2015.
- AGUILÓ ALFONSO (2014). Educar el Carácter hf como educar 11 ed. Madrid.
- ALAN GUTTEMACHER 1997 Institute Risk and realities of early child bearing New York AGI.

- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETR AND GYNECOL: 2010 Guideline for women's health care 3er ed.
- ARANDA D. et al. (2009) Jóvenes y ocupación digital Informe sobre el uso de herramientas digitales por adolescentes en España UOC Barcelona.
- ARGANDOÑA A. 2009 Libro blanco del consumo responsable de alcohol en España Diageo.
- AYUSO SANCHEZ (2010) Juventud y familia a comienzos s. XXI en Jóvenes españoles FSM. Madrid.
- BAIGORRI A. 2006 Botellón más que ruido, alcohol y drogas Rv And C.sociales 6, 168-172.
- BANKAJA IVID (2012). Desajustes laborales y consecuencias en el Capital humano.
- BILLAN F. (2002) Pattern of lower-lowest fertility in Europe HPDR Max Plank Inst Germany.
- CENTRO DE INVESTIGACIONES SOCIOLOGICAS 2011, 2012 Barómetro CIS Madrid. Cornellá L.
- CANALLS J. 1998. Técnica de entrevista a adolescentes An Esp Pediatría.
- DEL REY CALERO J. (2007) Fundamentos de epidemiología para profesionales sanitarios Ed. R. Areces. DEL REY CALERO J. (2010) La sexualidad de los adolescentes An RANM t CXXVII c. 1, Rey Calero (2014) Crisis económica y Global. Gestión de Salud An RANM.
- DE MIGUEL M. Adaptación planes de Estudio al proceso de convergencia europea. DGU.
- ELZO J. (2008) La voz de o adolescentes PPC Madrid. (2006) Los jóvenes y la felicidad PPC.
- FOESSA-CARITAS VII Informe sobre exclusión y desarrollo social en España. 2014 Fundación Santa María (2010) Jóvenes españoles FSM.
- GONZALEZ QUIROS J.L. 2009 Medicina, antropología y política en la formación del Médico.
- GUEVARA M. J. 2011 Bolonia en pocas palabras Sal Terrae 153-157.
- HARDEN R. M. (2008) E-learning, Caged bird or soaring Eagle? Medical teacher 30:1-4.
- INJUVE (2012) Juventud en España. Madrid.
- LISON TRALOSANO C 2007 Introducción a la antropología social y cultural Akal Lopez Blanco (2009) Jóvenes en una Sociedad cambiante Tomo I Injuve Madrid.
- MACARRON A. El suicidio demográfico español 2011 Homo legens Matey P. (1997) La nueva epidemia de los adolescentes Salud y Medicina.
- MORENO MINGUEZ (2012) La transición de jóvenes a una vida adulta. F. La Caixa Barna.
- OCDE Panorama de Educación 2014.
- OLIVA A. 2003 Adolescentes en España a principios del s. XXI Cultura y Educac 15-4:373-83.
- ROCHA F. (2012) El desempleo juvenil en España Fundación 1º mayo. Madrid.
- RODRIGUEZ OLAIZOLA J. M. 2011 Gente sólida para tiempos líquidos. Sal Terrae 11-74.
- WEIDMANN JENS Marktwirtschaftliche Principien in der Wahrungssunion. Deutsche Bundesbank 2014.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane

Muchas gracias por su exhaustiva y, como siempre magnífica, presentación. De sus datos llama la atención la enorme disparidad de coste para la enseñanza de la medicina entre diferentes universidades españolas, de apenas 900 euros/alumno en las andaluzas hasta casi 3000 en Barcelona. ¿A qué causas atribuye esta situación y que consecuencias derivarán de ella?

Prof. Calatayud

Muchas gracias Prof. Rey Calero por su magnífica intervención y puesta al día de un tema tan interesante como es la educación. Me ha parecido entender en una de sus diapositivas que la juventud rechazaba el suicidio. En la última reunión de ALANAM se discutió del tema y se comentó que en los últimos tiempos, no solamente la agresión había aumentado, sino la autoagresión, entre los jóvenes. Me gustaría que me aclarara algún dato más sobre este tema que nos afecta a todos. Mi enhorabuena nuevamente y muchas gracias.

Prof. Rodríguez Rodríguez

La exhaustiva aportación de datos en torno al aspecto sociosanitario de la educación desarrollado por el Profesor Rey Calero, ponen de manifiesto la generalización y tendencia de los hechos.

Una consideración sobre el porqué de su realización, estaría soportada, a esa edad, al menos, a la educación, a la vida familiar y al ambiente sociocultural. Me gustaría conocer la opinión de D. Juan Rey Calero, si comparte la tesis, de que el resultado obedece a una formación y educación, prácticamente exclusiva en valores instrumentales, económicos o de racionalidad económica, y de ausencia de captación, o aprendizaje en valores internos, emocionales, de sentimientos, intrínsecos o valores puros.

Como siempre muy bien D. Juan.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Muchas gracias a sus intervenciones sobre los métodos de mejora del proceso educativo.

El Porf. Seoane con su clara precisión aborda el gasto tan dispar de unas enseñanzas médicas en la Universidad de Barcelona, frente a otras mas bajas de Universidades del Sur de España. De 9 Facultades de Medicina hemos pasado a 40. La prevalencia de los Departamentos, creando sus propias plazas, a veces con endogamia, ha motivado una amplitud de profesorado, que repercute en los gastos por alumno, ya que los costes por matricula apenas cubre el 25%.

El Prof. Calatayud plantea el problema de la agresión juvenil y el Suicidio, Este es inferior a lo que ocurre en países nórdicos. El Suicidio en España es de 3.539 casos (2012) mayor que lo homicidios (unos 1.500) y Accidentes de tráfico (1.300). El Suicidio fue el 9,7% de las muertes, en los jóvenes de 15 a 30 años. La vinculación familiar es clave, por otro lado nuestros jóvenes no están preparados para la frustración, no saber manejar los conflictos de la vida misma. El maltrato familiar (Fundación Anar) es físico en el 11,7% y psíquico 9%. Se describen uno 8.000 casos de *bulling* y unos 30 diarios de *groming*.

Nuestro Secretario insiste en el número de estudiantes de Medicina, los MIR que de 6.948 (2009) se convocan 6.102 (2014) y la Troncalidad. Esta con unos 2 años comunes para los troncos señalados RD 369/2014 de Medicina, Cirujía, Laboratorio y Diagnóstico clínico, Imagen. Las ACE (Áreas de Capacidad Especifica) de 2 a 3 años. Otras no troncales: Anatomía Patológica, Oftalmología, Psiquiatría, Pediatría, se crean áreas de capacitación: Infecciosas, Hepatología avanzada, Neonatología, Urgencias y Emergencias. Es importante adecuar estos criterios con la LOPS (Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias), y las necesidades del SNS.

Muchas gracias.

EPIDEMIA DE ENTEROBACTERIAS CON CARBEPE- NEMASAS TIPO «OXA48»

UNA EPIDEMIA SILENTE Y UNA «PRUEBA DE STRESS» PARA NUESTROS HOSPITALES

Por el Ilmo. Sr. D. RAFAEL HERRUZO CABRERA

Académico Correspondiente

Resumen

Las bacterias con gen bla-OXA48, están produciendo brotes con bastante frecuencia en nuestros hospitales de tercer nivel, como ocurre en HU La Paz desde finales del 2010. Estas bacterias tienen gran resistencia ambiental y capacidad de difusión entre enfermos. La mayoría de los casos son solo colonizaciones, no infecciones. Las medidas tomadas para su control, son básicamente las mismas del CDC y ECDC, pero con mayor especificación y adaptadas a nuestra estructura hospitalaria. Estas medidas han logrado eliminar las bacterias OXA48 en niños pero no en adultos, sobre todo por problemas estructurales y de funcionamiento.

Abstract

Bacteria with bla-gene OXA48 outbreaks are occurring quite frequently in our tertiary hospitals, as in HU La Paz, since late 2010. These bacteria have a high environmental resistance and great diffusion capacity between patients, but the most of cases are colonizations, not infections. The control measures are basically the same described by CDC and ECDC, but with greater specificity and adapted to our hospital structure. These measures have succeeded in eliminating bacteria OXA48 in children, but adults have failed, especially for structural and operational problems.

1. GENERALIDADES SOBRE LAS ENTEROBACTERIAS CON CARBEPENEMASAS

La frecuencia de aislamiento de microorganismos con carbapenemasas en nuestros enfermos de hospitales de tercer nivel no ha hecho más que crecer desde 2007, probablemente debido a la suma de dos factores: 1º una difusión comunitaria de estos microorganismos (a partir de personas colonizadas, o bien, procedentes del agua de bebida como en la India) y 2º una diseminación hospitalaria (generalmente por manos contaminadas) a partir de enfermos con microorganismos multi-R a antibióticos, más frecuentes en enfermos con cáncer, cirugía, estancias largas, etc, junto con un exceso de tratamientos antibióticos, determinándose un microambiente intestinal favorable, lo que ha permitido su selección y proliferación. Una de las especies más destacadas ha sido *K. pneumoniae*, asociada a infecciones en tracto urinario, herida quirúrgica, septicemias y neumonías por ventilación asistida. Los estudios de biología molecular de estos aislados microbianos detectan genes de resistencia antibiótica como los que codifican carbapenemasas tipo A, B y D de Ambler. Dentro de las carbapenemasas de clase A destacan las de tipo KPC identificadas primero en *K. pneumoniae* en USA, mientras que entre las de clase B o metalobeta-lactamasas (que contiene zinc en su sitio activo), destacan las de tipo VIM y NDM, descritas en Verona y Nueva-Delhi, respectivamente. Por último, entre las de la clase D, destaca la OXA48 aislada en Turquía, Israel y otros países ribereños del Mediterráneo

Todas ellas producen betalactamasas y algunas también están unidas a modificación de las porinas. Pero este último mecanismo de resistencia puede ser contraproducente para esas bacterias dado que esa modificación también produce una menor utilización de los sustratos y reducción de su capacidad de multiplicación. Por todo ello pueden ser eliminadas en el intestino por bacteriocinas, competencia nutricional, etc de otras bacterias sin estos mecanismos de resistencia, siempre que logremos reducir en el enfermo la presión antibiótica y dejemos pasar bastante tiempo (a veces, varios años).

2. EPIDEMIA DE ENTEROBACTERIAS CON CARBEPENEMASA OXA48 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

En nuestro HU La Paz, al igual que en otros hospitales, hemos sufrido una epidemia de *K. pneumoniae* productora del gen bla-OXA48

que es parte del trasposón Tn-1999, (a partir de ahora la denominaremos KpnOXA48), que ha determinado que estas bacterias sean prácticamente resistentes a todos los antibióticos excepto a amicacina, colistina y fosfomicina. Además, el gen bla-OXA-48 se ha transmitido a otras especies, y se ha diversificado en varios clones de *K. pneumoniae*, identificados por PCR, que detecta fragmentos repetitivos en el DNA plasmídico. Alguno de estos clones han sido especialmente exitosos, con difusión en distintos países como es el caso de los secuenciotipos ST405 y ST11 que corresponden con nuestros clones 1 y 11 respectivamente.

Entre el 2010 y el 2013 se han detectado mas de 600 casos de enfermos con KpnOXA48. Casi el 100% son *K. pneumoniae*. Hasta 2013 aproximadamente la mitad de los casos eran infecciones, pero después la proporción colonizados/infectados ha ido creciendo, ya que al principio se estudiaban principalmente las UVIs, pero al valorar también las plantas en las que ha habido algún caso, se han podido detectar un gran número de colonizaciones que habrían pasado desapercibidas si no se hubiese hecho una búsqueda exhaustiva y sistemática. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que aunque se trate de colonizaciones, también tienen una gran capacidad de difusión a los enfermos adyacentes, e incluso, como luego veremos, a los que ingresan en una habitación donde estuvo un paciente con Kp-OXA48 (pero que ya está de alta).

Estas bacterias tienen gran capacidad de supervivencia en el intestino de los enfermos, siendo muy parecida a la descrita por Zimmerman (como hemos comprobado en nuestros enfermos que reingresan), y también hemos valorado en nuestro laboratorio de la UAM otros aspectos como han sido los siguientes:

—susceptibilidad a los desinfectantes (semejante a otras enterobacterias sin OXA48), aunque esto sirvió para darnos cuenta que el desinfectante de superficies que se usaba en nuestro hospital (una mezcla de amonios cuaternarios diluida) era el peor de los estudiados. Por eso hubo que reforzarlo con alcohol de 70 y al final se sustituyó por un desinfectante clorado.

—supervivencia en superficies, que llegó hasta los 21 días, mucho más que *Acinetobacter* que se tenía como muy resistente en el medio ambiente.

—capacidad de difusión a partir de la contaminación de los dedos: hemos comprobado que pueden tocarse más de 10 superficies diferentes y aún se siguen transmitiendo estas bacterias.

—cierta resistencia a la acidez: se necesitan pH de 4 o menos para evitar su crecimiento, por lo que deberíamos evitar en lo posible administrar antiácidos a nuestros enfermos.

—reducida capacidad de competitividad microbiana con *P aeruginosa*, *Enterobacter*, *E coli*, etc, que están en la microbiota entérica, por lo que en ausencia de tratamiento antibiótico, estas bacterias irán desplazándola del reservorio intestinal.

—buena capacidad de supervivencia en presencia de biofilm y caldo de cultivo diluido 10 veces, lo que explicará uno de los reservorios ambientales encontrados y sus posibilidades de tratamiento.

3. MEDIDAS TOMADAS PARA SU CONTROL

Desde 2011 se constituyó un Grupo Estratégico para evitar o reducir la transmisión cruzada de Kpn-OXA48, ya que las medidas aconsejables requerían la coordinación y ayuda de diversos Servicios (Medicina Preventiva, Microbiología, Medicina Interna, Salud Laboral, Admisión, Informática, etc) así como de la Dirección (Médica y de Enfermería) y Epidemiología de la CCAA de Madrid. Después de poner en marcha las medidas que se describen en la tabla 1, comprobamos que eran en esencia similares, pero más detalladas y adaptadas a nuestra realidad, que las descritas por Toolkit en el CDC (2012). Además, nuestras medidas han servido de base para las del ECDC (2014). Dichas medidas, estratificadas según la cadena epidemiológica, son muy lógicas pero chocan con muchos problemas que requieren gran capacidad de diálogo y organización. Por ejemplo originan mayor trabajo en los Servicios afectados, que además tienen muchas veces estructuras poco adecuadas para lograr el aislamiento de los enfermos, lo que obliga a cambios de habitación no siempre posibles, se tienen que realizar múltiples reuniones con cada Servicio no solo para explicar y concienciar de las medidas, sino también para comunicar los casos incidentes o los problemas habidos en las medidas aconsejadas, etc.

Ante cada nuevo caso se deben realizar las siguientes actuaciones: tras recibir la comunicación telefónica de Microbiología, se incluye en una lista de enfermos en precauciones (de contacto y otras), que lleva Medicina Preventiva. A los enfermos con OXA48 se les incluye en su historia clínica electrónica un aviso («código rojo») para ponerlos en precauciones de contacto desde el diagnóstico hasta el alta, y también

si reingresaban en el hospital. Además, los facultativos y enfermeros de Medicina Preventiva van a la planta donde está el caso y lo ponen en conocimiento de los médicos y enfermería que lo llevan, se valora si se puede trasladar a la planta-cohorte de enfermos con OXA48 (5ª planta de Traumatología) y si ello no es posible, se transforma su habitación en individual (trasladando los otros enfermos que estaban en esa habitación tras comprobar por PCR —resultado en solo unas horas— que no tenían KPOXA48), se incluye en su historia clínica una hoja donde se describen las «precauciones de contacto» y se señalizan también en la entrada de la habitación. Además, se informa al enfermo y/o familiares, para que colaboren y no se sorprendan de los cambios que observarán en el personal sanitario (uso de bata desechable, guantes, etc). Se indica al enfermo que en la ducha use clorhexidina jabonosa 4%, y se le da un folleto informativo de lo que significa la colonización por estas bacterias con OXA48 y las medidas a tomar, tanto en el hospital como luego en su casa, tras el alta.

Además se estudian los pacientes que habían estado en contacto con ese enfermo antes de conocerse que tenía KpOXA48 (enfermos denominados como «código naranja»). Se diagnostica en ese momento su colonización mediante PCR, para incluirlos como casos (código rojo) o bien para excluirlos de la lista de código naranja. También se anota en un fichero informático aquellos contactos que habían sido dados de alta sin poder estudiarlos. Estos quedan con el código naranja hasta su próximo ingreso en HU La Paz, siendo estudiados nada más ingresar y poniéndolos en precauciones de contacto «preventivas» hasta saberse el resultado por PCR.

Por último se valora si había habido más de un caso en esa misma habitación, para buscar reservorios ocultos, como en sumideros de lavabos, baños, etc.

Luego hay una reunión diaria (o cada dos días) de Medicina Preventiva con Dirección, Microbiología, Admisión y Medicina Interna (Infecciosas y los responsables de la Planta 5ª de Traumatología), para valorar si cada nuevo enfermo se puede trasladar a esa planta o ha habido algún problema en la puesta en marcha de las medidas aconsejadas (anotándolo e intentando resolverlo lo antes posible). También se declara como «planta activada» toda aquella que tenga algún caso nuevo, lo que implica estudios semanales de la microbiota entérica de todos los enfermos ingresados, y por último, se «desactiva» si en 6 semanas no se ha tenido ingresado ningún caso nuevo OXA48 en esa planta o Servicio.

Como puede deducirse, todo esto conlleva un enorme esfuerzo de muchas personas y si ya es difícil con solo unos pocos enfermos, con varias plantas activadas, reingreso de casos antiguos, etc. como nos ha ocurrido, el desempeño es muy complicado, por lo que no solo hace falta la profesionalidad y convencimiento de la importancia de la tarea sino también, a veces, del apoyo de la Dirección, para que las medidas se realicen y se mantengan en el tiempo. Es decir se trata de una «prueba de stress» del hospital.

Para ayudar a esta concienciación del problema en todo el hospital se han hecho varias mesas redondas con ponencias de Dirección, Microbiología, Medicina Preventiva, Enfermería, etc. para dar un estado de la cuestión en ese momento, aclarar dudas, recibir sugerencias sobre algún aspecto logístico, etc.

4. EXITOS Y FRACASOS EN ESTAS MEDIDAS. DIFICULTADES PARA EL CONTROL DE ESTAS ENTEROBACTERIAS: PACIENTES, PERSONAL SANITARIO Y ESTRUCTURA DEL HOSPITAL

Como se dijo anteriormente, en 2012 el número de casos colonizados e infectados era bastante similar, pero a partir de Mayo de 2013, se intensificó la búsqueda de casos, de acuerdo con la estrategia descrita en tabla 1 y empezó a aumentar el número de colonizados respecto de los infectados, que permanecieron bastante constantes en el tiempo, aunque los colonizados se multiplicaron por 2 o más. La incidencia global ha sido de aproximadamente 1% de los enfermos ingresados, pero si solo nos ceñimos a los enfermos investigados, puede alcanzar el 10%. La mayor parte de los casos se han dado en el Hospital General, que también es el que atiende mas enfermos, siguiéndole el hospital de Traumatología, Maternidad y por último, el Hospital Infantil.

En este último hospital se ha podido acabar con la epidemia de Kpn-OXA48, a diferencia de los demás centros de nuestro HU La Paz. El H Infantil tenía varias razones para tener éxito en esta empresa. Primero no había trasvase de enfermos de una zona a otra como ocurre en los adultos, también poseía muchas habitaciones individuales, con lo que el aislamiento de los casos era más fácil sin tener que hacer grandes cambios en la planta donde hubiese un enfermo con OXA48, y por último, el personal sanitario de H Infantil es muy disciplinado, soliendo atender bien las recomendaciones sobre control de epidemias.

Así la epidemia de KpnOXA48 en H Infantil comenzó en 2012, por transmisión de este microorganismo de una parturienta a su hijo. Esta parturienta la había adquirido en Reanimación de Maternidad, a partir de una enferma trasladada provisionalmente del Hospital General. Cuando se diagnosticó KpOXA48 en el neonato se lo puso en precauciones de contacto, pero ya se había colonizado otro niño, que curiosamente, se negativizó en los 3 controles semanales posteriores, por lo que tras el alta del caso índice se dio por terminado el brote. Sin embargo el 2º caso se positivizó después, y en el control de esa misma semana se detectaron varios casos más. El brote se mantuvo hasta su máximo en Agosto (coincidiendo con cambios de personal sanitario propios de vacaciones), debido no solo a problemas en la realización de las precauciones de contacto y la separación de niños con OXA48, sino también debido al tipo de pacientes, que tenían problemas médicos y sociales, lo que hizo que se mantuviesen en Neonatología niños de hasta con ocho meses de edad. En Septiembre, tras una reunión de Neonatólogos, Dirección y Medicina Preventiva, se cerró la planta durante 15 días a nuevos ingresos y se estableció una cohorte de personal sanitario además de la cohorte de enfermos. Se realizaron reuniones con todo el personal para explicar las nuevas medidas y la respuesta fue muy buena. En Octubre solo hubo un caso más y después la incidencia cayó a 0, a pesar de seguir ingresados casos antiguos con OXA48, pero no transmitieron su microorganismo a ningún otro niño. Alguno de estos casos ha reingresado en neonatos, o en otras plantas del hospital Infantil, en 2013 y tampoco han transmitido dicho microorganismo, dado que desde su reingreso se pusieron en precauciones de contacto y se han realizado de forma correcta.

Fuera de CIN solo se detectó un caso más de KpnOXA48: uno de los neonatos de mayor edad, se pudo llevar a CIP, y allí coincidió con un niño que tenía leucemia. Antes de su traslado a la planta de Oncología, se le realizó un estudio de microbiota fecal y se conoció que era positivo cuando ya estaba en Oncología. Sin embargo, las medidas se tomaron adecuadamente y ninguno de los niños ingresados en esa planta se contagió, a pesar de ser sujetos con gran susceptibilidad a la adquisición de microorganismos. Tampoco hubo más transmisiones de KpnOXA48 en CIP.

Por último comentaré la búsqueda de reservorios ambientales en las habitaciones donde se había detectado más de un caso de KpnOXA48. Se comenzó en Oncología de adultos al comprobar que había más casos

de los esperados en solo dos habitaciones de la planta y se comprobó KpnOXA48 en el sumidero del lavabo de esas habitaciones. La medida fue cambiar los sifones de los lavabos, como se había hecho en otros hospitales tras verificar una contaminación por *K oxytoca* con una carbepenemasa del tipo VIM. A partir de ese momento la frecuencia de KpnOXA48 fue la misma que en el resto de las habitaciones y desapareció el clon 1 que afectaba a casi la mitad de los enfermos oncológicos.

Otro caso parecido ocurrió en la 2ª planta de Traumatología, donde se estudiaron todos los sumideros de los lavabos y se encontró KpOXA48 en 4 habitaciones. También se detectaron otros microorganismos con carbepenemasas VIM, pero sin repercusión en los enfermos alojados en ellas. En las habitaciones en las que se diagnosticó OXA48, coincidió el clon del sumidero y los enfermos. Como se requería hacer obra para el cambio de los sumideros se procedió a un tratamiento químico (con un clorado), y cuando no funcionó, se le añadió al anterior un tratamiento térmico (una especie de «vaporeta») que redujo a cero la colonización por OXA. Sin embargo la colonización por VIM persistió. Esto es explicable por el experimento de competencia microbiana con biofilm, en el que las bacterias con OXA predominaban sobre las VIM, por lo que colonizarían la parte más interna del hueco de los sumideros (y podrían salir de estos por efecto Venturi, al alcanzar una gran densidad). Pero al tratarlas como se dijo anteriormente, no se logró eliminar todo el biofilm (persistiendo algunas bacterias con VIM), aunque al no haberse encontrado transmisión de éstas a ninguno de los enfermos ingresados, no se insistió más en su destrucción.

Para terminar, además de las actuaciones descritas sobre el huésped susceptible en tabla 1, hemos de comentar que se están empezando a tratar portadores de OXA48 con prebióticos mas probióticos (lactitol y lactobacillus), esperando lograr un ambiente más desfavorable (por la acidez) en el intestino a las KpnOXA48 y facilitar de esta manera su eliminación natural, lo que de hecho ha ocurrido en los casos piloto.

En conclusión: las epidemias por enterobacterias con OXA48 son cada vez más frecuentes en nuestros hospitales de tercer nivel y suponen un buen test de stress sobre el funcionamiento y organización del hospital. Sin embargo estas bacterias pueden ser eliminadas con una actuación sistemática sobre los cuatro eslabones de la cadena epidemiológica.

REFERENCIAS MÁS RELEVANTES

1-PAÑO-PARDO J.R., RUIZ-CARRASCOSO G., NAVARRO C., GÓMEZ-GIL R., MORA-RILLO M., ROMERO-GÓMEZ M.P., et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:89–96.

2-NORDMANN P, CARRER A. Les carbapenemases des enterobacteries. *Arch Pediatr* 2010; 17: S 154-S 162.

3-ZIMMERMANN F.S., ASSOUS M.V., BDOLAH-ABRAM T., LACHISH T., YINNON A. M., WIENER-WELL Y. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. *Am J. Infect Control* 2013; 4: 190-194.

4-CDC. Toolkit. Guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). 2012

5-TACCONELLI E., CATALDO M.A., DANCER S.J., DE ANGELIS G., FALCONE M., FRANK U. et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (supl I): 1-55.

Tabla 1: Medidas de control de KpOXA48 estratificadas según la cadena epidemiológica:

a) actuaciones sobre el reservorio:

- Detección de casos:

- ✓ Precoz:

- Torunda al ingreso + cribados en UVIs y en Servicios con casos incidentes («plantas activas»).
- Torunda al ingreso de los enfermos que estuvieron en su anterior estancia hospitalaria, en contacto con casos.

- ✓ Normal:

- Cribados sistemáticos para este u otros microorganismos resistentes a antibióticos (ej.: semanales en UCI, UCIN, plantas activadas, etc.).
- Si existe clínica: cultivos adecuados para el diagnóstico.

- Recopilación de los casos detectados (lugar, tiempo, características de los casos).
- Precauciones de Contacto + Formación de Personal Sanitario y familiares.
- Búsqueda de reservorios hasta ahora desconocidos.
- Alerta al reingreso de casos (para poner en precauciones de contacto y no compartir habitación).
- Agregación de casos: En T5 o en zonas específicas de cada planta (casos no trasladables).
- Antisepsia de la piel (y mucosa oral) del enfermo: con clorhexidina jabonosa 4% o aplicación de clorhexidina acuosa 2%, más higiene de manos + ropa limpia en salidas de la habitación. Valorar si añadir clorhexidina 0,12% en mucosa oral.
- Profilaxis periquirúrgica: adaptada a KpnOXA48 en ciertas intervenciones quirúrgicas en las que se accede al reservorio intestinal.
- Reducción, en lo posible, de las instrumentaciones y uso de antibióticos (optimización).
- En reingresos, valorar si sigue con KpnOXA48 (criterios de negativización: Ej.: 3 cultivos y PCR negativos: error <1/10000). Problema: si tiene tratamiento antibiótico puede dar falsos negativos
- Modulación de la microbiota intestinal (ej. perbióticos + probióticos).

b) actuaciones sobre el mecanismo de trasmisión:

- Personal Sanitario:
 - Precauciones de contacto (Higiene de manos, uso de guantes y bata, desinfección de fómites...) en todos los casos y valorar su cumplimiento por responsables de ese Servicio, con apoyo de Medicina Preventiva).
 - Desinfección de fómites «personales» de cada caso (ej.: fonendo, pulsioxímetro...).
 - Reducción (dentro de lo posible) del n.º de Personal Sanitario que atiende al caso.
 - Cohorte «Personal Sanitario/casos», si es posible, al menos en el acmé de un brote.
- Familiares: Higiene de manos (puede indicarse bata, por ejemplo, si colabora en la movilización del enfermo).
- Superficies del entorno del paciente:

Desinfección de superficies mientras está ingresado el paciente y tras su alta («desinfección terminal», más pormenorizada) con un desinfectante que haya demostrado eficacia como dióxido de cloro, o tensoactivo catiónico + alcohol de 70°... o una mezcla de productos clorados y tensoactivos aniónicos.

c) actuaciones sobre el huésped susceptible:

- Antisepsia de la piel del paciente (enfermos sin bacterias-OXA48):
- Lavado con clorhexidina jabonosa al 4%, o aplicación de clorhexidina acuosa 2% en piel (por el mismo paciente o por el Personal Sanitario) en plantas con casos y UCIs.
- Higiene de manos antes de cada comida (si come solo), y antes de salir de la habitación.
- Reducción en lo posible de las instrumentaciones, particularmente sondas urinarias (tanto en su indicación como en su duración).
- Ajustes en la antibioterapia: reducción del espectro y días de duración.
- Reducción de la indicación de antiácidos.
- Antisepsia de mucosas (ej. oral con clorhexidina 0,12%). Valorar.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane

Una interesantísima exposición de un trabajo excelente en higiene hospitalaria. Enhorabuena. Por mi parte, dos preguntas de carácter químico: En primer lugar, dado que estas enterobacterias con carbapenemasas no resisten valores de pH inferiores a 4 y el pH estomacal normal es claramente inferior, ¿puede considerarse que un individuo sano y no tratado con fármacos inhibidores de la bomba de protones es inmune a estas infecciones nosocomiales? En segundo lugar, y dadas las dificultades encontradas para la desinfección de superficies frente a estas bacterias, ¿se ha ensayado el uso de hipoclorito, bien en su forma convencional de lejía o en formas «galénicas» más aceptables organolépticamente, como la denominada «Clorox» en EE.UU.? En cuanto a datos estadísticos, ¿Cómo se compara la morbilidad y mortalidad de estos gérmenes con otras infecciones hospitalarias?»

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su tan brillante exposición sobre la silente epidemia de OXA 48 en el Hospital La Paz, modelo de lo que se debe hacer para abordar tan importante problema y los medios que han empleado involucrando a los Servicios y la educación de los profesionales y pacientes colonizados e infectados.

El Carbapenem aislado del *Streptomyces cattley* con la tienamicina supuso un logro frente a la beta lactamasas y a las MDR (Multi Drug Resiatance). Como nos ha explicado muy bien la *clase A* de Carbepene-masa como KPC de Klebsiella Pneomonia, las de *Clase B* que necesitan un metal el Zn para su acción (NDM New Dehli Metalo) y VIM (Verona Integron Mediated Metalo), de *clase D* como las Oxacilina enzimas que actúan sobre las Beta lactamasas de espectro expandido (BLEE), en su estudio epidemiológico sobre la OXA 48, que hidrolizan el imipenem, o las OXA 20/40 que lo hacen sobre el meropenem.

También quiero recordar que el hospital La Paz donde ha realizado tan destacado estudio, cumple su 50 aniversario, pues fue inaugurado en julio del 1964 y ha sido galardonado como Institución Sanitaria del año. he de recordar que unos 8 años después pudimos convencer a un hombre de gran peso Dr. Martínez Estrada para crear el Servicio de Medicina Preventiva, basado e n 3 pilares, el estudio epidemiológico y su Lucha de la INFECCIÓN NOSOCOMIAL, los estudios de calidad, como las DDD (dosis Diaria Definida) en el consumo de Antibioticos y Desinfectantes, que nos indicaban la eficacia de su manejo y 3º prevenir los Riesgos del Personal.

Enhorabuena por este estudio modélico, que nos llena de satisfacción por la pulcritud de su realización tan científica, y acabo como hace unos instantes con la expresión de G. Celaya «...y otros navios, vendrán con nuevos bríos, llevando nuestra misma bandera enarbolada».

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

La conferencia del Dr. Herruzo pone de relieve la extraordinaria importancia que hoy tienen los Servicios de Medicina Preventiva de cualquier hospital que no sólo tienen la misión de proporcionar la bioseguridad imprescindible del hospital sino además una labor pedagógica constante para la introducción de mejores prácticas de higiene entre

todos los trabajadores sanitarios. Su conferencia es de las que hacen reflexionar y dejan un poso de conocimiento necesario para cualquier médico hospitalario.

Respecto a la conferencia de D. Juan del Rey Carlero que decir sino que ha sido como todas las suyas de extraordinario interés.

Se trata de una lección con los pies en el suelo proporcionándonos un retrato muy exacto de la sociedad actual con una pirámide etaria que se va modificando progresivamente.

Asimismo ha puesto de manifiesto que frente al reto de una sociedad que cambia a un ritmo acelerado, la cohesión de la misma, su sistema de sociabilidad y de solidaridad solo pueden alcanzarse mediante una educación que debe permear toda la comunidad no solo en extensión sino también en profundidad. Los índices de abandono de estudios con puntos álgidos entre 2008-10 como usted ha señalado, no deben tratarse como meros hechos de estadística descriptiva sino como problemas de primera magnitud que una sociedad avanzada no se puede permitir.

Me uno a la felicitación de todos, no sin señalar que disponer de una figura con la frescura intelectual de D. Juan es un privilegio para todos nosotros.

Se levanta la Sesión.

II SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 27 DE ENERO DE 2015

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

**ENFERMEDADES REGRESIVAS Y EMERGENTES
EN PEDIATRÍA**

***REGRESSIVES AND EMERGENTS DISEASES
IN PEDIATRICS***

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

Académico de Número

Resumen

Se llama la atención sobre las grandes modificaciones que se han producido en la prevalencia de las enfermedades pediátricas. Algunas que fueron muy comunes años atrás, han disminuido grandemente su incidencia, o incluso han desaparecido, mientras que otras han incrementado su prevalencia o han surgido como entidades nuevas en los últimos tiempos. Se presentan algunos ejemplos, únicamente algunos, de ambas circunstancias.

Abstract

It is underlined the outstanding variations that have developed in pediatric diseases prevalence. Some of them that were very common decades ago have largely diminished their incidence or even disappeared; others have extended or appeared as new entities. Examples of both scenarios are shown.

La nosología pediátrica ha cambiado sustancialmente en el curso de los últimos años. Algunas enfermedades, en nuestro ambiente nacional, han desaparecido del todo o casi del todo, mientras que otras han aumentado su prevalencia considerablemente, a la par que algunas más han aparecido como acontecimientos nuevos. Sería imposible, dada la amplitud del problema, referirme a todas las modificaciones producidas, por lo que, y para ejemplificar el problema, tan solo me voy a ocupar de algunos de los cambios que me han parecido más llamativos a lo largo de mi experiencia clínica.

Allá por los años 50, cuando yo iniciaba mi andadura por la clínica pediátrica, dos tipos de problemas llenaban de contenido a la Pediatría: los nutricionales (1) y las enfermedades infecciosas propiamente infantiles.

El primero de ellos constituía un capítulo que hoy denominaríamos como malnutrición, y que entonces se llamaba Trastornos Nutritivos Crónicos: distrofia y atrofia eran los términos que se aplicaban a las formas leves y graves, respectivamente, de los mismos. En su origen, si bien se sabía que eran muy variadas sus causas, primaban los problemas alimentarios, su deficiencia, ya fuera protéico-calórica ya simplemente protéica, configuraba peculiares cuadros clínicos. La importancia de estos procesos era enorme. Infinidad de niños fallecían víctimas de infecciones propiciadas por su malnutrición. Se hizo célebre la frase de von Pfaundler, catedrático de Pediatría en Munich, que dijo «los niños enferman por la alimentación y mueren por la infección». Era cierto. Personalmente, el tema me interesó grandemente (2), y durante unos años me ocupé de investigar como se hallaba la inmunidad de estos niños. Creo que fui uno de los primeros en estudiar la cuestión, observando que existía una notoria deficiencia en la inmunidad sustentada por los linfocitos T.

Pasaron unos años, y más o menos a principio de la década de los 70 del pasado siglo, lo que había sido un mayúsculo problema pediátrico, dejó de serlo. La mejora de las condiciones socio-económicas de la población en general, determinó que ésta patología desapareciese casi de un modo radical; a ello contribuyó también el que la industria desarrollase productos de calidad con destino a la alimentación infantil, de los que el Pelargón fue realmente un verdadero icono.

Así las cosas, poco tiempo después asistimos en la clínica infantil a la situación contraria, al aumento de la prevalencia enorme de la obesidad. Por supuesto que ésta patología había existido siempre, pero fue a partir de los años 80 cuando su prevalencia comenzó a variar de una forma es-

pectacular. Y esto sucedió en todos los países desarrollados. En España, en el año 1984, se llevó a cabo el estudio Paidos, en el que se exploró la prevalencia de la obesidad en los niños de ambos sexos de edades entre los 6 y 12 años. El resultado fue 4,9%. Tras el paso de unos pocos años, el estudio se ha repetido por diferentes grupos de trabajo, con similares resultados en todos ellos. Por citar solamente uno de estos, el de Rey Calero, en el 2010 (3), la cifra obtenida fue de 13,5%. Un asombroso crecimiento; un problema realmente emergente Y no termina aquí. Porque si a los casos de obesidad (IMC +p.95) se añaden los de sobrepeso (IMC p. 85-p. 95), la prevalencia del total de exceso ponderal infantil en España alcanza la proporción de un 32,3%.

La trascendencia de estos excesos es importante (4,5). Con independencia de los aspectos estéticos y consiguientemente de los psicológicos, la obesidad se ha comportado como un problema sanitario de primera magnitud por sus graves consecuencias: impresionante aumento de la diabetes tipo 2 en niños; incremento de los casos de «pseudotumor cerebri»; hepatopatías (esteatohepatitis no alcohólica) de gran relieve; síndrome metabólico en la infancia; ovario poliquístico en las adolescentes; síndrome de hipoventilación y apnea del sueño; deslizamientos de la epífisis capital del femur y tibias varas, etc.

El porque de éstas variaciones en la prevalencia de la obesidad es bien conocido. Se han producido, y es importante, cambios en los hábitos alimenticios en la infancia (los niños ya no suelen comer a mediodía en sus casas); a menudo lo hacen con productos provenientes de establecimientos de comida rápida, ricos en grasa y en azúcares, de alto valor calórico, frecuentemente publicitados por la TV. A ello se añade el que también se han modificado los comportamientos lúdicos de los niños; hoy en día se pasan las horas muertas, sin hacer ejercicio, ante la TV, las tabletas y cosas por el estilo. El resultado final de todo ello es que los niños ingieren bastantes más calorías de las que consumen.

Otro cuadro nutricional, este también claramente emergente en mi experiencia, y opuesto al que acabo de referir; es el de la anorexia nervosa o anorexia mental. Hay quien cree que este cuadro ha existido siempre igual (6). Sinceramente creo que no. Yo lo ví por vez primera en una adolescente finlandesa cuando yo completaba mi formación pediátrica en la Universidad de Helsinki, a finales de los años 50. Presentaba un cuadro clínico singular: enorme delgadez, amenorrea, anorexia, hiperactividad, grave alteración en la apreciación personal de su propia imagen. Yo que, por entonces, ya tenía una no despreciable experiencia clínica, no había

visto nunca nada similar. Y no puede creerse que pudiera haber pasado una paciente como ésta sin haberme dejado huella. Podía no saber de que se tratara, pero no podría haberla olvidado. Era algo realmente espectacular.

Tuvieron que pasar cerca de 20 años para que yo volviera a observar otra enferma idéntica a la anterior, periodo de tiempo en el que yo estuve ejerciendo la Pediatría clínica en hospitales con gran volumen de pacientes, y no pude estudiar en ellos nada similar. Lo interesante fue que a partir de aquel momento, y de una forma casi constante, enfermos idénticos se fueron repitiendo en mis consultas. No pude dudar que ésta era una patología emergente. Más para confirmarme en ésta idea, me dirigí a la literatura pediátrica de mayor relieve, al libro que los americanos llaman la «green Bible», el tratado de Pediatría de Nelson, en mi opinión el mejor que existe. Hojeé su 5ª edición (7) del mismo (año 1951), y allí el problema no existe. En vista de ello fui a la XVIII edición (8), ya en los años 2.007, y ahí sí, le dedica un amplio capítulo en el que, además, se indica que en la experiencia del autor la prevalencia de este problema se ha incrementado con el paso de los años.

¿Que es lo que ha provocado la emergencia de ésta patología? Personalmente, he de ser sincero, no lo sé. Habrá que conocer su etiología con precisión para poder aclarar las cosas pero, desgraciadamente, aquella no es bien conocida. Son muchas las atribuciones causales que se han hecho: deficiencia en grelina y en leptina, problemas de neurotransmisores, alteraciones endocrinas, problemas psiquiátricos (trastornos compulsivos-obsesivos, personales o familiares), etc. Una de las más plausibles me parece, si bien me suscita muchas dudas, es la de que han cambiado los patrones sociales de la belleza femenina. De las mujeres con siluetas redondeadas y curvas voluptuosas se ha pasado al tipo de las entecas, a quienes los medios de difusión se han encargado de presentarlas como las más atractivas, siendo su paradigma las que presentan los modelos en las pasarelas de la alta costura. Y tratando las adolescentes de parecerse a éstas últimas, procederían a subalimentarse hasta límites extremos. Más, como he dicho más arriba, yo tengo mis dudas al respecto. Una de las razones es que yo también he podido estudiar pacientes varones con la enfermedad, en los que sería difícil creer que existieran las mismas connotaciones psicológicas que en las muchachas. En cuanto a la evolución, en mi experiencia, es favorable en la mayoría de los casos. No obstante, debe consignarse la posible, aunque rara, evolución mortal.

Como resumen de todo lo precedente habría que subrayar el carácter emergente de la anorexia nerviosa, y las inquietudes, riesgos y dificultades de todo tipo que plantean.

A continuación me voy a ocupar de otro capítulo no menos importante. Me refiero al de las infecciones que, como antes indiqué, llenaron durante muchos años las consultas pediátricas.

Gran parte de aquellas han visto minimizada su frecuencia. Algunas, incluso, han desaparecido prácticamente del todo en los países desarrollados. Tal es el caso, por ejemplo de la poliomielitis, que tantos estragos ocasionó en el pasado, ya fuera a través de parálisis periféricas, ya fuera a consecuencia de compromisos centrales superiores, donde la parálisis respiratoria era muy aparatosa, y para cuya asistencia recurríamos a terapias tan espectaculares y dramáticas como la de introducir a los pacientes en los llamados pulmones de acero. La vacuna de la poliomielitis, aplicada universalmente a la infancia de los países desarrollados, determinó su práctica desaparición. Mas junto a ésta grave afección hay que situar otras varias viriasis que, hoy en día, son de rara observación. Es el caso del sarampión, de la rubeola congénita y adquirida, de la varicela o de la parotiditis. La vacunación, extensamente aplicada, ha producido la situación actual. Pero también ha sido similar el comportamiento de alguna otra enfermedad no viriásica, como es la escarlatina, entidad que aunque frecuente años atrás, nunca lo fue tanto como el sarampión o la varicela, pero que con el uso de la penicilina disminuyó su presencia hace ya bastantes años, mucho antes que las viriasis arriba citadas.

Más también en este capítulo de las infecciones se ha producido alguna emergencia nosológica. Es el caso del niño con el síndrome de la piel escaldada, definido en la literatura como SSSS, iniciales inglesas de la antedicha denominación.

Se trata de un cuadro que, aunque descrito por Ritter von Ritterstein en 1878 en recién nacidos y niños de muy corta edad, yo no lo había visto hasta los años 70 del pasado siglo. Descrito por aquél como «dermitis exfoliativa», su expresión clínica es tan aparatosa que quien lo haya visto solo una vez, podrá no haberlo diagnosticado, pero no podrá olvidarlo. Debo añadir que los casos que yo tuve la ocasión de estudiar no fueron recién nacidos, sino niños ya mayorcitos. Como arriba queda dicho, el primer enfermo con este proceso lo vi a finales casi del pasado siglo, y lo curioso es que desde entonces su presencia ha sido constante en las consultas que yo atendí. Como dije, soy consciente de no haberlo observado con anterioridad. No se trataba ésta de una entidad nueva, emergente

propiamente dicha, sino re-emergente, expresión para referirse a enfermedades conocidas de antemano, que casi desaparecieron y que nuevamente se han mostrado frecuentes.

Sus manifestaciones clínicas son casi inconfundibles (9). Y digo casi, porque aquellas tienen grandes similitudes con las de la necrosis epidérmica tóxica. En sus inicios, la enfermedad se manifiesta por un eritema doloroso generalizado sobre el que se van a desarrollar muy pronto múltiples vesículas, pequeñas al principio y en gran número, pero que pronto se transforman en grandes ampollas con un contenido líquido algo oscuro, y que desgarrándose, casi inmediatamente después, van a dejar una extensa y cruenta superficie cutánea. El enfermo está febril y dolorido.

El diagnóstico diferencial con la necrosis epidérmica tóxica es muy importante dado que el tratamiento de ambas enfermedades es bien diferente. Aquél puede orientarse clínicamente, habida cuenta que en necrosis la afectación de las mucosas es mucho más pronunciada. Su diferenciación definitiva se establecerá por un estudio histológico convencional. Mientras en el SSSS las ampollas asientan en el estrato granuloso de la piel, como consecuencia de un proceso de acantolisis debido a una lesión de los desmosomas, en la necrosis radican a nivel de la unión dermo-epidérmica.

La etiología de la enfermedad es bien conocida: estafilococos fagotipo II, tipo 55 y 71, productores de exotoxinas A y B.

El tratamiento con penicilina es muy eficaz, si bien debe tenerse presente que se trata de estafilococos resistentes al antibiótico, por lo que deben utilizarse aquellos resistentes a la beta-lactamasa (10).

Una pregunta que cabe hacerse es el porque se ha producido la re-emergencia. La explicación puede ser que con el uso abundante y extenso de la penicilina se ha permitido el desarrollo masivo de cepas resistentes de los tipos antes indicados, facilitándose así su explosión epidemiológica.

Una última referencia a enfermedades regresivas y emergentes voy a mencionar. Es la de las cardiopatías adquiridas. En mis primeros años de experiencia clínica no había duda de que la etiología reumática era la dominante. Las camas de hospitalización estaban ocupadas en gran medida con enfermos de fiebre reumática activa, con carditis, con lesiones oricovalvulares o con corea de Sydenham.

El cuadro de la fiebre reumática estaba bien definido en los criterios de Jones: artritis erráticas de grandes articulaciones, eritema margina-

do, nódulos, carditis (con bloqueo de 1° grado en el ECG) y corea de Sydenham. No había mayores problemas para su diagnóstico. La cuestión es que en la actualidad, como consecuencia de la eficacia de la penicilina frente al estreptococo beta hemolítico del grupo A de Lancefield la enfermedad ha desaparecido prácticamente en todos los países desarrollados.

Pero como contrapartida a lo anterior, ha venido a instalarse un proceso emergente. Me refiero a la enfermedad descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967, principal responsable, hoy en día, en varios países, de la mayoría de las cardiopatías adquiridas de la infancia.

Se trata de una vasculitis sistémica que afecta preeminentemente a las arterias de mediano calibre, y de modo especial a las coronarias.

Si la enfermedad no es diagnosticada de un modo temprano y, en consecuencia, no se puede instalar un precoz tratamiento con inmunoglobulina endovenosa (2g/Kg una sola dosis) y aspirina, la probabilidad de desarrollar graves lesiones coronarias llega a ser del 25%, mientras que si se actúa pronto tal probabilidad no supera el 3% de los casos (11).

Las lesiones coronarias son bien conocidas. Dilatación vascular inicial, seguida con frecuencia de aneurismas que, en un elevado número de pacientes (más o menos el 60%), regresan espontáneamente (en general, los más pequeños, los fusiformes, o cuando el paciente tiene una edad entre 11 meses y 4 años). El reconocimiento de los aneurismas se logra mediante ecografía, o mejor todavía, aunque con el importante inconveniente de tratarse de un técnica invasiva, mediante coronariografías.

La trascendencia de este problema es enorme. Trombosándose el aneurisma, es causa de arritmias, de infartos de miocardio y de muertes súbitas. Extraordinario todo ello, si se considera que la mayoría de los pacientes son de edades comprendidas entre los 6 meses y los 5 años. No obstante, debe manifestarse que aquellos problemas clínicos pueden producirse en gente joven y aún mayores, sin que previamente existiera el antecedente de haber sufrido la enfermedad con anterioridad (12,13,14,15).

Como ya queda dicho más arriba, el diagnóstico precoz de la enfermedad es esencial, y se fundamenta en criterios clínicos. Ya Kawasaki estableció la existencia de 6 criterios, cuya presencia en un paciente establece inequívocamente el diagnóstico. Tales son: 1° Fiebre de más de 5 días. 2° Afectación conjuntival sin secreción. 3° Adenomegalia unilateral, dolorosa (algunos autores han denominado el proceso como «síndrome ganglionar mucocutáneo»). 4° Exantemas polimorfos, de aspecto variable.; a veces recuerdan al del sarampión, a veces al de la escarlatina. 5° Manifestaciones en manos y pies: edema, eritema, descamación y surcos

transversales en las uñas (líneas de Beau); éstas últimas, por ser de tardía presentación, tienen menor valor diagnóstico.

Un síntoma que inicialmente no estaba en este grupo de rasgos clásicos, es el eritema perineal, últimamente añadido como signo interesante.

Si bien la presencia de todos los criterios señalados se han venido considerando como esenciales para el diagnóstico, hoy sabemos que no más del 70% de los pacientes cumplen todos ellos; hay bastantes que ostentan un cuadro clínico incompleto, expresando tan solo 3 o 2 criterios clásicos.

No conocemos hoy en día cual es la etiología de la enfermedad (12). Es especialmente prevalente en niños orientales, japoneses y chinos, algo más frecuente entre niños que en niñas. Estudios realizados en Japón arrojan una incidencia de 216 casos por cada 100.000 niños, mientras que en USA y en diversos países europeos aquella viene a ser de 6 a 12 casos por 100.000. En España no se exactamente cual sea su prevalencia. Personalmente la he diagnosticado tan solo en unos pocos casos, y no sé bien si se trata de una enfermedad realmente emergente, o es que, existiendo previamente, no la diagnosticábamos o lo hacíamos de modo incorrecto, confundiéndola con otras enfermedades, como podía ser una escarlatina. Si así fuese, sería una enfermedad re-emergente. La verdad es que al día de hoy se la diagnostica cada vez con mayor frecuencia. Posiblemente ello es debido a dos circunstancias: o a que cada vez es más frecuente, como sostienen algunos autores japoneses (11), o a que cada vez los médicos la conocen más y mejor, sin minusvalorar la preocupación que existe por diagnosticarla precozmente, a fin de instalar un pronto tratamiento. El que exista una nítida distribución racial sugiere con firmeza que haya una predisposición genética, reafirmada por el hecho de ser más frecuente entre los miembros de una determinada familia, cuando uno de sus miembros ha padecido la afección con anterioridad. Pero, además, es que se ha constatado que entre gemelos monocigóticos la concordancia respecto de la enfermedad es del 17 %. No sabemos en que consiste ésta predisposición, si bien recientemente se ha indicado que podría existir un gen responsable ubicado en el Cr 19 que intervendría en la activación de los linfocitos T (16). Más junto a la predisposición genética habría que considerar el papel determinante de alguno o algunos factores ambientales (¿víricos?) desconocidos.

Una última e inquietante consideración querría hacer. Es en relación al trabajo publicado por Kottek y col. (17), quienes estudiando varias parejas de gemelos monocigóticos observaron que, en una de ellas, mien-

tras uno de lo gemelos presentó un cuadro bien definido de enfermedad de Kawasaki, su gemelo, aparentemente normal, presentó una dilatación aórtica y una trombocitosis (rasgo este, característico entre los datos de laboratorio de estos enfermos). Todo ello sugiere la posibilidad de que existan formas asintomáticas que podrían explicar cuadros de infarto y de muerte súbita en sujetos jóvenes y mayores, sin antecedentes de Kawasaki, pero que pudieron sufrirlo inaparentemente con anterioridad y, por tanto, sin haber sido tratados adecuadamente.

Todavía nos queda mucho por saber de ésta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. RAMOS R. Trastornos nutritivos del lactante. Antonio J. Rovira. Barcelona 1947.
2. CASADO DE FRÍAS E., ARRABAL TERÁN M.C., MORO SERRANO M. et al. Inmunidad en la malnutrición. Bol Cat Ped Madrid 1978;III:147.
3. REY CALERO, J. La salud de los españoles. I. de E. Realigraf S.A. Madrid 2010.
4. GORTMAKER S.L, NUST P. PERRIN J.M. et al. Social and economic consequences of overweight in adolescent and young adulthood. N. Eng. J. Med. 1993;329:1008.
5. STYNE D.M. Childhood and adolescent obesity. Ped. Clin. N. Am 2001;48:823.
6. HOEK H.W. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. Current Opinion in Psychiatry 2006; 19:389.
7. MITCHEL-NELSON. Tratado de Pediatría. 5ª ed. Ed. Salvat. Barcelona 1951.
8. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 th. Saunders Philadelphia 2007.
9. LOSADA SANCLEMENTRE K., DIAZ MATHÉ A., AOLÉ J.J. et al. Síndrome esta-filocócico de la piel escaldada. Nuestra experiencia en 10 años. Dermatol Argent 2011;17:193.
10. PATEL G.K., FINLAY A.Y. Staphylococcal scaldy skin syndrome. Am J. Clin Dermatol 2007;4:165.
11. KITANO N., SUZUKI H., TAKEUCHI T. et al. Epidemiologic features and prognostic factors of coronary on a 13-year cohort of consecutive cases identified by complete enumeration surveys in Wakayama, Japan. J. Epidemiol 2014;24:427.
12. YIM D., CHEUNG M., BURGNER D. Update on Kawasaki disease: epidemiology, aetiology and pathogenesis. J. Pediat Child Health 2103;48:704.
13. ONOUCHI Y. TARNARI N., TAKAHASHI A. et al. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. J Hum Genet 2007;52:179.
14. MOLINA PORTILLO A.R., MENDIETA ALCÁNTARA G. Enfermedad de Kawasaki, curso y evolución. Arch. Invest. Materno Infantil 2010;3:128.
15. FALCINI F., CAPANNINI S., RIGANTE D. Kawasaki syndrome an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas. Pediatr Rheum 2011,20:17.

16. CERVANTES-SALAZAR J., CALDERÓN COLMENERO J., GARCÍA MONTES J.A. et al. Enfermedad de Kawasaki: conceptos sobre la cirugía de revascularización coronaria en edad pediátrica. Arch. Cardiol. Mex. 2006; 76:1.
17. KOTTEK A., SHIMIZU C., BURNS J.C. Kawasaki disease in monozygotic twins. Pediatr Infect. Dis. J. 2011;30:114.

III SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 3 DE FEBRERO DE 2015

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

LOS SÍNTOMAS QUE TODOS PADECEMOS
THE SYMPTOMS THAT WE ALL SUFFER

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

Académico de Número y Presidente de Honor

LAS HERIDAS EN LAS GUERRAS MEDIEVALES
WOUNDS IN THE MEDIEVAL WARS

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS VARA THORBECK

Académico de Correspondiente

LOS SÍNTOMAS QUE TODOS PADECEMOS

THE SYMPTOMS THAT WE ALL SUFFER

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

Académico de Número y Presidente de Honor

Resumen

Se realiza un recorrido por una serie de síntomas, que aún estando libres de cualquier enfermedad todos podemos padecer en algún momento de nuestras vidas. La singularidad de estos síntomas es que se presentan en la cotidianidad, en los momentos más inoportunos, y que condicionan, a veces de forma trascendente, aquello que estamos realizando.

Nuestro organismo está diseñado para responder de manera adecuada ante cualquier estímulo, haciéndolo de forma automática en multitud de ocasiones, e independientemente de lo que dicta nuestra propia conciencia. La mayoría de los síntomas son parte de una respuesta del organismo para la supervivencia. En muchas ocasiones determinados sistemas se adelantan a las órdenes que pudiera dar nuestro sistema cortical, dando lugar a síntomas, esperados o inesperados, que pueden influir en nuestros comportamientos.

Abstract

We performed a review of different symptoms that all of us could suffer at anytime in our lives, even being free of any disease. The peculiarity of these symptoms is that they can appear in our daily routine in the most inappropriate moments, and sometimes determines what we are doing, even in a transcendental way.

Our body is designed to respond appropriately to any stimulus, usually in an automatic way and regardless of our own conscience. Most symptoms are part of the response of our body for survival. Many times, some systems works before the orders comes from our cortical system, producing some expected or unexpected symptoms that can influence our behavior.

En un mundo nuevo, dominado por la revolución tecnológica, por el apoyo de ella a la toma de decisiones, donde se habla del futuro biónico

del ser humano, no podemos por menos de reafirmarnos en el sentido único de cada ser expresado por sus sentimientos, emociones, ilusiones y pasiones. Su respuesta a situaciones únicas seguirán produciéndose y éstas serán expresión, como hasta ahora, de su propia personalidad así como de la forma de entender la vida a través de los hechos cotidianos.

La vida cotidiana marca sin duda a las personas. Su estructuración y lo que en ella ocurre incide de forma clara en la personalidad de cada uno. La genética, la educación, las vivencias personales y el entorno en el que nos movemos son el origen, entre otros, de muchos de nuestros comportamientos. La forma de reaccionar ante los acontecimientos es única y no repetible por su riqueza de matices. La vida cotidiana la constituye en definitiva los sucesos que ocurren a diario en nuestras vidas además de en todas nuestras actividades, y de los que somos protagonistas. Todo ello puede ser de carácter rutinario o excepcional, marcando sin duda nuestra personalidad y poniendo a prueba continuamente nuestra forma de responder ante todo tipo de acontecimientos. Hoy la vida cotidiana se ha extendido de forma impresionante gracias a las tecnologías de la comunicación pasando todos a formar parte de un mundo globalizado.

El organismo es como una máquina que responde con gran perfección a cualquier tipo de estímulo. Sin embargo, como la huella dactilar, no existen dos formas iguales de responder ante ellos. Somos únicos. Nuestro cerebro posee más de 100.000 millones de neuronas, las cuales se encuentran interconectadas entre sí, lo que le permite tener un conocimiento exacto de lo que ocurre a nuestro alrededor. Según nuestra «configuración» personal responde automáticamente de la forma adecuada sin dar tiempo, en ocasiones, a recibir una orden determinada. Lo hace así porque esta respuesta forma parte de nuestra personalidad. Esta maravilla de la naturaleza nos garantiza la vida y nos ayuda a vivir mejor y de forma más confortable, al prepararnos para recibir de manera adecuada todo aquello que nos incomodó, pero también aquello que nos hace disfrutar de la vida. Aunque nosotros, de forma consciente manejamos nuestro sistema cortical y damos órdenes que se cumplen a rajatabla, otros sistemas, se adelantan y no esperan la recepción de tales órdenes, sino que actúan por su cuenta, en función del conocimiento que tiene de nuestro cerebro y organismo. La fuerza de la razón y de la emoción nos hace fuertes, sin subordinar ninguno de los dos, aunque a veces el predominio de uno sea muy aparente.

El libro que hoy presentamos *Los síntomas que todos padecemos*, que dedico con profundos sentimientos a mis hijos, trata de repasar un con-

junto de síntomas que manifestamos todas las personas en nuestra vida cotidiana y que puede trastornarnos y condicionarnos de forma considerable. Unos en mayor medida y otros no tanto. Sin embargo la inoportunidad de su presentación puede disminuirnos sobre todo en momentos relevantes o trascendentes de nuestra vida. Su importancia es alta, pues muchas personas que los padecen con cierta frecuencia, consideran que debido a ellos han fracasado en diferentes aspectos de su vida, aunque otras lo consideran simplemente una mera anécdota puntual.

Los síntomas a los que hacemos referencia no son consecuencia de ninguna enfermedad ya que aparecen en personas absolutamente normales. En cualquier caso, también los síntomas debidos a enfermedades pueden condicionar, y gravemente, nuestra vida cotidiana. Los síntomas que padecemos, sin ninguna enfermedad, son consecuencia de la reacción del organismo ante una determinada circunstancia. Es cierto que muchos de ellos son respuestas con una gran carga emocional, pero existen otros síntomas que no tienen esa base y que también nos incomoda en los momentos más increíbles e inoportunos. Todos ellos aparecen por sorpresa, unas veces de forma esperada y otras inesperada, pudiéndonos crear importantes problemas personales, sociales y laborales.

El conocimiento y diferenciación de nuestras respuestas normales y patológicas, ante determinadas situaciones, nos ayudará a tener un mejor control de nosotros mismos y más facilidad para acercarnos al éxito en nuestras vidas. Con este libro queremos aproximar al lector a un mejor conocimiento de la no excepcionalidad de un determinado síntoma en el ser humano. Conocer bien un síntoma que nos ocurre con cierta frecuencia, saber sus causas y el mecanismo íntimo por el cual se produce, o ver que en algunos casos puede ser prevenido, nos ayudará a un mejor control de ellos si es posible, a la vez que sentiremos mayor seguridad. En cada síntoma relatado contamos anécdotas, unas vividas por nosotros mismos y otras no, detalles históricos, literarios o poéticos que harán más fácil la lectura, mostrándonos en definitiva la parte más humana de cada uno de ellos. Veremos, que lo que nos ocurre no nos pasa solamente a nosotros, sino también a los demás, y que a lo largo de la historia de la humanidad ha estado presente en todos los seres humanos.

Esperamos que el lector, encuentre además de un divertimento en este libro divulgativo, una mejor comprensión de algunos síntomas que pudiera padecer en la vida cotidiana, y que llevándole a la reflexión le pueda hacer más humano, para comprenderse mejor y ser indulgente con los demás.

El porqué de este libro lo encuentra el lector en el capítulo *La meadilla del miedo*, uno de los síntomas que tratamos. En él lo explicamos así:

«Una anécdota vivida en primera persona, hace ya muchos años (1998) en la Real Academia Nacional de Medicina, me produjo un gran impacto. El eminente y muy conocido académico, el profesor Pedro Laín Entralgo, con una experiencia tremenda en la cátedra y como conferenciante, antes de entrar en el Salón de Sesiones para dictar una ponencia me dijo: «Voy un momento al cuarto de baño». «Le espero», le contesté. Cuando volvió se dirigió a mí llamándome por mi apellido: «Ya ve Díaz-Rubio, la meadilla del miedo. Y eso a pesar de mis años. La responsabilidad pesa» para a continuación añadir «Usted que es internista debería escribir un libro sobre estas cosas que ocurren en la vida cotidiana». Evidentemente a pesar de estar totalmente habituado a este tipo de exposiciones públicas, con casi noventa años y la cabeza perfecta, no dejó en ningún momento de expresar somáticamente su sentido del compromiso. ¡Una auténtica lección! Una lección de humildad, de responsabilidad y de profunda humanidad».

Veamos a continuación un pequeño video y permanezcamos predispuestos a sentir cualquier síntoma, oportuno o inoportuno. Oiremos *Erbarne Dich, mein Gott*, el aria nº 39 de la 2ª parte de *La Pasión según San Mateo* compuesta por Johann Sebastian Bach entre 1727 y 1729. Música sacra que recrea los momentos más emocionantes del sufrimiento y muerte de Cristo, siempre bajo el prisma del Evangelio de San Mateo.

https://www.youtube.com/watch?v=_wdF4wyIyeU

Estoy seguro que algunos de los presentes habrán sentido algún escalofrío, conato de él, temblequeo, sacudida, espasmo, impresión, excitación o cierto estremecimiento precursor. Leamos cuanto decimos sobre el escalofrío en el libro y sirva como ejemplo del tratamiento que damos a todos los síntomas que hemos incluido.

Define la Real Academia Nacional de Medicina en su *Diccionario de Términos Médicos*¹ el escalofrío como el «estremecimiento involuntario con sensación de frío, palidez cutánea y a veces piloerección. Suele preceder a un acceso febril y cuando es muy intenso origina castañeteo de dientes y temblor muscular generalizado. Un fenómeno similar, pero leve y de breve duración, puede aparecer en respuesta a un sobresalto». La Real Academia Española² en su segunda acepción lo define como *sensación de frío*, por

¹ *Diccionario de Términos Médicos*. Real Academia Nacional de Medicina. Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2011.

² *Diccionario de la Lengua Española*. Real Academia Española. 22 edición. Madrid. 2001.

lo común repentina, violenta, producida por una emoción intensa, especialmente de terror.

En estas pocas líneas nos pararemos en el segundo supuesto. El primero forma parte de la enfermedad, y aunque también nos interesa, nuestro propósito es dejar a un lado las circunstancias que concurren en la vida diaria derivada de trastornos orgánicos. Tampoco el frío, como fuente productora de escalofríos con gran frecuencia. Esta sensación, el escalofrío, provoca lo que ha sido conocido como escalofríos emocionales, que ponen la «piel de gallina», y que no es sino una respuesta emocional, que puede estar relacionada o no con experiencias placenteras, pero que está condicionada por mecanismos cerebrales de placer y recompensa.

Una vez me contó un amigo que fue un Viernes Santo a una iglesia en Múnich a escuchar la *Pasión según San Mateo*³ de Johann Sebastian Bach y que quedó extasiado por la escenificación, una música increíble, y una contralto que ponía los pelos de punta. Así me lo dijo. Hace muchos años la viví en un concierto y me produjo sentimientos similares. Anoche quise recrearme una vez más con la *Pasión según San Mateo* de J. S. Bach. Perseguía saber si el escalofrío que muchas personas sienten al oírla me lo producía, incluso sabiendo de antemano cual era mi objetivo. En varios momentos de la obra los padecí, aunque en algunos, como en el aria *Erbarne Dich, mein Gott* (Ten misericordia de mí, Dios mío), llega a extremos verdaderamente sorprendentes. Este aria trata del arrepentimiento de Pedro por la traición a Jesús, su maestro, al negarle tres veces. No hace falta entender mucho de música ni saber alemán. Son auténticos momentos sobrecogedores, en los que el estremecimiento hace su presencia con una fuerza descomunal. Me asombré cuando tuve algún escalofrío y no pude dejar de preguntarme *¿de qué estamos hechos para sentir tanta emoción?*, o *«que quieres de mí escalofrío que yo te pueda dar, o ¿por qué vienes a mí?»*. Es impresionante.

Este escalofrío musical, como así se denomina, origina lo que se conoce vulgarmente como poner los pelos de punta o la piel de gallina. Se puede producir en el momento en que el intérprete comienza a cantar o a lo largo de la obra o cuando se producen cambios de frecuencia o

³ La *Pasión según San Mateo* fue compuesta por Johann Sebastian Bach entre 1727 y 1729. Música sacra que recrea los momentos más emocionantes del sufrimiento y muerte de Cristo, siempre bajo el prisma del Evangelio de San Mateo. *Erbarne Dich, mein Gott* es el aria n° 39 de la 2ª parte.

volumen. Evidentemente no se nos presenta únicamente en esta obra de Bach, sino en otras muchas, incluso en todo tipo de música o canciones, incluso modernas, que a uno le pudiera ser difícil comprender o vivir. Puede el lector probar también con el *Ave María* de Schubert⁴, el *Tuba mirum* del *Requiem* de Mozart o con algo tan distinto como *Hey Jude*⁵ de *The Beatles*. A pesar de ello es más frecuente que aparezca en las músicas tristes o melancólicas que en las alegres, llamando la atención que a pesar de la tristeza es capaz de producir sensaciones muy positivas. Se ha dicho incluso que tras escuchar este tipo de música uno es mucho mejor. En un blog⁶ encuentro, en una entrada de 2006, este poema que hace referencia a la música de Bach y al escalofrío.

*¿Por qué me afecta?
¿Por qué me impacta?
¿Por qué me pone a temblar?*

(...)

*J. S. Bach y su música celestial
me alivian de tu dolorosa presencia,
en un intento de evasión
propio de mi instinto de supervivencia.
Al amado Dios de la música
encomiendo alivio momentáneo,
lo escucho y algo sobrenatural me invade,
eterna armonía, música sublime,
el escalofrío cede ante el recogimiento,
y yo me reconstruyo entonces
al compás de «la Pasión según San Mateo».*

(...)

⁴ El *Ave María* fue compuesta en 1825 por Franz Schubert. Existe una gran sensibilización emocional hacia ella, muy vinculada a momentos muy especiales en la vida de las personas.

⁵ *Hey Jude*, obra de Paul McCartney y popularizada por *The Beatles* en 1968, ha sido definida como una canción con alto poder hipnótico y con efectos sorprendentemente trascendentales. Es considerada una de las mejores canciones de todos los tiempos. Paul McCartney se la dedicó al hijo de John Lennon.

⁶ *Al fluir de los sucesos...* :http://jleon.blogspot.com/es/2006_11_01_archive.html. 28 de noviembre de 2006.

Curiosamente los escalofríos producidos por el terror, una película de este género por ejemplo, tienen una doble connotación. Por una parte el cerebro nos envía una señal de alarma, al indicarnos la posibilidad que tenemos de una muerte cercana, pero por otra nos envía una señal de tranquilidad. La primera tiene un componente inconsciente y la segunda consciente, consiguiéndose con ello que el escalofrío se convierta en algo agradable. Auténticas historias para no dormir seguro que todos hemos oído o visto. Películas de terror que producen escalofríos y piel de gallina las hay por cientos y difícil será referir alguna como la que más. Si escogemos una podemos hacerlo con *El exorcista*⁷. Por méritos propios se ha ganado un puesto entre las más terroríficas. En ella ya la música, obra de Mike Oldfield, produce un profundo escalofrío poniendo los pelos de punta, sobre todo al escuchar las campanas, aunque esta situación se repite a lo largo de la película en diferentes escenas.

Otros estados emocionales son capaces también de producir escalofríos, y en todos se observa el carácter sorpresivo y de inaccesibilidad. Recuerdo el caso de una persona que cada vez que la comparaban con alguien a quien creía muy superior le daba un escalofrío. U otra que le ocurría lo mismo cuando se dirigía a ella en términos de entrega una persona que creía no merecer. Los escritores y poetas utilizan frecuentemente como figura retórica la palabra escalofrío como expresión relacionada con algo muy emocionante. Por ejemplo, Luis Cernuda⁸ en el poema *Si el hombre pudiera decir* escribe: «... Libertad no conozco sino la libertad de estar preso en alguien cuyo nombre no puedo oír sin escalofrío;...», Pablo Neruda⁹ en *Cien sonetos de amor* (LXIII): «... Enmarañada, silbante región de mi patria salvaje, lianas cuyo beso mortal se encadena en la selva, lamento mojado del ave que surge lanzando sus escalofríos,...», o Azorín¹⁰ al referirse a Jorge Manrique en *Coplas a la muerte de su padre* diciendo, «Jorge Manrique es un escalofrío ligero que nos sobrecoge un momento y nos hace pensar».

⁷ *El exorcista* es una película de terror dirigida por William Friedkin en 1973. Ha sido considerada como una película muy especial y capaz de producir las más hondas emociones. La mezcla de imágenes y sonidos normales, con otros aparentemente sobrenaturales, pueden producir escalofríos en personas predispuestas.

⁸ Luis Cernuda. *Antología poética*. Ediciones Rialp. Madrid. 2002.

⁹ Pablo Neruda. *Cien sonetos de amor*. Editorial Seix Barral. Barcelona. 2011.

¹⁰ *Unamuno, Azorín y Ortega. Ensayos*. Editorial Andrés Bello. Santiago. 1978.

¿POR QUÉ SE PRODUCE?

No nos referimos a los escalofríos producidos por la fiebre, enfermedades orgánicas, o enfermedades que irritan la piel, por ejemplo. Tan solo a algunos que son de otra naturaleza.

En los últimos años se ha avanzado bastante en el conocimiento de los mecanismos de acción de los neurotransmisores, aunque todavía quedan incógnitas por resolver. El escalofrío y la carne de gallina, ponerse los pelos de punta, tienen su base en la existencia del denominado reflejo pilomotor. Este reflejo se produce por la contracción del músculo erector del pelo y ocurre, por ejemplo, cuando hace frío, pero también cuando sentimos miedo u otro tipo de emoción. La piel de gallina, al igual que en los animales (por ejemplo el gato) nos aumenta el volumen de nuestro cuerpo, dando una apariencia de mayor tamaño, y se comporta como un mecanismo defensivo. En el caso del frío, por ejemplo, nos ayuda teóricamente a mantener mejor la temperatura. El hombre ha ido perdiendo con el paso del tiempo este mecanismo de defensa a diferencia de muchos animales que lo mantienen muy desarrollado, valga por ejemplo el gato.

Estudios de los últimos años sobre el impacto en el ser humano de diferentes ruidos, como el que se produce al arañar una pizarra, nos han puesto de manifiesto cosas muy interesantes, que trazaremos someramente. Cuando un sonido determinado alcanza una frecuencia entre los 2 y 4 kilohertzios, éste es amplificado por el canal auditivo originando una respuesta del sistema nervioso autónomo, que pone en marcha el reflejo piloerector y origina en consecuencia el escalofrío o la piel de gallina. El escalofrío puede también mostrarse como una sensación de frío o temblor que recorre hacia abajo la columna vertebral. Al parecer estas respuestas se deben a la liberación de adrenalina, la cual puede a su vez producir otras manifestaciones. Los circuitos cerebrales que recorren determinadas emociones, como puede ser la relacionada con la música, son los mismos que resultan activados por estímulos que producen euforia, como determinadas drogas, comida o sexo¹¹.

También se ha demostrado que las personas que tienen escalofrío musical son más propensas, posiblemente, a desarrollar capacidades de

¹¹ Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:11818-11823.

recuerdo de las emociones tristes, más que de las felices. Igualmente se ha constatado científicamente que determinadas piezas musicales pueden poner en marcha el reflejo piloerector¹². Hoy sabemos por estudios neurofisiológicos que al escuchar una composición musical concreta se activa la amígdala cerebral, que es la zona donde se regulan las emociones, y su intensidad puede dar lugar a una producción de dopamina. Estos estudios, realizados en voluntarios mediante resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones, además de la determinación de dopamina, son altamente significativos a la vez que nos ayudan a conocer mejor el por qué de nuestras emociones y de las manifestaciones de ellas en cada circunstancia. La liberación de dopamina tiene lugar en el momento más impactante de la composición musical y cuanto mayor sea la liberación de dopamina mayor será la intensidad del escalofrío.

Curiosamente se ha observado que la música melancólica produce escalofríos con mayor frecuencia, aunque otras también pueden originarlos, como es aquella que nos produce sentimientos patrióticos o amorosos. Es evidente que la música es compañera inseparable de la emoción, y ello tiene su lógica pues se ha demostrado que ambas comparten la misma región cerebral.

Además se ha observado que durante los escalofríos emocionales se dan otras manifestaciones que pueden pasar desapercibidas como, una sensación de temblor que se transmite de forma descendente por la columna vertebral, y un aumento en la profundidad de las respiraciones y de la frecuencia cardíaca.

¿SE PUEDE EVITAR?

No parece que se pueda evitar. Se trata de algo tan antiguo filogénicamente que no se entiende que tenga sentido que nadie lo plantee. No existen, al menos conocidas, patologías producidas por ello, ni incapacita a nadie para nada. Todo lo contrario, seguramente nos hace mejor

¹² Grewe O, Nagel F, Kopiez R, Altenmüller E. How does music arouse «chills»? Investigating strong emotions, combining psychological, physiological, and psychoacoustical methods. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1060:446-449, y Grewe O, Kopiez R, Altenmüller E. Chills as an indicator of individual emotional peaks. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1169:351-354.

en muchos aspectos, incluso nos puede llevar a conocer el mundo en que vivimos de una forma más primitiva y menos desarrollada.

Finalizo con mi gratitud a Aran Ediciones, en las personas de José y Marta Jiménez, por su confianza y apuesta por editar este libro tanto en papel como en versión electrónica en momentos difíciles.

Y concluimos la presentación de este libro señalando que la singularidad de estos síntomas es que se presentan en la cotidianidad en los momentos más inoportunos y que condicionan, a veces de forma trascendente, aquello que estamos realizando.

Nuestro organismo está diseñado para responder de una manera adecuada ante cualquier estímulo, haciéndolo de forma automática en multitud de ocasiones e independientemente de lo que dicta nuestra propia conciencia. La mayoría de los síntomas que se refieren en este libro son parte de una respuesta del organismo para la supervivencia. En muchas ocasiones determinados sistemas se adelantan a las órdenes que pudiera dar nuestro sistema cortical, dando lugar a síntomas, esperados o inesperados, que pueden influir en nuestros comportamientos.

El conocimiento de estos síntomas y su razón de ser nos hace en definitiva más humanos, a la vez que comprensivos, tolerantes y animosos con los que lo padecen en circunstancias difíciles o simplemente en la vida cotidiana.

Gracias a todos por su paciencia al escucharme, a la vez que les pido benignidad en el juicio que les merezca este libro.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso Fernández

Mi agradecimiento efusivo y cordial felicitación al Prof. Manuel Díaz-Rubio por habernos entretenido e ilustrado con una comunicación tan innovadora y original, en la que se asocian los elementos clínicos con los datos emocionales, sociales y artísticos.

Al inicio se ha referido al mundo globalizado y a la tecnología, lo que me ha conducido a pensar en que ha enmarcado su estudio en la sociedad contemporánea con conciencia de que los fenómenos clínicos y humanos van cambiando a tenor de la evolución sociocultural, un enfoque que hace años me llevó a acuñar el término patología trans-histórica.

Creo que estamos antes una nueva vía metodológica, muy válida para el conocimiento del ser humano y su instalación social, vía que podríamos definir como «la fisiopatología de la vida cotidiana».

Su validez queda demostrada ante el propio fenómeno del escalofrío, un fenómeno muy polimorfo, que, con arreglo a su significado (desde el terror hasta el placer), su motivación y la respuesta provocada, puede desvelar datos válidos y fiables para el conocimiento del individuo y su interacción social, o sea tanto para investigaciones clínicas como sociales.

Debemos acoger esta actitud metodológica, innovadora, con el máximo interés.

Prof.^a María Castellano

Me sumo a las palabras de felicitación dirigidas ya al profesor Díaz Rubio en este acto, por el interesantísimo libro que hoy nos presenta. Sólo ha hecho referencia a algunos de los síntomas estudiados en esta obra, pero me ha llamado mucho la atención uno que figura en el índice: la afonía, como expresión y respuesta a un acontecimiento vital que se produce de improviso y golpea el ego, los sentimientos y otras vivencias humanas fundamentales; hace unos días presencié un ejemplo que menciono brevemente: En un juicio y en la actuación pericial pública, uno de los peritos se expresaba con contundencia, prepotencia y hasta agresividad, cuando el letrado de la parte contraria le preguntó ¿Es usted el funcionario policial n.º? El perito policial respondió afirmativamente. Seguidamente el letrado le recordó un caso penal reciente en el que el perito actuante había cometido un grave error que fue notorio a nivel nacional. A partir de ese momento, el perito que, supuestamente había quedado desacreditado científicamente, quedó afónico y no pudo pronunciar más palabras. Es importante señalar que detrás de este libro y los síntomas que estudia y analiza están los sentimientos humanos, las emociones, las pasiones y en definitiva el ser humano con toda su complejidad tan importante en la forma de expresar la enfermedad, aspectos que deben ser tenidos siempre en cuenta por el médico. Mi felicitación más sincera y gracias.

LAS HERIDAS EN LAS GUERRAS MEDIEVALES

WOUNDS IN THE MEDIEVAL WARS

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS VARA THORBECK

Académico de Correspondiente

Resumen

A partir de fuentes literarias como, *El Libro de Alejandro*, *El Poema de Ferná González*, *La Conquista de Ultramar*, y el *Poema de Mío Cid*, así como de las representaciones iconográficas de la época y el estudio forense de la batalla de Wisby realizado por Thordeman, se analizan las heridas producidas en las batallas medievales. Para su mejor comprensión se analizan previamente las armas tanto ofensivas como defensivas al uso en dicha época.

Abstract

The wounds from the Medieval battles are reviewed here, in base on literary sources (such as «*El Libro de Alejandro*», «*El Poema de Ferná González*», «*La Conquista de Ultramar*» and the «*Poema de Mío Cid*») iconography works of the period, as well as on Thordeman's forensic study of the Battle of Wisby. For a better understanding the customary weapons of that time, both offensive and defensive weapons are analyzed first.

El motivo de esta comunicación es estudiar las heridas en las guerras medievales.

Terminada mi segunda tesis sobre la batalla de Las navas de Tolosa, me era obligado por mi condición de cirujano, estudiaras heridas sufridas en las guerras medievales. Lamentablemente no fue posible por problemas burocráticos localizar las fosas comunes y por ello esta comunicación se basa en fuentes escritas e iconográficas de la época, así como en el magnifico estudio forense que llevo a cabo Thordeman¹ sobre la batalla de Wisby acontecida en 1361.

¹ Thordeman B. Armour from the Battle of Wisby 2001.

Las heridas tienen como etiología las armas usadas en aquella época, tanto las ofensivas como las defensivas. Dentro de las primeras tenemos:

La espada

No cabe duda de que la espada es el arma que mejor se identifica con el caballero medieval, ya sea cristiano o musulmán y, buena prueba de ello, es que el arma es enterrada con su dueño, o queda representada en su túmulo funerario. Dice Ibn Hudayl «La espada dispensa de otras armas, pero casi nunca otras pueden suplirla».

Las espadas estaban provistas de anchas hojas de doble filo, con un canal central, por el que resbalaba la sangre que podía llegar hasta el codo del guerrero, como nos refiere el Poema de Mío Cid: «*por el codo ayuso la sangre destellando*».²

En esta etapa la espada se emplea también como elemento cortante. Se denominaban por ello espadas tajadoras.

Las formas de los pomos de las espadas medievales, eran variables. Podían ser esféricos, lobulados o discoidales. Los arraces podían ser rectangulares, altos, rectos, con escudete, ó curvos con volutas de tipo jónico, formas todas ellas muy bien reflejadas en las Cantigas.³

La lanza

Fue un arma utilizada indistintamente por la infantería como por la caballería. A veces, la infantería la empleaba como arma arrojada, al modo en que los romanos utilizaron el pilum. Es a principios del siglo XIII cuando cambia la forma de utilización de la lanza. El jinete se colocaba el regatón y el final del asta debajo del hueco axilar. Es la llamada «Lance couchée» que permite aplicar una gran fuerza de choque a la lanza, puesto que de esta forma se trasmite, no sólo la fuerza del caballero sino también la fuerza viva del caballo en movimiento.

² Guerrero Lovillo, José, «Las Cantigas. Estudio arqueológico de sus miniaturas», Madrid, 1949, p. 138.

³ Guerrero Lovillo, José, «Las Cantigas. Estudio arqueológico de sus miniaturas», Madrid, 1949, p. 147.

Pero hacia 1200 aparece una nueva forma de usar la lanza como arma de choque, era el método denominado sobre mano. Así queda referido en el poema de Fernán González:

*«El conde orgulloso, de coraçon loçano
vi a su cuñado en medio de un llano
pusose contra él la lança sobre mano»⁴*

Consistía en empuñar la lanza con la mano en supinación y el brazo en liguera abducción, postura que permitía una mayor movilidad del arma y también la utilización de lanzas mas pesadas.

Los arcos y ballestas

Dentro de las armas arrojadas, primero fue el arco, y posteriormente la ballesta, que progresivamente lo fue sustituyendo. El arco es el denominado arco compuesto. Se confeccionaba generalmente con dos laminas de tejo perfectamente pegadas entre sí, lo que permitía aumentar su potencia.

Las ballestas armas prohibidas por el Papa Inocencio III van progresivamente, sustituyendo a los arcos. En esta época empiezan a constituirse cuerpos especiales de ballesteros que actúan junto a la infantería. Ibn Hudayl denomina a la ballesta el arco cristiano y describe con todo detalle su estructura.⁵ Ricardo Corazón de León dotó a gran parte de sus tropas con ballestas, desoyendo, obviamente el breve del Papa.

Las hondas

Otra arma arrojada utilizada en la batalla fue la honda. Se citan las hondas en la batalla de las Navas de Tolosa y así dice el Arzobispo, que refiriéndose a los árabes dice: *«y llevaban unas armas volátiles en la punta de sus mazas»⁶* honda.

⁴ Poema de Fernán González, Madrid, 1991, Colección Austral, p. 161, estrofa 701.

⁵ Ibn Hudayl, «Gala de caballeros. Blasón de paladines», Madrid, 1977, Traducción Viguera Molins, pag. 200-201.

⁶ Jiménez de Rada, Rodrigo, «Historia de los hechos de España», Madrid, 1989, Alianza, libro VIII, cap. IX, p. 321.

Los látigos de guerra

Según la tradición, el rey de Navarra fue un gran experto en su manejo por cierto nada fácil, ya que era necesario contar, no sólo con una notable estatura, sino también con gran fuerza física.

Las mazas

Terminaban en una serie de aristas de hierro que las daban un aspecto floreado.

Los martillos de guerra

Eran especialmente idóneos en la guerra de sitio, ya que podían utilizarse, no sólo como armas ofensivas, sino también como picos para derribar murallas. Así están múltiples veces representadas en las Cantigas.

ARMAS DEFENSIVAS

Dentro de las armas defensivas nos ocuparemos en primer termino de los escudos. Los escudos se confeccionaban de tablas de madera verticales, recubiertas de pergamino y yeso, utilizándose esta cubierta como soporte de la decoración del escudo. Algunas veces se le denomina tablero.

*«Cabalgó en su caballo, hermoso y muy ligero
fuertemente enfrenado, de vigor muy entero
tomó la lanza en mano, en el brazo el tablero
Quien miedo ante él, no hubiese, sería un gran guerrero»⁷*

El escudo también fue forrado de cuero endurecido, como demuestra una cédula de Alfonso X en 1280. En este caso el cuero más apropiado era el de caballo mulo o asno.

En el centro de la cara externa presentaba el escudo una chapa metálica, denominada bloca, cuya finalidad estribaba en detener los golpes. En la cara interna, el escudo disponía de los brazales y el tiracol, correa de cuero, que permitía colgar el escudo al cuello del guerrero.

⁷ Libro de Alejandro, Madrid, 1985, Castalia, versión de E, Catena, E 458, p. 62.

El gambax

El caballero, encima de la camisa, portaba el gambax. Era ésta una pieza de tela acolchada, aunque algunos autores consideran que el propio gambax sustituía a la camisa:

*«Armóse el caballero valiente y muy leal
vistiendo a su cuerpo un gambax de cendal
y encima la loriga blanca como cristal»⁸*

La loriga estaba confeccionada con anillos metálicos entrelazados, formando una malla que, generalmente era doble. La longitud de la loriga en la batalla de las Navas era menor que con anterioridad, ya que se había introducido el uso de las brafoneras, la loriga no llegaba más abajo de medio muslo.

En esta época era ya común el uso de brafoneras, a especie de medias que desde el pie llegaban a medio muslo; como las lorigas estaban confeccionadas mediante anillos metálicos.

*«Calzó sus brafoneras de trabajo extremadas,
con arcos de acero, firmemente apretadas:
estaban tan sujetas y tan bien asentadas
que parecían calzas de la tienda sacadas»⁹*

La cota de armas era un vestido amplio, flotante al viento, sin mangas o con manga corta hasta el codo, abierto por delante y por detrás. solía ceñirse a la cintura mediante un cinturón. Generalmente se decoraba con los blasones del caballero, pero su finalidad no era meramente decorativa, sino que pretendía evitar que el sol calentara excesivamente la loriga.

DEFENSA DE LA CABEZA Y CUELLO

El caballero se colocaba una cofia de tela, que evitaba que las piezas metálicas defensivas, contactaran directamente con el cuero cabelludo.

Encima de esta cofia se colocaba el almofar. Esta palabra deriva del árabe según se puede leer en el glosario final del Fuero de Cavalgadas.

⁸ «Libro de Alejandro», Madrid, 1985, Castalia, versión de E. Catena, E 455, p. 62.

⁹ «Libro de Alejandro», Madrid, 1985, Castalia, versión de E. Catena, E 456, p. 62.

Era el almofar como un pasamontañas de malla, formado por anillas de hierro que, como la loriga, podía ser sencilla o doble. En ocasiones, entre el almofar y la cofia portaba el caballero un bacinete, gorro en forma de calota que podía estar confeccionado con una fina lámina de hierro, o bien ser de cuero.

«le falsó el yelmo e el almofar, mas el bacinete que traía de yuso era tan fuerte, que no pudo alzar; mas abollolo en tal guisa, que so él le quebranto los tiestos de la cabeza, e rompió la tela»¹⁰

El casco recibió diversos nombres: capillo de hierro, casquete, capellina, capacete o yelmo. Según Soler del Campo se pueden recoger hasta ocho tipos de cascos y yelmos entre los años 1100 y 1400¹¹. En efecto, lo que habían sido simples cascos semiésfericos, ligeramente apuntados, y con una prolongación metálica que defendía la nariz, en el transcurso de estos años, se va trasformando progresivamente. Aumentando las protecciones faciales, de forma que ya, no sólo están provistos de nasal, sino que aparecen dotados de una pieza que cubre toda la cara, provista de orificios circulares que permiten la visión. Corresponde este modelo a una época de transición entre el simple capillo de hierro y el yelmo totalmente cerrado, que no sólo extenderá sus defensas al macizo facial, sino también a la nuca y a la región auricular.

LAS HERIDAS

Existen, en las distintas fuentes literarias medievales, múltiples descripciones de las lesiones sufridas en el combate.

Especial mención, por su riqueza en los detalles, merece el Libro de Alejandro. El autor anónimo, clérigo de profesión y hombre extraordinariamente culto, introdujo el llamado Mester de Clerecía,. Este libro fue escrito, entre 1230 y 1250, según Nicasio Salvador¹².

¹⁰ «La gran Conquista de Ultramar», Biblioteca de Autores Españoles, tomo XLIV, p. 60.

¹¹ Soler del Campo, A., «La evolución del armamento medieval en el reino castellano leones y Al Andalus(siglos XII-XIV)» Madrid, 1993, p. 97.

¹² Nicasio Salvador «Mester de Clerecía marbete y caracterización de un genero literario» revista de Literatura XLI- 82 1979 p. 530.

Otras fuentes usadas en este trabajo, han sido, el Poema de Fernán González, La conquista de Ultramar. El poema de mío Cid y de la biblia de Marciejowski.

Siguiendo un orden anatómico, nos ocuparemos en primer lugar de las heridas craneoencefálicas.

La descripción más gráfica de un golpe, brutal de espada, en la cabeza queda reflejada en la siguiente estrofa del poema de Fernán González, al relatar la muerte de D. Gustio González en la batalla de Hacinas:

*El capillo, el almófar, y la cofia de aramar
húbolos muy ligera la espada de cortar,
y hubo hasta los ojos la espada de pasar;*

El estudio minucioso de Thordeman, en los cadáveres de Wisby demostró que sobre un total de 241 lesiones craneales estudiadas, el 54% recibieron un único, corte en el cráneo, lo que explica que tal lesión fue mortal. El resto (45,9%) presentaba varios. Más de la mitad de los golpes, afectaron a la región fronto parietal. (46%).

Llama la atención, el gran numero de lesiones que se registraron en el hueso occipital, estas debieron ser producidas en el momento que el individuo huía, dando la espalda al contrincante, o bien cuando había caído al suelo.

Cuando el cráneo tenia solo un corte este generalmente se localizaba en el hemicráneo izquierdo, lo que demuestra que la cabeza estaba rotada ligeramente hacia la derecha.

Algunos cráneos, en menor proporción, demostraron cortes transversales, paralelos a la sutura coronaria, este tipo de corte, casi siempre, rompió las dos tablas óseas del cráneo. El corte debió ser causado de arriba a bajo, en vertical, y posiblemente el agresor, fuera de caballería.

En otras ocasiones, las lesiones encefálicas fueron causadas por flechas, piedras, lanzas o mazas de guerra.

De ello tenemos diversos ejemplos en el Libro de Alejandro, así, en la estrofa 1371 dice:

*Lanzó al aire un venablo que le había quedado,
se lo asestó en los dientes, y lo dejó tirado,
en plena boca dio, de aquel parlero osado*

También, se describen, en la misma fuente, lesiones craneoencefálicas originadas por el uso de la lanza



*Con la fuerza del golpe, Nicanor dio tornada,
Por el ojo izquierdo le metió la lanzada*¹³

Este tipo de lesión no debió ser infrecuente. La nueva forma de sostener la lanza, permitía una mayor movilidad, de la misma, y la posibilidad de herir al contrincante en la cara.

Heridas del cuello.- En muchos manuscritos, de la época, se representan las decapitaciones, generalmente, ligadas a cumplimiento de sentencias regias, pero también se describen este tipo de lesiones mortales en el transcurso de combates personales. Varios ejemplos tenemos en el Libro de Alejandro:

*Fue a ras de los hombros su cabeza cortada,
porque nadie pudiese descubrir la celada*¹⁴

En otras ocasiones, las lesiones, en el cuello, fueron producidas por flechas, como la que causo la muerte del Conde Rodrigo Martínez en el sitio de Coria, en 1139¹⁵.

¹³ Obra citada pag. 135, 1031.

¹⁴ Obra citada pag. 177, estrofa 1335.

¹⁵ Crónica de Alfonso VII el Emperador...



Una herida, muy parecida, es la que acabó con la vida de Ricardo Corazón de León, cuñado a la sazón, de nuestro rey Alfonso VIII, vencedor de las Navas de Tolosa, durante el sitio del castillo de Châlus-Chabrol

Lesiones torácicas más frecuentemente descritas se deben al uso de la lanza o de la espada, ya que la caída, vertical, de la flecha hacía menos probable su impacto en la cavidad torácica.

En el libro de Alejandro se recogen, un sinfín, de ejemplos de estas lesiones:

*...no le dio en otra parte, sino en el corazón
no le sirvió de nada su guarnición,
pues hasta las espaldas le atravesó el pendón¹⁶
Enderezó la lanza, se afirmó en la silla
.al hermano mayor le hirió en la tetilla*

¹⁶ Libro de Alejandro p. 26, 183.

*le atravesó la espalda con su buena cuchilla¹⁷
Ni escudo ni loriga le sirvieron de nada,
le metió la cuchilla en medio la corada
y salió por la espalda más de una brazada¹⁸*

Prácticamente, todas las lesiones torácicas, producidas por la cuchilla de la lanza, fueron mortales

En el caso de las lesiones del abdomen La putrefacción de las partes blandas impide encontrar en los restos arqueológicos muchas lesiones de este tipo. El único caso, existente en nuestro país, se halló en las excavaciones de Calatrava la Vieja.

En las fuentes escritas, tampoco, se recogen muchos ejemplos de este tipo de lesiones:

*do suele la loriga en la calza prender,
le infligió tal herida que le hizo estremecer¹⁹*

Muchas debieron ser las heridas en los miembros superiores e inferiores, heridas debidas tanto a armas cortantes como punzantes, pero pocos son los hallazgos arqueológicos, ya que solo ha quedado constancia de aquellos casos en que el hueso fue dañado. En todo el material obtenido de las excavaciones de Wisby, solo se relaciona una herida por flecha, en la pierna, ya que esta impacto en la epífisis superior de la tibia, y debido a ser esta una zona esponjosa, el proyectil quedó enclavado, en el espesor del hueso. La tibia, fue el hueso que sufrió, proporcionalmente, mayor número de lesiones, seguida, del fémur y los huesos del antebrazo. Generalmente, fueron cortes de arriba abajo que incidieron por la cara lateral externa del hueso. Otros casos, se han descrito de dobles amputaciones, como la del Caballero de Olea, que ya sin manos mantenía su pendón con los muñones. La gravísima amputación que sufrió D. Rui Díaz de Yanguas, de la familia de los Señores de Cameros, Maestre de Calatrava, en la rota de las Navas, obligó a la elección de nuevo Maestre, en el mismo campo de batalla.

En resumen las guerras medievales idealizadas por el cine como guerras entre caballeros, fueron en realidad tremendamente sangrientas.

¹⁷ Obra citada pag. 70, estrofa 520.

¹⁸ Obra citada pag. 94, 709.

¹⁹ Libro de Alejandro pag. 140, 1066.

INTERVENCIONES

Prof. Sierra García

Quiero dar en primer lugar al conferenciante la enhorabuena por su magnífica intervención. Para poder hablar sobre el tema, hay que tener conocimientos, afición y experiencia. Estas tres cualidades las tiene el Dr. Vara para disertar sobre las heridas de las guerra medievales.

En primer lugar, su padre, el profesor Vara López, era un experto en heridas de nuestra Guerra Civil, así me lo hizo saber después de leer yo mi tesis doctoral en cuyo tribunal el profesor Vara estaba. Pienso que las teorías que me enseñó al respecto también lo hacía con su hijo.

En segundo lugar sé los amplios conocimientos que el Dr. Vara tiene de determinadas contiendas medievales y muy especialmente de la Batalla de las Navas de Tolosa.

Por último respecto a la afición, soy testigo que una noche que me invitó el Dr. Vara a cenar a su casa de Málaga, después de la cena me enseñó un trabajo que hacía en los ratos libres y era una serie de soldaditos de plomo policromados que con ayuda de una gran lupa, realizaba, organizando sobre un escenario simulado importantes contiendas bélicas.

Como pueden comprender estos tres matices es muy difícil encontrarlos en un cirujano y sin embargo el profesor Vara los encarna todos. Ello le hace un gran conocedor del tema expuesto con el que nos ha deleitado en la sesión de hoy. Enhorabuena.

Prof. Seoane Prado

Una conferencia tan inusual como preciosa, por la que le felicito. Un único detalle cuantitativo: ¿es posible, como se indicó, que un tiro de honda logre un alcance de 500 m, casi el de un arma de fuego moderna?. De nuevo, enhorabuena por su presentación.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

De la conferencia del Prof. Vara se desprende que esto del arte de matar está muy estudiado desde hace miles de años y en el caso de los guerreros medievales se trataba de una educación sistemática que comen-

zaba en la preadolescencia, pero al mismo tiempo la cirugía también ha evolucionado de forma considerable en estas situaciones de catástrofe, si bien ni a la misma velocidad ni con la misma eficacia. La descripción de Vara ha sido exhaustiva y llena de datos interesantes y supone una investigación de campo que nos acerca de forma realista a los aspectos más oscuros de nuestra historia pero también y como contrapunto a página brillante de la historia de la cirugía.

El libro que nos ha presentado hoy nuestro Presidente de Honor es interesantísimo, no conozco ninguno que trate de una forma global, a través de múltiples manifestaciones, las relaciones entre la emoción y la manifestación corporal de la misma. Si a las grandes emociones les restamos la reacción corporal nos damos cuenta que su contenido intelectual es muy pequeño a pesar de todo el componente emotivo marca muchas veces nuestra conducta con un peso más acusado que la percepción nacional de las cosas.

El libro está muy bien escrito y se lee con gusto, se trata de un libro original y a pesar del buen humor que destilan muchas de sus páginas se trata de un texto profundo, inteligente y oportuno. Muchísimas gracias por su texto que se lee con facilidad pero en el que se adivina el esfuerzo y el rigor que ha supuesto su escritura.

Se levanta la Sesión.

IV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 10 DE FEBRERO DE 2015

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

**CARDIOTOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS
ONCOLÓGICOS**

CARDIOTOXICITY OF CANCER DRUGS

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

Académico de Número

**REEMPLANTES MIEMBRO SUPERIOR.
SITUACIÓN ACTUAL**

***CURRENT CONCEPTS IN UPPER LIMB
REPLANTATION***

Por el Ilmo. Sr. D. CÉSAR CASADO PÉREZ

Académico Correspondiente

CARDIOTOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

CARDIOTOXICITY OF CANCER DRUGS

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

Académico de Número

Resumen

Desde que hace 40 años aparecieron las antraciclinas para el tratamiento de los cánceres hematológicos y sólidos, se empezó a ver que una de las principales limitaciones de los mismos era la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva. A lo largo de estos años, se han ido estudiando las circunstancias en que se produce este daño. Principalmente por acumulación de la dosis y duración del tratamiento. A partir de ciertos niveles producen muerte de cardiomiocitos por dos mecanismos, la producción de radicales libres, y el daño sobre el ADN por activación de la topoisomerasa 2. Este daño miocárdico con muerte celular o cardiotoxicidad tipo I, es irreversible y se han desarrollado fármacos y medidas que tratan de impedirlo. Otros dos grupos de fármacos producen cardiotoxicidad reversible o Tipo II. Son los anticuerpos monoclonales como trastuzumab que bloquean los receptores HER2/ErbB2, producen un daño reversible de los cardiomiocitos, pero que aumentan fuertemente su cardiotoxicidad cuando se asocian a las antraciclinas. Otros fármacos con daño cardiovascular reversible son los monoclonales del VEGF, como soratinib, sunitinib y bevacizumab, que al inhibir este factor endotelial y las moléculas vasodilatadoras que regula, produce degeneración o rarefacción vascular con aumento de la presión arterial y remodelado cardíaco secundario al daño de pequeño vaso miocárdico con disfunción sistólica reversible.

Abstract

Since 40 years ago treatment with anthracyclines are effective for hematologic and solid cancers. The main limitations of these drugs are the development of congestive heart failure. Throughout these years, mechanism, circumstances, prevention and treatment of this damage have been studied. The main circumstances is due to dose accumulation and duration of treatment. Cardiomyocyte death occur by two mechanisms, the production of free radicals and DNA damage of myocardial cells through topoisomerase 2

activation. This cell death or cardiotoxicity type I, is irreversible and different drugs and measures has been developed to try to prevent it. Two other groups of drugs produce Type II or reversible cardiotoxicity. Monoclonal antibodies as trastuzumab, block HER2 / ErbB2 receptors, induce reversible damage of cardiomyocytes. This cardiotoxicity is strongly increased when combined with anthracyclines. Other group of drugs induce reversible cardiovascular damage. Monoclonal antibodies to VEGF as sorafenib, sunitinib and bevacizumab, inhibiting this factor and endothelial vasodilator related molecules, produces vascular rarefaction with increased blood pressure and cardiac remodeling secondary to small vessel damage with reversible myocardial systolic dysfunction.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son las enfermedades más prevalentes y con mayor mortalidad en nuestro entorno. Con factores de riesgo coincidentes y una edad de presentación muy similar. Muchos pacientes llegan a desarrollar enfermedad cardiovascular y cáncer de forma simultánea y separadas, pero en ocasiones, la enfermedad cardiovascular se desencadena o agrava por los tratamientos oncológicos (1).

Los pacientes oncológicos han mejorado su pronóstico con tratamientos agresivos quirúrgicos, radioterápicos, y modernos quimioterápicos. En muchas ocasiones la prolongación de la vida ocurre en pacientes que o tenían una cardiopatía previa, o factores de riesgo cardiovascular que se exacerban con el tratamiento oncológico. Cuando esta aparece limita el tratamiento oncológico o impide el tratamiento de las recidivas. La incidencia de insuficiencia cardíaca llega al 25% cuando las dosis acumuladas de antraciclinas son superiores a 450 mg/m². Uno de cada 7 pacientes en tratamiento oncológico presenta una complicación subclínica, pero 1 de cada 10 ha experimentado una complicación CV clínicamente detectable. Algunas disfunciones leves de la Función Ventricular, pueden hacerse clínicamente evidente años más tarde. Además, es posible que exista una toxicidad subclínica no detectada con las pruebas actuales. Dada la alta mortalidad del cáncer (1 de cada 3 pacientes) puede ocurrir que no aparezca la mortalidad real por toxicidad cardíaca, aparentemente baja (1 de 200 casos), pero que irá aumentando cuando mejore la mortalidad por cáncer (2). Estas y otras razones hacen necesario cada vez más la colaboración de oncólogos y cardiólogos para prevenir y tratar las complicaciones cardiológicas de los tratamientos oncológicos (3). Por tanto se define como cardiotoxicidad la patología cardiovascular que se produce en relación al tratamiento oncológico, y principalmente la afec-

tación de la función sistólica ventricular izquierda sintomática o asintomática, pero que se extiende también al resto de las manifestaciones que acabamos de referir.

EFFECTOS DE LOS FÁRMACOS CITOSTÁTICOS SOBRE EL CORAZÓN

Todos los grupos de fármacos citostáticos producen efectos sobre el corazón, pero principalmente se han descrito con las antraciclinas, paclitaxel, docetaxel, el transtuzumab y los inhibidores de la angiogénesis (VEGF) soratinib, sunitinib y bevacizumab.

Normalmente el daño cardiovascular se asocia a la disfunción sistólica ventricular izquierda o miocardiopatía dilatada con o sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, pero hay más alteraciones cardiovasculares secundarias, desde la afectación o agravamiento de lesiones coronarias con distintas formas clínicas de presentación de cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, síndrome metabólico, trastornos del ritmo, supra o ventriculares, y por último la afectación pericárdica, principalmente con derrame pericárdico (4).

CRITERIOS DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA O INSUFICIENCIA CARDÍACA QUE DEFINEN LA CARDIOTOXICIDAD EN ONCOLOGÍA:

Se han establecido con algunos matices diferentes frente a los clásicos establecidos en cardiología (5). Primero, el descenso global de la fracción de eyección del VI, generalizado, o con mayor afectación septal. 2º, Síntomas de ICC. 3º, Signos de ICC que además incluyan tercer ruido, taquicardia, o ambos. 4º, Reducción de un 5% de la FE por debajo de un 55%, si se acompaña de síntomas de ICC, o bien, una reducción algo mayor, de al menos un 10% por debajo del 55%, sin síntomas o signos de ICC. Esta definición no incluye el daño más precoz subclínico. Por otra parte los estudios que refieren la cardiotoxicidad oncológica, han tenido hasta el consenso definiciones y criterios distintos.

Formas de cardiotoxicidad: Esta se presenta principalmente de dos formas dependiendo del daño que cause el fármaco a la célula miocárdica y de la reversibilidad de este daño.

CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS O CARDIOTOXICIDAD MIOCÁRDICA TIPO I (PERMANENTE)

Es causada por antraciclina, fármacos que se emplean desde la década de los 70. Las dosis repetidas de antraciclina, doxorubicina (DOX), epirubicina, (EPI) y daunorubicina (DNR), son acumulativas y pueden producir una disfunción ventricular izquierda permanente y refractaria. El efecto depende del total de la dosis acumulada, y es irreversible. Este tipo de miocardiopatía se produce también con la ciclofosfamida.

Esta cardiotoxicidad puede aparecer de forma temprana o tardía, limita su empleo, pero a pesar del daño miocárdico, siguen empleándose sin que se conozcan a fondo los mecanismos de la toxicidad cardíaca y la mejor forma de prevenirla (6).

CARDIOTOXICIDAD TIPO II (REVERSIBLE) O PRODUCIDA POR ANTICUERPOS MONOCLONALES BLOQUEADORES DE HER2 Y ANTICUERPOS MONOCLONALES FRENTE A VEGF.

Los fármacos Bloqueadores del Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER-2, o ERBB2), Trastuzumab, Rituximab, Cetuximab y los anti VEGF Sunitinib, Sorafenib y Bevacizumab pueden emplearse durante largos períodos, años, antes de que produzcan daño miocárdico tardío con disfunción sistólica VI. El daño puede recuperarse tras la retirada del fármaco que puede reintroducirse con un riesgo aceptable. Esta cardiotoxicidad tipo II, no se produce por pérdida de células, como ocurre en la cardiotoxicidad tipo I ni presenta alteraciones histológicas severas, siendo además reversible y se produce durante la administración del fármaco (7).

La combinación de agentes tipo I y II aumenta hasta el 27% el riesgo de cardiotoxicidad (8) por lo que se recomienda no administrar conjuntamente ambos fármacos.

Formas temporales de presentación de la cardiotoxicidad:

La cardiotoxicidad puede presentarse de forma aguda o crónica.

Toxicidad aguda Hace años se consideraba una forma rara y reversible de toxicidad, transitoria e independiente de la dosis de antraciclina.

Además de presentarse como Insuficiencia Cardíaca (ICC) puede aparecer como disfunción ventricular izquierda asintomática, hipertensión, arritmias, prolongación del QT e isquemia miocárdica con síndromes coronarios agudos y ocasionalmente miopericarditis. Las alteraciones aparecen al inicio del tratamiento y desaparecen en quince días tras la suspensión del mismo (9).

Toxicidad crónica es dosis dependiente. Puede dividirse en dos formas clínicas dependientes del momento de aparición de los síntomas. El primer tipo aparece al inicio del tratamiento y permanece al menos durante un año tras la retirada de la quimioterapia. El segundo tipo es de aparición tardía. Aparece después de un año de finalizado el tratamiento y hasta 10 ó 20 años después de la administración del fármaco. La forma más común de presentación del tipo crónico es también la disfunción sistólica o diastólica ventricular izquierda, que puede terminar en una miocardiopatía dilatada severa o en muerte súbita (10).

Factores de Riesgo de la Cardiotoxicidad miocárdica tipo I

El grado y la progresión de la cardiotoxicidad secundaria a las antraciclinas, varía de unos individuos a otros, dependiendo de la **predisposición genética** y de otros factores de riesgo, entre los que se encuentran, la **edad y género**, siendo más frecuente en mujeres jóvenes. **La vía de administración**, son más tóxicos por vía endovenosa rápida. **La dosis acumulada**, que exceda en caso de Daunorubicina 550-800 mg/m², Doxorubicina 400-550 mg/m², Epirubicina 900-1000 mg/m², Idarubicina 150-225 mg/m², Amsacrina 580 mg/m², Mitoxantrona >100-140 mg/m², siendo este el factor más importante de cardiotoxicidad. La radiación mediastínica temprana o que se acompañe de la administración concomitante de doxorubicina que exceda o alcance los 450 mg/m² (11). Esta toxicidad se asocia también a la presencia de **factores de riesgo cardiovascular** clásicos, como la hipertensión o la coronariopatía previa. Trastornos electrolíticos, hipocalcemia, hipomagnesemia y a predisposición genética.

El segundo parámetro directamente relacionado con la droga después de la dosis, es la **duración del tratamiento**, que influye en la cardiotoxicidad durante o después del tratamiento, siendo menos severa la cardiopatía de aparición tardía en los tratamientos prolongados. Otros factores son la etnia afroamericana, la edad, ocurriendo más en pacien-

tes o muy jóvenes o muy viejos, lo mismo que en pacientes con bajo peso o sobrepeso. Tener de 3 a 5 factores de riesgo, multiplica por seis el riesgo de cardiotoxicidad (12).

CÓMO SE HA ESTUDIADO EL DAÑO MIOCÁRDICO:

Estudios anatomopatológicos:

Para confirmar que la clínica de insuficiencia cardíaca se debía a daño miocárdico, se comenzó por estudiar la relación entre la dosis administrada, velocidad de administración y dosis acumulada, con el daño miocárdico estructural en estudios de biopsias miocárdicas. Estos permitieron conocer que los cambios estructurales progresan en relación a la dosis acumulada, y han servido para establecer una escala de toxicidad, la escala de Billingham de 0 a 4 grados. En los 80, según que el grado estuviera por debajo de 2, se continuaba con el tratamiento, mientras que se interrumpía siempre en grado 4. Esta técnica es la que permitió conocer qué drogas producían menos daño miocárdico, incluso subclínico, como luego veremos (13).

Estudios funcionales de imagen:

El advenimiento de técnicas de imagen incruentas, principalmente la ecocardiografía, permitió el estudio de la función ventricular, y realizar la correlación con el daño histológico y pasar a valorar el daño ventricular por medio del **estudio de la función ventricular** (14).

Estudios de marcadores moleculares:

El tercer método para detectar la cardiotoxicidad en fase subclínica, antes de que esta aparezca ha sido la determinación de biomarcadores. Esto permitiría tener una estrategia de cardio protección, minimizando los daños y tratando de que se puedan conseguir estrategias de tratamiento eficaces, bien interrumpiendo el mismo, siguiendo estrategias de interrupción o con dosis o asociaciones que se consigan efectos clínicos que reduzcan la mortalidad por cáncer y también menor daño cardiolo-

gico precoz y tardío. Cuando se detecta el daño por disfunción ventricular este ya se ha producido (15) y claramente ocurre lo mismo si el método empleado es recurrir a la biopsia. En otros problemas cardiológicos se ha visto la necesidad de recurrir a biomarcadores principalmente inflamatorios para predecir el daño y así proteger el miocardio mejorando el pronóstico de los pacientes, como es el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva, y alteraciones como el trasplante cardíaco (16).

Se ha comprobado que la elevación precoz de niveles plasmáticos de **troponina I (TnI)** y mieloperoxidasa (MPO) (marcador de stress oxidativo que se relaciona con el daño miocárdico predice el riesgo de daño miocárdico en pacientes con cáncer de mama tratados con doxorubicina y trastuzumab. Otros marcadores como el **Péptido Natriurético B, (BNP)** que identifica bien la ICC ha sido eficaz en algunos estudios con antraciclinas que desarrollaron ICC, pero no han servido para el diagnóstico subclínico. La Proteína C reactiva (PCR) y citocinas pro inflamatorias tampoco son marcadores consistentes de cardiotoxicidad (17).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS:

Aunque no se conocen muy bien los mecanismos, se describen las siguientes hipótesis como las más aceptadas para explicar la acción de las antraciclinas sobre la **topoisomerasa II (Top 2)**, que se une al DNA celular y conduce a la muerte celular.

Para este proceso se generan **especies reactivas de oxígeno (ROS)** a través de múltiples vías (18). Al entrar la antraciclina en las células miocárdicas se producen radicales libres a través de la cadena enzimática respiratoria mitocondrial y también por vía no enzimática por interacción de la antraciclina con el hierro intracelular. Estos procesos dañan la función mitocondrial, la pared celular y causan la citotoxicidad. Se activa también la sintasa inducible del Oxido Nítrico, que estimula la generación de ROS mediadas por la antraciclina con empeoramiento del estrés nitro oxidativo (19).

La formación de ROS ocurre también a través de la isoenzima Top2 β en los cardiomiocitos. Tanto la isoenzima Top2 α de los tejidos cancerosos, como la Top2 β que se expresa en los cardiomiocitos son dianas de las antraciclinas para producir ambos efectos, el anticancerígeno y el cardiotóxico por distintos mecanismos (20).

Se han descrito también otros mecanismos que afectan al complejo Top2-DNA y que juegan algún papel en la cardiotoxicidad. El Rac1 GTPasa es un regulador esencial del daño del DNA, que se observa tras la inhibición de Top2 por las antraciclinas (21).

Las antraciclinas afectan también a la población de células madre o progenitoras cardíacas, lo que conduce a una respuesta alterada del corazón a la situación de estrés con reducción de las células madre cardíacas, tipo c-Kit, e imposibilidad de reparación celular, que podría revertirse con la reimplantación de células progenitoras (22).

El tratamiento con antraciclina puede inducir también disfunción diastólica por aumento del calcio intracelular con alteración de miofilamentos que llevan a la proteólisis con inestabilidad, degradación, muerte celular y anomalías en la función diastólica (23). Esta destrucción de miofilamentos aumenta cuando se combina la antraciclina con el trastuzumab al aumentar el daño sobre el ADN de los cardiomiocitos.

SEÑALIZACIÓN NRG-1 A TRAVÉS DEL RECEPTOR DE LA FAMILIA ERBB EN LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINA

La toxicidad por antraciclina hace a los cardiomiocitos más sensibles a las alteraciones en la neuroregulina-1 (NRG1), a la señal ErbB intracelular y la cascada de señales extracelulares regulada por kinasa (ERK)1/2. La administración de NRG-1 tiene un efecto cardioprotector sobre la cardiotoxicidad inducida por antraciclina (24). Las antraciclinas producen una reducción de la síntesis de ADN; RNA, proteínas y factores de transcripción de genes específicos cardíacos (25).

Otro mecanismo de cardiotoxicidad es la muerte celular por apoptosis o necrosis tras cada exposición a las antraciclinas. Esto, dada la escasa regeneración de los cardiomiocitos, conduce a una disminución progresiva de miocardiocitos, que explica la miocardiopatía que puede revertirse con el tratamiento con células madre (26).

ESTRATEGIAS PARA LIMITAR LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

1- Compuestos naturales análogos de la antraciclina, con una estructura modificada, con menores niveles de cardiotoxicidad, lo que per-

mite emplear mayores dosis. Epirubicina (EPI) e Idarubicina (IDA) son alternativas viables de la Doxorubina (DOX) y la Daunorubicina (DNR). (27).

2- Formulaciones farmacológicas liposomales específicas para el tumor.

Se han desarrollado drogas que incorporan las antraciclinas a **liposomas** que se liberan en el tumor; aumentan el tamaño de la molécula que no puede incorporarse a las células miocárdicas. Además la droga permanece más tiempo en el organismo desarrollando un mayor efecto antitumoral, dado que atraviesa mejor las áreas con sistemas capilares con uniones intercelulares inmaduras como ocurre en los tumores (28).

3- Profármacos de antraciclina, a diferencia de los compuestos liposomales, los profármacos pueden alcanzar el tumor mediante la conjugación con péptidos, carbohidratos, anticuerpos, proteínas séricas y polímeros sintéticos. Estos conjugados no pueden penetrar en las células normales y se activan específicamente en las células cancerígenas (29).

4- Agentes cardioprotectores.

Se trata de conseguir la potencia antitumoral de las antraciclinas evitando su daño cardiovascular. Dada la importancia de la especies reactivas de oxígeno (ROS) y el estrés oxidativo en el daño por antraciclina, se han investigado agentes antioxidantes, quelantes de hierro e hipolipemiantes como las estatinas, tanto en animales de experimentación como en humanos, siendo alguno de los efectos cardioprotectores cuestionable (30).

5.- Dexrazoxane (Zinecard) es el único fármaco aprobado para uso clínico para prevenir la cardiotoxicidad por antraciclina. La dexrazoxona inhibe la formación de complejos DNA - Top2a pero no bloquea la Top2B presente en los cardiomiocitos, reduciendo el daño sobre el DNA miocárdico por la antraciclina, con menor desarrollo de ICC (31).

CARDIOPROTECCIÓN FRENTE A LAS ANTRACICLINAS CON ESTATINAS

Las estatinas, son fármacos antioxidantes y antiinflamatorios que pueden reducir la cardiotoxicidad. Lovastatina reduce la muerte celular inducida por doxorubicina, el daño mediado por Top2 unida a DNA, por inhibición de Rac1, que reduce la cardiotoxicidad directamente. Lovastatina puede reducir la disfunción ventricular izquierda, a la par que puede

potenciar el efecto tumoricida de la doxorubicina. El empleo de estatinas en pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas, reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, o mantiene la función ventricular izquierda mejor que los controles sin estatina y posiblemente las estatinas tengan algún efecto antitumoral (32).

CARDIOPROTECCIÓN FRENTE A LAS ANTRACICLINAS CON BETABLOQUEANTES

El tratamiento con beta bloqueantes es obligado en la disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática o sintomática para reducir la mortalidad. Por esta razón se emplean en la insuficiencia cardíaca inducida por antraciclinas.

Los betabloqueantes inhiben la señal del receptor beta mediado por receptores mientras que preservan el reclutamiento de la beta arrestina y la activación de ErbB1 (Epidermal Growth Factor Receptor) (33). La beta – arrestina es cardioprotectora cuando hay estimulación catecolaminérgica prolongada y también la activación del receptor ErbB y la vía dependiente se asocia con menor cardiotoxicidad inducida por antraciclina. También se ha señalado que Carvedilol protege de cambios a nivel de respiración mitocondrial y de la sobrecarga de calcio que es un mecanismo que emplean las antraciclinas para dañar la función diastólica cardíaca (34), y que mejora con el tratamiento con betabloqueantes. Otros ensayos, con Betabloqueantes aislados o asociados a IECAS han demostrado protección frente al deterioro de la función contráctil con antraciclinas (35).

CARDIOPROTECCIÓN FRENTE A LAS ANTRACICLINAS CON INHIBIDORES DEL ENZIMA CONVERTIDOR DE LA ANGIOTENSINA

Numerosos estudios principalmente experimentales, han mostrado el beneficio de los IECAS para proteger de la cardiotoxicidad por antraciclinas, a través de distintos mecanismos, como la reducción de la fibrosis intersticial, el estrés oxidativo (36), la regulación del calcio intracelular (34), del metabolismo del miocardiocito y la función mitocondrial (37).

Los IECAS mejoran la protección sobre la función ventricular en tratamientos con alta dosis de antraciclinas. La asociación de IECA más

carvedilol revirtió en más del 40% de los pacientes la disfunción ventricular (38) protegiendo más a los pacientes que inician el tratamiento tras el inicio de las dosis de antraciclinas, frente a los que reciben el tratamiento después de seis meses de tratamiento con antraciclinas.

El ejercicio físico se sabe que reduce el daño por radicales libres y señales apoptóticas en modelos de cardiotoxicidad animal, pero aparte de ser beneficioso en humanos no se ha podido demostrar el beneficio en pacientes tratados con antraciclinas (39).

PAPEL CARDIOPROTECTOR SOBRE LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINA DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN NRG-1 A TRAVÉS DEL RECEPTOR DE LA FAMILIA ERBB.

A través de una neuregulina bivalente se produjo señalización hacia receptores ErbB3 en células cancerosas, y ErbB4 en cardiomiocitos, consiguiendo que la doxorubicina continuara con su acción antitumoral y se preservara la función de la células cardíacas. la preservación (40).

AGENTES TIPO II O INHIBIDORES DE ERBB2/HER2: TRASTUZUMAB

Los anticuerpos monoclonales son ampliamente utilizados como terapia anticancerígena.

El gen HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) se sobreexpresa en el 15-25% de los cánceres de mama, lo que resulta en la sobreproducción del receptor 2 (HER2) del Epidermic Grow Factor (EGF) humano ErbB2. La inhibición del receptor ErbB2 con un anticuerpo específico, el **trastuzumab**, es la base del tratamiento de estos cánceres ErbB2/HER2 – positivos (41).

Trastuzumab se une al dominio extracelular de HER2, inhibiendo su señal de transducción. Una dosis sostenida durante al menos tres años, puede producir cardiotoxicidad como consecuencia de la inhibición directa de ErbB2 en los cardiomiocitos. Las dos moléculas ErbB2 / ErbB4 se unen en un heterodimero que a su vez a través de ErbB4 se liga al receptor de NRG-1 que activa una potente vía de supervivencia celular que regula el crecimiento y proliferación celular en situaciones de estrés patológico (42).

La expresión de ErbB2 y ErbB4 se mantiene durante el desarrollo de hipertrofia compensadora, pero comienzan a reducirse en animales de experimentación cuando se inicia la fase de dilatación y disfunción sistólica por sobrecarga sistólica (43).

Los regímenes de quimioterapia que no incluyen antraciclinas tienen una menor tasa de toxicidad cardíaca que la asociación trastuzumab y antraciclinas. Pero la cardiotoxicidad en cualquier caso de Trastuzumab asociado con vinorelbina, gemcitabina o DOX liposomal es poco significativa (44). En uno de los primeros ensayos para comprobar la eficacia de trastuzumab frente al cáncer de mama metastásico que sobreexpresaban HER2/ErbB2 presentaron daño cardíaco el 27% de los que asociaban antraciclinas frente al 13% que asociaban trastuzumab y paclitaxel (45), posteriormente se ha comprobado que la terapia adyuvante al trastuzumab en cáncer de mama ErbB2/HER2-positivo multiplica la cardiotoxicidad 2,5 veces (46).

FACTORES DE RIESGO DE LA CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A TRASTUZUMAB:

Uno de los principales factores de riesgo de cardiotoxicidad con trastuzumab es el empleo combinado de dosis elevadas y acumulativas de antraciclinas (>300 mg / m²). Otros factores de riesgo incluyen la disfunción previa del VI anterior al empleo de antraciclinas y la presencia de hipertensión sistémica, diabetes, un índice de masa corporal >25 y edad avanzada (47). Sin embargo, la radioterapia torácica asociada con el trastuzumab es bien tolerada.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA ACCIÓN DEL TRASTUZUMAB.

No se conocen los mecanismos fisiopatológicos concretos que emplea trastuzumab en el interior de los miocardiocitos, pero está relacionado con la inhibición de la señalización ErbB2. ErbB2 juega un papel importante en la supervivencia de los miocardiocitos. Los ratones con bajo nivel de ErbB2 desarrollan miocardiopatía dilatada, toleran mal la sobrecarga de presión y son más susceptibles a antraciclinas (48). Mientras que si sobreexpresan ErbB2 y / o neuregulina (NRG) mediada por

la activación de la vía de señalización de ErbB2 / ErbB4 tienen mayor protección al estrés oxidativo y a la apoptosis (49).

Se han detectado niveles séricos elevados de Erb2 en pacientes con IC crónica y la administración de recombinante humano NRG-1 mejora la función cardíaca en la insuficiencia cardíaca crónica. Es decir, el estrés cardíaco conduce a una mayor expresión de ErbB2 y a la activación de Erb2 / Erb4 por NRG, mientras que la inhibición de la ErbB2 por trastuzumab induce la disfunción ventricular (50).

El mecanismo es más complejo, pues cuando se emplea el inhibidor de la tiroquinasa lapatinib, que actúa contra ErbB2 y EGF, la toxicidad es más reducida. Determinadas reacciones inmunes del trastuzumab sobre las células tumorales pueden inducir la cardiotoxicidad. También la acción a nivel mitocondrial, agotando las reservas de ATP. El lapatinib a través de la activación de AMP, reduce la cardiotoxicidad de trastuzumab, al aumentar los niveles de ATP (51).

ESTRATEGIAS PARA LIMITAR LA CARDIOTOXICIDAD POR TRASTUZUMAB

Se han desarrollado varias estrategias para reducir la cardiotoxicidad de trastuzumab sin comprometer significativamente su eficacia terapéutica, incluyendo la optimización de combinaciones quimioterapéuticas, acortamiento de la duración del tratamiento y monitorización estrecha de los pacientes (50).

Trastuzumab sin antraciclina. En cáncer de mama se comprobó por primera vez que trastuzumab en monoterapia tenía una eficacia equivalente a trastuzumab más antraciclina y reducía la cardiotoxicidad (52).

Conjugados Trastuzumab-toxina. Los anticuerpos monoclonales específicos para un tumor, pueden ser poco citotóxicos, por lo que se unen a otros agentes citotóxicos, para dirigirlos a los antígenos tumorales específicos con mayor selectividad y potencia de su acción. Hay ensayos que han demostrado la eficacia y mejor tolerancia del conjugado trastuzumab-DM1 para tratar cáncer de mama (53).

Regímenes de tratamiento a corto plazo. Se han ensayado regímenes que tratan de tener menos duración, mayor seguridad y mejor relación coste beneficio. La asociación de docetaxel y vinorelbina con o sin trastuzumab en cáncer de mama precoz durante nueve semanas mantuvo la eficacia, y redujo mucho la cardiotoxicidad (54).

Terapia individualizada con antraciclinas. El gen de la topoisomerasa 2 (TOP2A) es una diana para las antraciclinas, y se considera un posible predictor de la respuesta a estos agentes. El gen TOP2a, se encuentra cerca del gen HER2, se sobreexpresa con mayor frecuencia en los tumores HER2 positivos (34-90%) que en otros tipos de cáncer (5-10%). Varios estudios han comprobado que el tratamiento para el cáncer de mama ErbB2 positivo es más eficaz cuando incluye antraciclinas, que deben reducirse en los ErbB2 negativos (55).

CARDIOTOXICIDAD DE TRASTUZUMAB ASOCIADO A ANTRACICLINAS. PAPEL DE LA INHIBICIÓN DE LA ANGIOTENSINA II

Como ya hemos señalado el empleo conjunto de ambos fármacos en el tratamiento de cáncer de mama aumenta los niveles de ROS, y reduce los compuestos antioxidantes. Esto conduce a la insuficiencia cardíaca con mayor expresión de Angiotensina II. La AII impide la acción de NRG, evitando que se una a los receptores HER, bloqueando así las vías de señalización antiapoptóticas, es decir infrarregula las acciones del sistema NRG-1/ErbB. (56). El trastuzumab inhibe directamente las vías de señalización antiapoptótica y provoca la sobreexpresión de Ang II, que estimula la producción de ROS y la inhibe acción de NRG. Estas acciones explican que al igual que la cardiotoxicidad por antracilinas se mejora o bloquea con los inhibidores de la ECA, un mecanismo similar explica el beneficio de los IECAS en la insuficiencia cardíaca inducida por trastuzumab. La angiotensina es un potente reductor de las acciones del sistema NRG-1/ErbB (56).

LOS BETABLOQUEANTE PUEDEN MEJORAR LA SUPERVIVENCIA DE LA SEÑAL ERK TRAS LA INHIBICIÓN DE ERBB2

Algunos beta bloqueantes (carvedilol, alprenolol, nebivolol) activan la vía mitogénica protein kinase/ERK1/2 a través de la unión a Beta arrestina y activación de ErbB1. Existen algunas evidencias de que la asociación de betabloqueantes e IECAS en pacientes tratados con trastuzumab se asocia a una recuperación de la función ventricular a los 12 meses, pero no existen resultados de estudios ranzomizados que permitan conocer cuando comenzar el tratamiento combinado para prevenir el daño miocárdico en los pacientes tratados con trastuzumab (57).

EJERCICIO Y PREVENCIÓN DEL DETERIORO CONTRÁCTIL PRODUCIDO POR TRASTUZUMAB

Si con el tratamiento con antraciclinas los datos sobre prevención del daño cardiológico con ejercicio son pocos, aún menos lo son para el trastuzumab (58). El ejercicio puede prevenir el daño por la potenciación de la señal NRG/ErbB, aumentando la Protein kinase B (PKB) que se conoce también como Akt, una protein kinasa específica serina/treonina. Esta proteína kinasa juega multitud de papeles, favorece la síntesis proteica, y en el músculo cardíaco favorece la hipertrofia, el crecimiento tisular, la contractilidad y la respuesta al estrés patológico. La delección del gen de Akt1 en otros tejidos produce retardo en el crecimiento y favorece la apoptosis. Normalmente Akt1 produce bloqueo de los mecanismos de apoptosis y favorece la persistencia celular.

Trastuzumab produce también inhibición del factor de crecimiento transformante beta, TGF beta. Al contrario de lo que ocurre con antraciclinas, no se existe una evidencia suficiente sobre el efecto del ejercicio para prevenir el remodelado inadecuado del miocardio. Existen evidencias de que el ejercicio en pacientes no cancerosos produce cambios en ErbB en asociación a la interacción NRG1 y mejoría cardiovascular (58).

CARDIOTOXICIDAD POR INHIBIDORES DEL VEGF DE LA VÍA TIROXIN KINASA. MECANISMOS RELACIONADOS A SORAFENIB Y SUNITINIB

Los inhibidores de la tiroxina kinasa actúan competitivamente uniéndose e inhibiendo el ATP que actúa en numerosas vías metabólicas. El Sorafenib y el Sunitinib son inhibidores de la vía del VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor), que actúan sobre los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR) y sobre la familia de los receptores de los factores de crecimiento plaquetarios (PDGFR). Aunque se emplean como eficaces anticancerosos, tienen entre otros efectos secundarios como hipertensinógenos y por producir disfunción ventricular izquierda (59). La hipertensión se produce en un amplio rango de incidencias desde el 19 al 47% según las series (60) mientras que la insuficiencia cardíaca es solo de 4 a 8% pero si se habla de reducción de la función ventricular izquierda asintomática de más de un 10%, aumenta la incidencia hasta el 28% (61).

Tanto Sorafenib como Sunitinib emplean la cascada de señales de las vías VEGF y PDGFR, pero el mecanismo de toxicidad de sorafenib emplea un efecto adicional sobre la inhibición de una familia de RAF kinasas.

Estos fármacos **producen hipertensión** por el bloqueo de la vía del VEGF endotelial, que produce una reducción en la síntesis de óxido nítrico, incremento en la producción de endotelina-1, rarefacción capilar, que empeora el acoplamiento vasculo ventricular, y a nivel renal bloquea el péptido nefrin, que actúa sobre la membrana glomerular y contribuir al mecanismo de proteinuria que se ve con los fármacos inhibidores de la tiroxina kinasa (62).

La vía VEGF es un mecanismo protector del estrés miocárdico, el bloqueo de la vía VEGF – receptor de VEGF produce en modelos de ratón sometidos a sobrecarga de presión a una reducción en la densidad de capilares, altera la hipertrofia compensadora con dilatación ventricular izquierda y disfunción contráctil. En modelos de miocardiopatía no isquémica, la sobre expresión de VEGF produce una atenuación de la apoptosis y retraso en la progresión de la insuficiencia cardíaca por taquicardia (63). Todos estos datos sugieren que la inhibición de VEGF con Sorafenib y Sunatinib, sobre todo en situación de estrés patológico, como en la sobrecarga de presión, se produce la expresión de genes relacionados con la respuesta a la hipoxia, que regulan el factor 1 alfa inducible por hipoxia, conduciendo a la disfunción miocárdica, aunque necesita ser comprobado en pacientes.

Sunitinib y sorafenib inhiben también como hemos señalado PDGFR, que también juega un papel importante en cardioprotección en el estrés patológico. PDGFR beta está sobreexpresado en la sobrecarga de presión. y en ratones con delección de este gen que se someten a constricción aórtica producen una mayor dilatación ventricular izquierda con empeoramiento de la función y fallo cardíaco que los controles. Los ratones knockouts para este gen alteran vías de señales de supervivencia y aumentan la apoptosis tras la sobrecarga de presión y reducen los genes pro angiogénicos (64). In vivo, se ha comprobado que por este mecanismo sunitinib produce disfunción coronaria microvascular por pérdida de pericitos y por este mismo mecanismo se altera la barrera hemato encefálica aumentando la permeabilidad vascular (65).

A través del bloqueo de múltiples dominios de unión de ATP kinasas, tanto sorafenib como sunitinib alteran otras funciones cardiovasculares fundamentales, como es el inhibir el factor de crecimiento de células

madres c-Kit que expresan las células madre hematopoyéticas y endoteliales, esto empeora la posibilidad de reparación postinfarto (66).

Sorafenib además de inhibir la angiogénesis y aumentar la postcarga, induce apoptosis de miocardiocitos in vitros en relación a la inhibición del proto oncogen B-Raf kinasa y reducción en la señal de sobrevida ERK, que se expresan en la situación de sobrecarga de presión, por lo que su bloqueo favorece el desarrollo de la apoptosis y disfunción miocárdica (67).

Sunitinib inhibe la sobre regulación de la AMPK que mantiene un balance energético miocárdico favorable, esta es una vía no bien aclarada que trastoca el equilibrio del ATP intracelular y que puede jugar un papel en el daño miocárdico de los inhibidores de la tirosin kinasa (68). Es decir estos fármacos inducen cardiotoxicidad por varios mecanismos: inhibición de factores de crecimiento angiogénicos, inhibición de señales de PDGFR, alteración de señales de supervivencia celular, inhibición de señales c-Kit, de actividad AMPK con alteración del metabolismo mitocondrial. Estos y otros mecanismos favorecen la aparición de la hipertensión arterial y el fallo cardíaco secundario.

HIPERTENSIÓN SECUNDARIA AL BLOQUEO CON INHIBIDORES DE LA SEÑAL VEGF:

Como hemos señalado Sorafenib como Sunitinib desarrollan hipertensión al bloquear la cascada de señales de las vías VEGF y PDGFR reduciendo la síntesis de óxido nítrico, aumentando la producción de endotelina-1, y produciendo rarefacción capilar, que empeora el acoplamiento vasculo ventricular, y a nivel renal bloqueando el péptido nefrin, que actúa sobre la membrana glomerular contribuyendo a la proteinuria que producen estos fármacos inhibidores de la tiroxin kinasa (69).

Los enfermos que vayan a ser tratados con estos fármacos deben tener una valoración previa del riesgo cardiovascular, y principalmente de su nivel de tensión arterial, deberían comenzar tratamiento con IECAS; ARAII, betabloqueantes o bloqueantes del calcio tipo dihidropiridinas, evitando los no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamil) que están contraindicados por interaccionar con los inhibidores de la vía VEGF. (70). Se ha publicado buen resultado con el tratamiento de casos aislados de hipertensión arterial con nitratos. Es una hipótesis desde el punto de vista patogénico muy atractiva, dado que el bloqueo de VEGF, reduce

la síntesis de NO que puede ser reemplazado por la administración de drogas que se transforman, liberan o estimulan la síntesis de NO, como es también el caso del Nebivolol, un betabloqueante beta 2 selectivo que estimula la síntesis de NO. (71).

OTROS FÁRMACOS QUE INDUCEN HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

Además de sunitinib, sorafenib, otros fármacos como el **bevacizumab**, vatalanib, pazopanib, motesanib, axitinib y aflibercept, **inducen o exacerbaban la hipertensión sistémica** (72). Los pacientes con supervivencia más prolongadas tienen unas tasas de hipertensión superior a la población general, también con otros fármacos como cisplatino.

OTROS EFECTOS CARDIOTÓXICOS

Isquemia miocárdica

Al sobrevivir actualmente los pacientes con cáncer durante períodos más prolongados, están expuestos a mayor riesgo de padecer complicaciones arteriosclerosas. Determinados fármacos antineoplásicos como capecitabina, 5-fluorouracilo (5-FU) y bevacizumab, se asocian a enfermedad coronaria en pacientes con cáncer, mientras que agentes antimicrotúbulos (paclitaxel y docetaxel), inhibidores de la tirosin quinasa (sorafenib y sunitinib) y la Vinca (vincristina y vinorelbina) se han relacionado también con complicaciones isquémicas (73). El 5-Fluoracilo (5-FU) se asocia más frecuentemente a vasospasmo. El Bevacizumab, anticuerpo monoclonal contra el vascular endothelial growth factor (VEGF) tiene acción antitumoral combinado con quimioterapia. Sin embargo en ocasiones produce trombosis arterial e infartos de miocardio (0.6-1.5% de pacientes) (74).

Arritmias

No se conoce muy bien la incidencia global de arritmias en los pacientes con cáncer. Como en otras circunstancias pacientes de edad

avanzada, hipertensos, que han recibido radioterapia, que tengan amiloidosis en distinto grado o trastornos de la conducción pueden coincidir en pacientes con cáncer, que por sí mismo puede producir el sustrato para la aparición de las mismas. La fibrilación auricular es la arritmia más prevalente apareciendo en el 12, 6% de los pacientes con tratamiento anticancerígeno (75).

Entre los agentes anticancerígenos que causan arritmias, se encuentran las antraciclinas (DOX y PAI), agentes anti-microtúbulos (paclitaxel y docetaxel), antimetabolitos (capecitabina, 5-FU y gemcitabina), agentes alquilantes (cisplatino y ciclofosfamida), inhibidores de tirosina quinasa (trastuzumab y cetuximab), trióxido de arsénico, la talidomida y la interleukina (76).

Dislipemia

Los pacientes tratados de cáncer de mama con inhibidores de la aromatasas desarrollan dislipemia, más que los tratados con Tamoxifeno. Se manejan con estatinas, como en todas las dislipemias (77).

Tromboembolismo

El tromboembolismo es una de las causas de muerte de los pacientes con cáncer y se asocia principalmente al empleo de fármacos antiangiogénicos, como talidomida y análogos como lenalidomida, con menos toxicidad este último pero asociando mayor riesgo de tromboembolismo, hasta un 5%, secundario al daño endotelial que produce (78). El bevacizumab y el tratamiento hormonal con el tamoxifeno producen también una alta incidencia de tromboembolismo venoso, que puede complicarse y causar la muerte del paciente por tromboembolismo pulmonar. El mecanismo radica en el daño endotelial y activación plaquetaria consecuente, con procesos de agregación y trombosis (79). Los inhibidores de la aromatasas como anastrozol y letrozol, que bloquean la conversión de andrógenos a estrógenos en mujeres postmenopáusicas, producen más daño cardíaco que complicaciones tromboembólicas (80).

Cardiotoxicidad asociada con la radioterapia

Cerca del 50% de los pacientes con cáncer reciben radioterapia, lo que, junto al desarrollo de nuevos quimioterápicos ha mejorado drásticamente el pronóstico de varios tipos de cáncer.

Sin embargo, los pacientes con cáncer de mama o enfermedad de Hodgkin que reciben radioterapia presentan complicaciones cardiovasculares secundarias a la misma. Dentro de estas patologías, es frecuente que desarrollen enfermedad pericárdica, fibrosis miocárdica, miocardiopatía dilatada, enfermedad coronaria acelerada, alteraciones degenerativas valvulares y trastornos del tejido de conducción intramiocárdico con bloqueos. El grado de toxicidad depende de la dosis recibida, el área radiada, la edad de la paciente siendo más sensibles los pacientes más jóvenes (más los menos de 20 años) (81).

Degeneración y calcificación Valvular

Es una de las complicaciones tardías más comunes de la radiación mediastínica, que aparece en pacientes con Hodgkin tratados con radioterapia (82).

Enfermedad Pericárdica

Normalmente se manifiesta como pericarditis con derrame, con o sin taponamiento, o en forma de constricción pericárdica tanto en la fase activa de tratamiento como secuela tardía de la radioterapia de tórax. (83).

Trastornos de la Conducción

Cuando aparece un trastorno de la conducción es indicativo de un daño estructural cardíaca. Tanto la enfermedad del nodo sinusal, bradicardia o bloqueos AV se han comunicado en pacientes con linforma tratados con RT mediastínica (83).

Dado lo desconocido de los mecanismos del daño, la distinta afectación de una parte u otra del sistema CV, su cronología, y los mecanismos de protección de este daño, se hace necesario establecer una colabora-

ción entre oncólogos y cardiólogos para monitorizar el tratamiento de los pacientes oncológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ALBINI A., SPORN M.B. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2007;7:139-147.
- 2.- LOTRIONTE M., BIONDI-ZOCALAI G., ABBATE A., LANZETTA G., D'ASCENZO F., MALAVASI V., PERUZZI M., FRATI G., PALAZZONI G., M.D. Review and Meta-Analysis of Incidence and Clinical Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 2013;112:1980e 1984.
- 3.- ALBINI A., PENNESI G., DONATELLI F., CAMMAROTA R., DE FLORA S., NOONAN DM. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J. Natl Cancer Inst.* 2010;102:14–25.
- 4.- Cardinale D., Bacchiani G., Beggiano M., Colombo A., Cipolla C.M. Strategies to prevent and treat cardiovascular risk in cancer patients. *Semin Oncol.* 2013; 40:186-198.
- 5.- SEIDMAN A., HUDIS C., PIERRI M.K., et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:1215—1221.
- 6.- LOTRIONTE M., BIONDI-ZOCALAI G., ABBATE A., LANZETTA G., D'ASCENZO F., MALAVASI V., PERUZZI M., FRATI G., PALAZZONI G., M.D. Review and Meta-Analysis of Incidence and Clinical Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 2013;112:1980e 1984.
- 7.- SEIDMAN A., HUDIS C., PIERRI M.K., SHAK S., PATON V., ASHBY M., et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin Oncol* 2002;20:1215e21.
- 8.- SLAMON D.J., LEYLAND-JONES B., SHAK S., FUCHS H., PATON V., BAJAMONDE A., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl J. Med* 2001;344:783e92.
- 9.- SMITH L.A., CORNELIUS V.R., PLUMMER C.J., LEVITT G., VERRILL M., CANNEY P., et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337.
- 10.- VON HOFF D., LAYARD M., BASA P., et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979;91:710–7.
- 11.- SWAIN S.M., WHALEY F.S., EWER M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97:2869-79.
- 12.- LOTRIONTE M., BIONDI-ZOCALAI G., ABBATE A., LANZETTA G., D'ASCENZO F., MALAVASI V., PERUZZI M., FRATI G., PALAZZONI G., M.D. Review and Meta-Analysis of Incidence and Clinical Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity. *Am J. Cardiol* 2013;112:1980e 1984.
- 13.- BILLINGHAM M., BRISTOW M. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Symp* 1984;3:71–6).

- 14.- TAN-CHIU E., YOTHERS G., ROMOND E., et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-over-expressing breast cancer: NSABP B31. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:7811-9.
- 15.- JENSEN B.V., SKOVSGAARD T., NIELSEN S.L. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann. Oncol.* 2002;13: 699-709.
- 16.- ZETHELIUS B., BERGLUND L., SUNDSTROM J., et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2107-16.
- 17.- KY B., PUTT, M., SAWAYA H. et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *J. Am Coll Cardiol* 2014;63:809-16.
- 18.- XU M.F., TANG P.L., QIAN Z.M., ASHRAF M. Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals. *Life Sci.* 2001;68:889-901.
- 19.- SIMUNEK T., STERBA M., POPELOVA O., ADAMCOVA M., HRDINA R., GERSL V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep.* 2009; 61:154-171.
- 20.- ZHANG S., LIU X., BAWA-KHALFE T., LU L.S., LYU Y.L., LIU L.F., YEH E.T. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18:1639-1642.
- 21.- MA J., WANG Y., ZHENG D., WEI M., XU H., PENG T. Rac1 signalling mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity through both reactive oxygen species dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res.* 2013;97:77-87.
- 22.- DE ANGELIS A., PIEGARI E., CAPPETTA D., MARINO L., FILIPPELLI A., BERRINO L., FERREIRA-MARTINS J., ZHENG H., HOSODA T., ROTA M., URBANEK K., KAJSTURA J., LERI A., ROSSI F., ANVERSA P. Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function. *Circulation.* 2010;121:276-292.
- 23.- LIM C.C., ZUPPINGER C., GUO X., KUSTER G.M., HELMES M., EPPENBERGER H.M., SUTER T.M., LIAO R., SAWYER D.B. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J. Biol Chem.* 2004;279:8290-8299.
- 24.- LIU X., GU X., LI Z., LI X., LI H., CHANG J., CHEN P., JIN J., XI B., CHEN D., LAI D., GRAHAM R.M., ZHOU M. Neuregulin-1/erbB-activation improves cardiac function and survival in models of ischemic, dilated, and viral cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1438-1447.
- 25.- ZHANG S., LIU X., BAWA-KHALFE T., LU L-S., LYU Y.L., LIU L.F., et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18: 1639e42.
- 26.- DE ANGELIS A., PIEGARI E., CAPPETTA D., et al. Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function. *Circulation.* 2010;121:276-292.
- 27.- SMITH L.A., CORNELIUS V.R., PLUMMER C.J., LEVITT G., VERRILL M., CANNEY P., et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of

- cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337.
- 28.- GORDON A.N., FLEAGLE J.T., GUTHRIE D., PARKIN D.E., GORE M.E., LACAVE A.J. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. *JCO* 2001; 19: 3312-3322.
 - 29.- KRATZ F., WARNECKE A., SCHMID B., et al. Prodrugs of anthracyclines in cancer chemotherapy. *Curr Med. Chem.* 2006;13:477-523).
 - 30.- SCHUCHTER L.M., HENSLEY M.L., MEROPOL N.J., et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin Oncol.* 2002;20:2895-2903.
 - 31.- POPELOVÁ O., STERBA M., HASKOVÁ P., SIM_UNEK T., HROCH M., GUNCOVÁ I., et al. Dexrazoxane-afforded protection against chronic anthracycline cardiotoxicity in vivo: effective rescue of cardiomyocytes from apoptotic cell death. *Br J Cancer* 2009;101:792e802.
 - 32.- SEICEAN S., SEICEAN A., PLANA J.C., BUDD G.T., MARWICK T.H. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J. Am Coll Cardiol.* 2012; 60:2384-2390.
 - 33.- ERICKSON C.E., GUL R., BLESSING C.P., NGUYEN J., LIU T., PULAKAT L., BASTEPE M., JACKSON E.K., ANDRESEN B.T. The beta blocker Nebivolol Is a GRK/beta arrestin Biased Agonist. *PLoS ONE.* 2013; 8:e71980.
 - 34.- MAEDA A., HONDA M., KURAMOCHI T., TAKABATAKE T. Doxorubicin cardiotoxicity: diastolic cardiac myocyte dysfunction as a result of impaired calcium handling in isolated cardiac myocytes. *Jpn Circ J.* 1998; 62:505-511.
 - 35.- KALAY N., BASAR E., OZDOGRU I., ER O., CETINKAYA Y., DOGAN A., et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258e62.
 - 36.- VAYNBLAT M., SHAH H.R., BHASKARAN D., RAMDEV G., DAVIS W.J. III., CUNNINGHAM J.N. JR., CHIAVARELLI M. Simultaneous angiotensin converting enzyme inhibition moderates ventricular dysfunction caused by doxorubicin. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4:583-586.
 - 37.- CERNECKA H., OCHODNICKA MACKOVICOVA K., KUCEROVA D., KMECOVA J., NEMCEKOVA V., DOKA G., KYSELOVIC J., KRENEK P., OCHODNICKY P., KLIMAS J. Enalaprilat increases PPARbeta/delta expression, without influence on PPARalpha and PPARgamma, and modulate cardiac function in subacute model of daunorubicin induced cardiomyopathy. *Eur J. Pharmacol.* 2013; 714:472-477.
 - 38.- CARDINALE D., COLOMBO A., LAMANTIA G., COLOMBO N., CIVELLI M., DE GIACOMI G., RUBINO M., VEGLIA F., FIORENTINI C., CIPOLLA C.M. Anthracycline induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am Coll Cardiol.* 2010; 55:213-220.
 - 39.- SCOTT J.M., KHAKOO A., MACKAY J.R., HAYKOWSKY M.J., DOUGLAS P.S., JONES L.W. Modulation of anthracycline induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation.* 2011; 124:642-650.
 - 40.- JAY S.M., MURTHY A.C., HAWKINS J.F., WORTZEL J.R., STEINHAUSER M.L., ALVAREZ L.M., GANNON J., MACRAE C.A., GRIFFITH L.G., LEE R.T. An engi-

- neered bivalent neuregulin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity with reduced proneoplastic potential. *Circulation*. 2013; 128:152-161.
- 41.- SLAMON D., EIERMANN W., ROBERT N., PIENKOWSKI T., MARTIN M., PRESS M., MACKEY J., GLASPY J., CHAN A., PAWLICKI M., PINTER T., VALERO V., LIU M.C., SAUTER G., VON MINCKWITZ G., VISCO F., BEE V., BUYSE M., BENDAHMANE B., TABAH FISCH I., LINDSAY M.A., RIVA A., CROWN J. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. *N Engl J. Med*. 2011; 365:1273-1283.
 - 42.- PROCTER M., SUTER T.M., DE AZAMBUJA E., DAFNI U., VAN DOOREN V., MUEHLBAUER S., CLIMENT M.A., RECHBERGER E., LIU W.T., TOI M., COOMBES R.C., DODWELL D., PAGANI O., MADRID J., HALL M., CHEN S.C., FOCAN C., MUSCHOL M., VAN VELDHIJSEN D.J., PICCART-GEHBART M.J. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J. Clin Oncol*. 2010;28:3422-8.
 - 43.- ROHRBACH S., YAN X., WEINBERG E.O., HASAN F., BARTUNEK J., MARCHIONNI M.A., LORELL B.H. Neuregulin in cardiac hypertrophy in rats with aortic stenosis. Differential expression of erbB2 and erbB4 receptors. *Circulation*. 1999; 100:407-412.
 - 44.- MARTIN M., ESTEVA F.J., ALBA E., et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*. 2009;14:1-11.
 - 45.- SLAMON D., EIERMANN W., ROBERT N., PIENKOWSKI T., MARTIN M., PRESS M., MACKEY J., GLASPY J., CHAN A., PAWLICKI M., PINTER T., VALERO V., LIU M.C., SAUTER G., VON MINCKWITZ G., VISCO F., BEE V., BUYSE M., BENDAHMANE B., TABAH FISCH I., LINDSAY M.A., RIVA A., CROWN J. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365:1273-1283,
 - 46.- VIANI G.A., AFONSO S.L., STEFANO E.J., DE FENDI L.I., SOARES F.V. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her 2 positive early breast cancer: a meta analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007; 7:153.
 - 47.- SERRANO C., CORTÉS J., DE MATTOS-ARRUDA L., et al. Trastuzumab related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol*. 2011;23:897- 902.
 - 48.- CRONE S.A., ZHAO Y.Y., FAN L., et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 2002;8: 459-65.
 - 49.- LEMMENS K., DOGGEN K., DE KEULENAER G.W. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. *Circulation*. 2007;116:954-60.
 - 50.- DI COSIMO S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity. *Target Oncol*. 2011;6:189-95.
 - 51.- GEYER C.E., FORSTER J., LINDQUIST D., et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl J. Med*. 2006;355:2733-43.
 - 52.- ROBERT N., LEYLAND-JONES B., ASMAR L., et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2- overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2786-92.
 - 53.- BURRIS 3RD H.A., RUGO H.S., VUKELJA S.J., et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human

- epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J. Clin Oncol.* 2011;29:398-405.
- 54.- JOENSUU H., KELLOKUMPU-LEHTINEN P.L., BONO P., et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N. Engl J. Med.* 2006;354:809-20.
- 55.- VILLMAN K., SJÖSTRÖM J., HEIKKILÄ R., et al. TOP2A and HER2 gene amplification as predictors of response to anthracycline treatment in breast cancer. *Acta Oncol.* 2006;45:590-6.
- 56.- LEMMENS K., SEGERS V.F., DEMOLDER M., DE KEULENAER G.W. Role of neuregulin 1/ErbB2 signaling in endothelium cardiomyocyte cross talk. *J Biol Chem.* 2006; 281:19469-19477.
- 57.- PITUSKIN E., HAYKOWSKY M., MACKEY J.R., THOMPSON R.B., EZEKOWITZ J., KOSHMAN S., OUDIT G., CHOW K., PAGANO J.J., PATERSON I. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101–Breast): a randomized, placebo controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab mediated left ventricular remodeling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer.* 2011; 11:318.
- 58.- SCOTT J.M., LAKOSKI S., MACKEY J.R., DOUGLAS P.S., HAYKOWSKY M.J., JONES L.W. The potential role of aerobic exercise to modulate cardiotoxicity of molecularly targeted cancer therapeutics. *Oncologist.* 2013; 18:221-231.
- 58.- MOONDRÁ V., SARMA S., BUXTON T., SAFA R., COTE G., STORER T., LEBRASSEUR N.K., SAWYER D.B. Serum Neuregulin 1beta as a Biomarker of Cardiovascular Fitness. *Open Biomark J.* 2009; 2:1-5.
- 59.- SCHMIDINGER M., ZIELINSKI C.C., VOGL U.M., BOJIC A., BOJIC M., SCHUKRO C., RUHSAM M., HEJNA M., SCHMIDINGER H. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin Oncol.* 2008; 26:5204-5212.
- 60.- HU X., STERGIPOPOULOS K., WU S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta analysis. *Acta Oncol.* 2009; 48:9 -17.
- 61.- CHU T.F., RUPNICK M.A., KERKELA R., DALLABRIDA S.M., ZURAKOWSKI D., NGUYEN L., WOUFFE K., PRAVDA E., CASSIOLA F., DESAI J., GEORGE S., MORGAN J.A., HARRIS D.M., ISMAIL N.S., CHEN J.H., SCHOEN F.J., VAN DEN ABEELE A.D. DEMETRI G.D., FORCE T., CHEN M.H. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007; 370:2011-2019.
- 62.- IZZEDINE H., MASSARD C., SPANO J.P., GOLDWASSER F., KHAYAT D., SORIA J.C. VEGF signalling inhibition induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J. Cancer.* 2010; 46:439-448.
- 63.- PEPE M., MAMDANI M., ZENTILIN L., CSISZAR A., QANUD K., ZACCHIGNA S., UNGVARI Z., PULIGADDA U., MOIMAS S., XU X., EDWARDS J.G., HINTZE T.H., GIACCA M., RECCHIA F.A. Intramyocardial VEGF B167 gene delivery delays the progression towards congestive failure in dogs with pacing induced dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 2010; 106:1893-1903.
- 64.- CHINTALGATTU V., AI D., LANGLEY R.R., ZHANG J., BANKSON J.A., SHIH T.L., REDDY A.K., COOMBES K.R., DAHER I.N., PATI S., PATEL S.S., POCIUS J.S., TAFFET G.E., BUJA L.M., ENTMAN M.L., KHAKOO A.Y. Cardiomyocyte PDGFR

- beta signaling is an essential component of the mouse cardiac response to load induced stress. *J. Clin Invest.* 2010; 120:472-484.
- 65.- ARMULIK A., GENOVE G., MAE M., NISANCIOGLU M.H., WALLGARD E., NIAUDET C., HE L., NORLIN J., LINDBLOM P., STRITTMATTER K., JOHANSSON B.R., BETSHOLTZ C. Pericytes regulate the blood brain barrier. *Nature.* 2010; 468:557-561.
- 66.- AYACH B.B., YOSHIMITSU M., DAWOOD F., SUN M., ARAB S., CHEN M., HIGUCHI K., SIATSKAS C., LEE P., LIM H., ZHANG J., CUKERMAN E., STANFORD W.L., MEDIN J.A., LIU P.P. Stem cell factor receptor induces progenitor and natural killer cell mediated cardiac survival and repair after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103:2304-2309.
- 67.- HARRIS I.S., ZHANG S., TRESKOV I., KOVACS A., WEINHEIMER C., MUSLIN A.J. Raf 1 kinase is required for cardiac hypertrophy and cardiomyocyte survival in response to pressure overload. *Circulation.* 2004; 110:718-723.
- 68.- KERKELA R., WOULFE K.C., DURAND J.B., VAGNOZZI R., KRAMER D., CHU T.F., BEAHM C., CHEN M.H., FORCE T. Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by off target inhibition of AMP activated protein kinase. *Clin Transl Sci.* 2009; 2:15-25.
- 69.- IZZEDINE H., MASSARD C., SPANO J.P., GOLDWASSER F., KHAYAT D., SORIA J.C. VEGF signalling inhibition induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J. Cancer.* 2010; 46:439-448.
- 70.- GIRARDI F., FRANCESCHI E., BRANDES A.A. Cardiovascular safety of VEGF-targeting therapies: current evidence and handling strategies. *Oncologist.* 2010;15:683-94.
- 71.- BROEDERS M.A., DOEVENDANS P.A., BEKKERS B.C., BRONSAER R., VAN GORSEL E., HEEMSKERK J.W., EGBRINK M.G., VAN BRED A E., RENEMAN R.S., VAN DER ZEE R. Nebivolol: a third generation beta blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2) adrenergic receptor mediated nitric oxide production. *Circulation.* 2000; 102:677-684.
- 72.- SCHMIDINGER M., ZIELINSKI C.C., VOGL U.M., BOJIC A., BOJIC M., SCHUKRO C., RUHSAM M., HEJNA M., SCHMIDINGER H. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin Oncol.* 2008;26:5204. 155.- Mellor H.R., Bell A.R., Valentin J.P., Roberts R.R. Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer. *Toxicol Sci.* 2011 Mar;120(1):14-32.
- 73.- YE H E.T., BICKFORD C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231-47
- 74.- KOSMAS C., KALLISTRATOS M.S., KOPTERIDES P., et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J. Cancer Res. Clin Oncol.* 2008;134: 75 -82.
- 75.- ONAITIS M., D'AMICO T., ZHAO Y., et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:368-74.
- 76.- GUGLIN M., ALJAYEH M., SAIYAD S., et al. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace.* 2009;11:1579-869.
- 77.- AMIR E., SERUGA B., NIRLAULA S., CARLSSON L., OCAÑA A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl Cancer Inst.* 2011;103:1299-309.

- 78.- Rodeghiero F, Elice F. Thalidomide and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:15 -8.
- 79.-KHORANA A.A., FRANCIS C.W., CULAKOVA E., et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-4.
- 80.- EWER M.S., GLÜCK S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer* 2009;115:1813-26.
- 81.- YUSUF S.W., SAMI S., DAHER I.N. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011: 317659.
- 82.- HEIDENREICH P.A., HANCOCK S.L., LEE B.K., MARISCAL C.S., SCHNITZER I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J. Am Coll Cardiol.* 2003;42:743-9.
- 83.- MELLOR H.R., BELL A.R., VALENTIN J.P., ROBERTS R.R. Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer. *Toxicol Sci.* 2011 Mar;120:14-32.

INTERVENCIONES

Prof. Tresgueres

En primer lugar deseo unirle a las felicitaciones al Dr. Berrazueta, por una conferencia excelente, que además trata un problema muy importante al que creo, no se le ha dado la importancia necesaria.

Con respecto a las lesiones cardíacas generadas por algunas quimioterapias quería comentar que al ejercer estas, como ha dicho el ponente, un efecto estimulante de la producción de radicales libres, sería bueno poder delimitar hasta que punto la acción terapéutica de esos fármacos depende directamente de dichos radicales libres, porque si esta acción no fuese estrictamente necesaria, podría evitarse una parte importante de las acciones deletéreas de dichos elementos terapéuticos utilizando melatonina, que como venimos estudiando, es capaz de neutralizar casi en su totalidad, la aparición y/o la acción de radicales tanto de oxígeno como de nitrógeno en multitud de situaciones: Desde el envejecimiento a la isquemia-reperfusión o la sepsis por lo que con toda seguridad podría evitar este efecto secundario no deseable, en los tratamientos para el cáncer.

Felicito una vez más al Prof. Berrazueta por una conferencia magnífica y muy oportuna.

Prof.^a Villegas

Me gustaría felicitar al Dr. Berrazueta doblemente, en primer lugar por el tema elegido que es fundamental en el campo de la hematología, en segundo lugar por su magnífica conferencia.

Al hilo de su presentación considero oportuno realizar unas reflexiones sobre el caso vivido en la década de los 70, en un paciente de 16 años que ingresó en urgencias con un cuadro hemorrágico grave por leucemia aguda promielocítica. Fue tratado con Daunorrubicina, en aquel momento no se conocía el ácido transretinoico. Necesitó varios ciclos para conseguir la remisión completa. Tuvo una recaída que también fue tratada con Daunorrubicina, con nueva remisión completa. Cuando llevaba un año en RC comenzó con taquicardia, arritmia e insuficiencia cardíaca y desgraciadamente el chico falleció en pocos meses, por la cardiopatía secundaria a las antraciclinas. La toxicidad de las antraciclinas es dosis dependiente y los niños y personas jóvenes requieren dosis acumuladas menores que los adultos para desarrollar cardiotoxicidad.

La infusión lenta del medicamento, las antraciclinas liposomiales y no sobrepasar nunca la dosis acumulada recomendada, pueden disminuir la toxicidad.

Pero no solamente las antraciclinas están imbricadas en la cardiotoxicidad, hay un gran número de drogas antineoplásicas que también con cierta frecuencia producen toxicidad cardíaca, como el 5 fluoracilo, el 2º fármaco más cardiotoxico, o los inhibidores de tirosinkinasa BCR-ABL, ciclofosfamida a grandes dosis, inhibidores de proteasomas o la combinación de fármacos, como por ejemplo fludarabina más mefalan, que se utilizan para el acondicionamiento del trasplante de progenitores hematopoyéticos y pueden producir cardiopatía severa.

El principal efecto limitante de estas drogas es la cardiotoxicidad, que produce arritmias, necrosis miocárdica con cardiomiopatía dilatada, vasoconstricción con angina o infarto de miocardio, y derrame pleural y pericárdico.

Imatinib es un inhibidor tirosinkinasa que ha logrado largas remisiones completas y supervivencia libre de enfermedad en leucemia mieloide crónica. Sin embargo algunos pacientes requieren inhibidores de 2ª o incluso 3ª generación, como milotinib, dasatinib o busotinib, que se ha demostrado se asocian con prolongación del QT (nilotinib y dasatinib), fallo cardíaco, infarto de miocardio, disfunción ventricular, y derrame pleural y pericárdico (dasatinib), enfermedad arterial vasooclusiva (no-

lotinib y bosutinib) y enfermedad vascular arterial periférica y derrame pleural y pericárdico (bosutinib).

En los pacientes de edad avanzada, estos antitiroquinasas no constituyen la opción terapéutica más aconsejada.

En cuanto a los inhibidores de proteasomas se ha señalado que el principal efecto limitante del tratamiento es la cardiotoxicidad, más en los inhibidores de 2ª generación como carfilzomib que en el bortezomib. Se ha descrito disminución de la función del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica, e incluso muertes por parada cardíaca. Recientemente se ha publicado en *New England Journal Medicine* un artículo demostrando la eficacia de carfilzomib asociado a Lenalidomida o dexametasona en mieloma múltiple en recaída, siendo una de las principales causas limitantes del tratamiento no hematológicas, la cardiotoxicidad.

Finalmente me gustaría realizarle una pregunta: ¿si en los pacientes oncológicos, con cardiotoxicidad por drogas se han empleado los quelantes de Fe: Deferoxamina, Deferiprona o Deferaxirox, que han sido tan útiles para la prevención o tratamiento de la miocardiopatía por sobrecarga de hierro en los pacientes talasémicos?

Muchas gracias.

Prof. Calvo Manuel

Permítanme felicitar al Prof. Berrazueta por su brillante y elegante presentación y por el acierto en elegir un tema tan emergente como cardio-oncología. Deseo contribuir con una breve reflexión desde el conocimiento generado en cardio-oncología en pacientes con componente radioterápico en su abordaje diagnóstico y terapéutico multidisciplinar.

La radioterapia se utiliza en dosis potencialmente cardiotoxícas en diversos cánceres humanos que afectan a los órganos torácicos: traqueobronquial, esófago-gástrico, mediastínicos, pleuro-pulmonar y mama. En el modelo cáncer de mama temprano y de pronóstico favorable existe una extensa cohorte de pacientes que han sobrevivido a su enfermedad neoplásica. Se ha descrito recientemente que en mujeres con cáncer de mama la muerte de origen cardiovascular es superior a la muerte por cáncer de mama a partir de los 10 años de seguimiento (Patnaik et al, *Breast Cancer Research* 2011). En concreto la muerte de origen cardíaco es significativamente superior en pacientes que han recibido radioterapia frente a las que no la han recibido y este efecto es identificado en

aquellos pacientes que han sobrevivido más de 20 años. Finalmente, en una cohorte de 7711 pacientes tratados con cirugía y radioterapia entre 1954 y 1984 (de las que se analizan solo 4456 pacientes que fallecen después de 1972) se observa un incremento estadísticamente significativo de la mortalidad en las pacientes con cánceres de mama izquierda con un incremento de 1.28 (95% CI: 0,92-1.28) a partir de los 25 años de seguimiento y con un riesgo relativo de mortalidad que aumenta progresivamente con la prolongación del tiempo de seguimiento (Bouillon et al J Am Coll Cardiol 2011).

En el momento actual el diagnóstico de cáncer de mama izquierdo con indicación de radioterapia es considerado un reto asistencial adicional respecto a su planificación dosimétrica y estrategia terapéutica integral. Se tiende a no simultanear la administración de bi-fármacos cardiotoxicos y radioterapia de todo el parénquima mamario residual post-tumorectomía y a utilizar técnicas de irradiación optimizadas para la preservación de la estructura cardiaca del efecto de la irradiación: radioterapia parcial de la mama (PBI), radioterapia intraoperatoria (IORT), radioterapia 4D con gating cardiaco (IGRT). El escenario clásico en los próximos años contempla un incremento significativo en la combinación de bio-fármacos y radioterapia que hace decisivo impulsar la actividad en asistencial cardio-oncología incluyendo los pacientes de alto riesgo. La pregunta es ¿cómo configuraría, Prof. Berrazueta, en el medio hospitalario, la actividad en cardio-oncología, con criterio prospectivo e inclusivo de pacientes potencialmente largos supervivientes con riesgo grave de cardiotoxicidad tardía? Le reitero mi enhorabuena, Prof. Berrazueta, por la elección del tema y la calidad de su presentación

Prof. Carreras Delgado

Quiero en primer lugar felicitar al Prof. Berrazueta por esta magnífica Presentación, sobre un tema clínico muy interesante y que además está muy bien estructurada y documentada.

Yo querría aportar alguna información, fruto de mis trabajos de los años 1979-82 en Cardiología Nuclear, que ya apuntaban resultados similares a los que ahora se presentan con mucha mayor solvencia en esta ponencia. Se trataban de estudios mediante ventriculografía isotópica en equilibrio, sincronizada con el latido cardiaco (MUGA), para estudiar la contractilidad regional y medir la fracción de eyección del ventrículo

izquierdo en pacientes con cáncer de mama tratadas con Adriamicina. Las conclusiones más importantes fueron la reproductibilidad y escasa variación intra e interobservador de la misma, la antelación de la disminución de la Fracción de Eyección sobre la aparición de los primeros síntomas de insuficiencia cardiaca, y la diferente susceptibilidad de las pacientes a la Adriamicina para desarrollar la cardiotoxicidad. Aunque esta técnica sigue siendo más exacta que las técnicas volumétricas para la medida de la Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo, ha sido substituida por otras en la práctica clínica, en especial por la ecocardiografía, que más versátil y disponible, está exenta de radiación ionizante y aporta otra información valiosa.

Gracias por su magnífica presentación y por devolverme a mi época juvenil de investigador novel.

Prof. González Barón

En primer lugar quiero unirme a las felicitaciones por la clara y magnífica exposición sobre este tema tan interesante como se ha podido demostrar por las numerosas intervenciones que ha suscitado. Ya se ha dicho mucho y especialmente el Prof. Díaz Rubio, ha hablado de como en los comienzos del uso de las antraciclinas se hablaba de una toxicidad aguda idiosincrásica y otra, una toxicidad acumulativa. Yo quisiera aportar modestamente que ya en los finales de los 60 y comienzos de los 70 antes de la venida de la Daunoblastina, la primera de las antraciclinas, ya tuve la desafortunada experiencia de toxicidad cardiaca con fármacos como la ciclofosfamida y después con le 5 fluoracilo. Por supuesto con la Daunoblastina. Poco a poco fuimos conociendo estos efectos. Afortunadamente con la incorporación de la determinación de rutinariamente de forma protocolizada de la FEVI a los pacientes que iban a someterse a un programa de quimioterapia con antraciclinas en combinación con otros agentes potencialmente cardiotoxicos también, la cosa se ha suavizado como ha señalado muy bien usted mismo y los Profs. Díaz Rubio y Ana Villegas. Pero ahora quisiera llamar la atención sobre un aspecto que cada día preocupa más a los oncólogos y me imagino que a los hematólogos, como es el caso de los «largos supervivientes» mucho de estos aún relativamente jóvenes que una vez libre de enfermedad deberíamos vigilar la función cardiaca entre otras para detectar alguna alteración cardiovascular, especialmente pacientes sometidos como fueron a dosis altas y prolongadas.

Por eso me ha parecido muy oportuno y por ello también mi felicitación, el haber hecho mención a la creación de unidades oncocardiológicas en los grandes hospitales. Por todo mi agradecimiento y enhorabuena al Prof. Berrazueta por su conferencia.

Prof. Seoane Prado

Muchas gracias, querido Prof. Berrazueta, por su muy oportuna presentación, tan importante, tan indisciplinar y por ello tan compleja. Su planteamiento ha sabido hacerla clara aún para los no especialistas. Desde esa humilde perspectiva, me llama la atención el modo en que se valoran las dosis de quimioterápicos, en mg por metro cuadrado. Dado que en geometría el área aumenta con el cuadrado de la razón de semejanza y el volumen con su cubo, parecería más razonable una medida en función del volumen (o el peso, ya que la densidad de los cuerpos humanos es aproximadamente la misma) corporal. De hecho, la eficacia y toxicidad de un fármaco se expresa en función de sus concentraciones (micromolar, submicromolar) máxicas o volumétricas. ¿Cual es la razón de esta peculiaridad? De nuevo, mi agradecimiento y mi más cordial enhorabuena por su magnífica conferencia.

**REEMPLANTES MIEMBRO SUPERIOR.
SITUACIÓN ACTUAL**

***CURRENT CONCEPTS IN UPPER LIMB
REPLANTATION***

Por el Ilmo. Sr. D. CÉSAR CASADO PÉREZ

Académico Correspondiente

Resumen

La integridad del miembro superior es clave en el desarrollo del individuo y particulariza al ser humano.

Las amputaciones de miembro superior son accidentes traumáticos que condicional el desarrollo personal, social y laboral de los pacientes, no existiendo una prótesis ideal capaz de suplir el déficit.

En la segunda mitad del siglo pasado aplicando técnicas de microcirugía vasculonerviosa se realizaron en nuestro país los primeros reemplantes de miembro superior con éxito.

Recientemente el Ministerio de Sanidad ha organizado la cobertura del amputado susceptible de reemplantar nominando Centros, Servicios y Unidades de Referencia Nacional (CSUR).

Presentamos nuestra trayectoria para la aprobación como centro CSUR para Reemplantes y Miembro Superior Complejo.

Abstract

Upper limb integrity is crucial for a normal development of individuals and characterizes of human beings.

Upper limb traumatic amputations can have a great impact in a personal social and laboral aspects. To date there is no prosthetic device that can fully substitute upper limb function.

During the last fifty year, development in neurovascular microsurgery allowed successful upper limb replantation after traumatic amputation.

Only recently the Spanish Ministry of Health allowed nomination for replantation centers on the basis of referrals for complex upper limb trauma and replantation (CSUR).

Here we present our background for CSUR approval for replantation and complex upper limb trauma at our center.

INTRODUCCIÓN

La integridad de la mano es clave en el desarrollo del ser humano. Sin ser un órgano vital, es innegable la trascendencia física y psicológica de su pérdida. Condiciona la sociabilidad de quien la sufre, inhabilitándole para el desarrollo de sus actividades. Sucede con frecuencia en sujetos jóvenes fundamentalmente debido a accidentes de tráfico y laborales, y también por traumatismos casuales.

La evolución en la cirugía de la mano, microcirugía, farmacología y rehabilitación, han impulsado las técnicas de reimplante de miembro superior.

RECUERDO HISTÓRICO

La microcirugía, indispensable para la viabilidad de un reimplante, comenzó a desarrollarse en los últimos años del siglo XIX. En el año 1897, Murphy publicó la primera anastomosis vascular. En el año 1912, Carrel popularizó sus estudios en esta materia reconocidos en el premio Nobel de Medicina. En el año 1903 Hopfner consiguió reimplantar un miembro amputado en un perro en condiciones experimentales, pero fue en 1954 cuando Lapchinsky obtuvo buenos resultados a largo plazo en estos casos. En el año 1964, Buncke reimplantó con éxito la oreja de un conejo, anastomosando vasos de un calibre similar al dedo humano.

El primer intento de reimplante¹ en humanos realizado por Onji y Tamai en 1958, por una amputación incompleta de una pierna en una niña de 12 años, tuvo que ser finalmente desechado. El primer reimplante exitoso en humanos fue llevado a cabo en 1962, cuando Malt² reimplantó un brazo en un niño de 12 años. En el año 1965, Komatsu y Tamai³ realizaron el primer reimplante de un dedo.

En España, el primer microrreimplante fue realizado por Pena en el año 1978. Casado realizó el primer macrorreimplante viable en el año 1980.

CONSIDERACIONES DEL REIMPLANTE

Tras una amputación, el reimplante es técnicamente posible en un 70% de los casos, y aunque la indicación adecuada aparece en un 35% de ellos, el número de reimplantes realizados es menor al 10% del total.

El miembro superior ocupa un área importante en el cerebro. Por ello, la amputación influye negativamente en el mismo, produciendo un apagón cerebral específico denominado neuroplasticidad negativa. Reimplantar o trasplantar un miembro activa dichas zonas, lo que conocemos como neuroplasticidad positiva.

Centrándonos en el miembro amputado, los cambios por la isquemia tras la interrupción del flujo sanguíneo condicionan la urgencia del reimplante. Niveles proximales de amputación, con abundante tejido muscular sensible a la isquemia prolongada, necesitan la restitución precoz del flujo sanguíneo. Reimplantes tardíos pueden comprometer la vida del paciente debido al fallo multiorgánico producto del síndrome de isquemia reperfusión⁴. En cambio, niveles muy distales de amputación toleran largos períodos de isquemia por el escaso tejido muscular. Enfriar la parte amputada que permite prolongar estos tiempos de isquemia.

ETAPAS DE ACTUACIÓN EN EL REIMPLANTE

Existen una serie de etapas de actuación puestas en marcha una vez ocurrido el accidente con resultado de amputación.

1. Etapa prehospitalaria

Pese a lo llamativo del traumatismo, deben asegurarse las necesidades básicas del paciente antes de centrarse en la espectacularidad de la amputación: permeabilidad de la vía aérea, correcta oxigenación y control hemodinámico (pauta conocida como el ABC del politraumatizado).

Respecto al tratamiento del muñón y del segmento distal, difiere si están desconectados o no. Si están conectados, el miembro se debe alinear lo mejor posible y aplicar un vendaje. En los casos de desconexión completa, el muñón debe tratarse con higiene mediante suero fisiológico y un vendaje firme y suave. Sólo debe utilizarse un torniquete en caso de sangrado incoercible con el vendaje. El segmento amputado debe lavarse suavemente y ser envuelto en compresas húmedas, introducidas en una bolsa de plástico cerrada que se deposita en un recipiente isotérmico con hielo. Se deben valorar en esta etapa prehospitalaria:

A. GRADO DE AMPUTACIÓN O CONEXIÓN

La amputación incompleta presenta alguna conexión con el muñón y son clasificadas según sea esta. Las completas carecen de conexión con el muñón.

B. NIVEL DE AMPUTACIÓN

Nos referimos a microamputación cuando la amputación es distal al pliegue carpiano, y macroamputación cuando es proximal a dicho pliegue. La lesión a nivel de la inserción humeral del músculo deltoides constituye la indicación de reimplante más alto. Un concepto descrito por nosotros es el de lesión bifocal simultánea; amputaciones simultáneas en un mismo miembro a dos niveles. Son micro-microamputación, micro-macroamputación o macro-macroamputación.

C. MECANISMO LESIONAL

Destacan el tipo guillotina, sierra, avulsión, aplastamiento y molturación. En la lesión por desguantamiento en un dedo⁵, existe una avulsión del envoltorio cutáneo desde la falange proximal hasta la articulación interfalángica distal. El miembro no viable es aquel que asocia graves lesiones distales, donde la lesión de la microcirculación implica la inviabilidad del reimplante.

2. Etapa de evacuación y logística de transporte

La rápida evacuación del paciente a un centro de reimplantes es crucial. En la logística y coordinación del transporte, la Organización Nacional de Trasplantes desempeña un relevante papel.

3. Etapa de atención hospitalaria

Para establecer una indicación del reimplante hay que valorar una serie de datos que hacen referencia tanto al paciente como al miembro amputado.

A. EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Se deben valorar el paciente y sus antecedentes personales, sus deseos una vez explicado el proceso y las técnicas alternativas al reimplante, su edad, profesión, hábitos de vida, nivel intelectual y el posible intento autolesivo. Como patología previa severa que puede contraindicar el reimplante, consideramos las neoplasias, la aterosclerosis avanzada, la enfermedad vascular periférica severa, la diabetes mellitas descontrolada, los accidentes cerebrovasculares agudos y la tetraplejia. Condicionarían la indicación del reimplante la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, un infarto agudo de miocardio reciente, antecedentes psiquiátricos graves, drogodependencia activa e incluso el tabaquismo relevante.

B. EVALUACIÓN DEL MIEMBRO AMPUTADO

Deben valorarse la viabilidad del tejido lesionado y los resultados funcionales esperados. En cuanto a las características de la lesión, son muy variables y en ocasiones no guardan relación con el pronóstico funcional.

Los macrorreimplantes en general están indicados, existiendo controversia en nivel proximal a la V deltoidea, al comprometerse el plexo braquial. Las avulsiones necesitan múltiples intervenciones para mejorar la función⁵.

La rigidez esperable en la amputación de un dedo largo de la mano a nivel proximal a la inserción del tendón flexor superficial es un problema, sobretodo en trabajadores manuales. Las amputaciones con aplastamiento asocian mayor daño de la capa íntima vascular. En las amputaciones multidigitales, en una mano dominante deben priorizarse los dedos largos del borde radial, donde prima la capacidad de pinza con sensibilidad fina.

Un aspecto a tener en cuenta es el tiempo de isquemia. Un macrorreimplante con más de 6 horas de isquemia caliente o 12 horas de isquemia fría, tendrá peor resultado funcional y asociará riesgos para el paciente. En los microrreimplantes, estos tiempos se incrementan hasta las 12 horas de isquemia caliente o las 24 horas de isquemia fría.

Indicaciones:

- Pulgar. Indicación absoluta.
- Multidigital. En su lugar o de forma heterotópica para obtener una mano lo más funcional posible.
- Dedo único con amputación distal a la inserción del tendón del flexor digital superficial. Suele aportar una adecuada recuperación funcional con articulación interfalángica proximal móvil.
- Transmetacarpiano. El resultado obtenido desde el punto de vista funcional y estético es superior al de cualquier prótesis.
- Articulación radiocarpiana. No existen evidencias de ninguna prótesis que mejore los resultados obtenidos con un reimplante.
- Amputaciones proximales a nivel de antebrazo. Las complicaciones severas aumentan proporcionalmente con la isquemia muscular.
- Toda amputación en un niño independientemente del nivel.

Contraindicaciones: algunas son relativas y debe individualizar cada caso.

- Dedo único con amputación proximal a la inserción del tendón del flexor digital superficial (zona II). La rigidez es la norma.
- Amputación en múltiples niveles. Resultados funcionales pobres.
- Politraumatizados o pacientes con antecedentes médicos que lo contraindiquen. Hay que valorar la relación riesgo.
- Molturación.
- Pacientes psiquiátricos o aquellos con historia de abuso de sustancias.
- La edad no es una contraindicación, pero los resultados funcionales obtenidos en pacientes añosos son más pobres.

C. TÉCNICA DEL MICRORREIMPLANTE

La secuencia del reimplante en la microamputación comienza con el desbridamiento en la parte amputada. Todas las estructuras vasculares y nerviosas deben ser marcadas. En la siguiente fase se prepara el muñón de la amputación, abordándose mediante incisiones hasta identificar los pedículos neurovasculares. A continuación, y tras un acortamiento óseo, se realiza la osteosíntesis, seguida de la tenorrafia del tendón extensor, las anastomosis venosas y la reparación cutánea dorsal. Tras esto, realizamos la tenorrafia de los tendones flexores, las

anastomosis arteriales y las neurorrafias, para finalizar con la reparación cutánea palmar.

D. TÉCNICA DEL MACRORREIMPLANTE

Las amputaciones de miembro superior proximales a la muñeca tienen una indicación absoluta de reimplante debido a la falta de alternativas satisfactorias. Los pacientes hacen mayor uso de la extremidad reimplantada con el paso del tiempo, de mayor grado cuanto más distal sea el nivel de la amputación. Estos resultados contrastan con el bajo grado de satisfacción de los pacientes y los pobres resultados funcionales obtenidos con la adaptación de una prótesis⁷.

Debemos tener en cuenta que el tiempo de isquemia tolerable por los tejidos es menor, por lo que debemos priorizar la reconstrucción vascular una vez realizada la estabilización ósea. En relación al acortamiento óseo necesario, debe realizarse de forma que permita facilitar en lo posible la reparación primaria de las estructuras nerviosas y vasculares. Acortamientos de hasta 10 centímetros son bien tolerados. Una vez revascularizado el miembro, se procede a miotenorrafias, neurorrafias y por último a las reparaciones cutáneas.

4. Etapa postoperatoria

El paciente se traslada a la unidad de cuidados intensivos, a una habitación con temperatura constante entre los 36 y 40° C. Debe mantenerse al paciente encamado durante los primeros días, evitando maniobras de valsalva. Debe mantenerse una estrecha vigilancia del paciente y el estado vascular del reimplante cada 2 horas, y un ayuno absoluto hasta la visita médica. Se emplea fluidoterapia de mantenimiento con el objetivo de conseguir una situación de al menos normotensión. Como antiagregante, se utiliza el ácido acetilsalicílico a dosis de 300 mg al día en monodosis. Como vasodilatadores periféricos se utilizan tanto la prostaglandina E1 (PGE1) como la clorpromacina.

Respecto a la posición de la extremidad, el codo debe apoyarse cómodamente sobre el colchón, pegado al tronco, flexionado 90° y colgado de un palo de gotero. El paciente debe estar confortable sin comprimir la extremidad.

Para confirmar un fallo vascular, cabe señalar que la isquemia arterial se manifiesta como palidez cutánea y la congestión venosa como oscurecimiento del miembro amputado. La monitorización con pulsioximetría o ecografía doppler no deben sustituir la inspección clínica de un experto. La prueba de punción cutánea con observación del sangrado debe realizarse en el dorso del dedo junto al borde ungueal. En caso de compromiso vascular, debe optarse por alguna de las siguientes opciones: salvamento mediante revisión microquirúrgica urgente (para el compromiso arterial y/o venoso), salvamento mediante sangrado (sólo en casos de congestión venosa), observación (en caso de duda) o abstención terapéutica.

5. Etapa de rehabilitación

Superado el postoperatorio, de forma precoz se inicia la rehabilitación. La implicación del paciente en esta fase es muy importante para obtener una máxima recuperación funcional. Debe ser primero pasiva y limitada en los arcos de movimiento, para pasar en unas semanas a un proceso de rehabilitación activa, dinámica e intensiva. El fin último del reimplante es la obtención de resultados funcionales a largo plazo conservando una mano estéticamente aceptable. Una mano con apariencia desagradable que no permita socializarse al paciente con normalidad, puede no ser empleada por este por un sentimiento de rechazo. Los pacientes, en función de la movilidad, potencia y sensibilidad recuperada, conseguirán en mayor o menos medida una reinserción social y laboral.

6. Etapa de cirugía paliativa

Existen situaciones que requieren revisiones quirúrgicas tardías. Entre las más frecuentes destacan las adherencias cicatriciales cutáneas y tendinosas, la dehiscencia de las miotenorrafias, la aparición de neuromas en las neurorrafias, el retraso en la consolidación de las fracturas o la presencia de pseudoartrosis.

7. Etapa de valoración de resultados y alta

Los resultados funcionales están condicionados por el tipo de lesión y las características del paciente. Los estudios de resultados se basan en

el rango activo de movimiento, la fuerza, la sensibilidad y la reinserción laboral. La clasificación de Chen⁸ es la más utilizada para valorar el resultado del reimplante.

La lesión nerviosa en macroamputaciones implica mayores dificultades para una recuperación sensitiva distal y un mayor riesgo de atrofia muscular por un tiempo excesivo hasta la reinervación muscular. En dedos largos, las adherencias tendinosas y las contracturas articulares son los factores limitantes de los resultados adecuados. Los reimplantes distales a la inserción del tendón flexor superficial son buenos, dada la integridad de las estructuras alrededor de la articulación interfalángica proximal.

Las series publicadas señalan una recuperación mejor en pacientes jóvenes. En niños los resultados esperables pueden ser excelentes^{9,10}. La recuperación funcional de los pacientes reimplantados es mayor que la de aquellos tratados con prótesis. Incluso en pacientes con afectación bilateral, tratados mediante al reimplante de la extremidad en un miembro y la adaptación protésica en el otro, los resultados fueron superiores mediante el reimplante¹¹.

En mi experiencia profesional, considero que una vez realizado el reimplante y pese a haber obtenido un éxito anatómico y realizado una rehabilitación funcional adecuada, incluso los mejores casos resueltos evolucionan con secuelas. Además, contemplar siempre que la mejor prótesis no cubre las expectativas del paciente ni del médico. Incluso el amputado bien protetizado y rehabilitado tiene un elevado coste personal, funcional, social y laboral. Por último, es importante señalar que una vez agotadas las alternativas terapéuticas, debemos saber transmitir al paciente que el proceso ha terminado y puede ser dado de alta.

ORGANIZACIÓN EN ESPAÑA

El Ministerio de Sanidad ha ordenado el territorio nacional mediante la nominación de centros, servicios y unidades de referencia (CSUR). De esta forma puede trasladarse un paciente a un centro que ofrezca garantías de éxito. Para que un centro sea nominado CSUR, debe cumplir una serie de requisitos:

- Ubicarse en un hospital con los servicios médicos quirúrgicos habituales.
- Disponer de un servicio de cirugía experimental.

- Contar con un servicio de asistente social adecuado.
- Recursos humanos y técnicos específicos.
- Actividad asistencial adecuada:
 - Realizar entre 15 y 20 reimplantes al año.
 - Realizar más de 30 intervenciones microquirúrgicas anuales.
- Indicadores de procedimiento y resultado:
 - Protocolos.
 - Tiempo de activación menor a 2 horas (llegada al centro, inicio de cirugía).
 - Viabilidad del reimplante en más del 60% de los casos.
 - Éxito en las reintervenciones en más de un 50% de los casos.
 - Control del porcentaje de complicaciones.
- Sistema de recogida de datos: deben remitirse anualmente al Ministerio de Sanidad, siendo los servicios reacreditados en función de ellos.
 - Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).
 - Registro de pacientes completo.
 - Diagnóstico principal de acuerdo modificación clínica de la novena edición de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9-MC).
 - Procedimiento terapéutico: Macro - Micro.
Completo - Incompleto.
 - Susceptible de reimplante.
 - No susceptible de reimplante.
 - Razonamiento.
 - Viabilidad o no del reimplante.
 - Complicaciones.

CONCLUSIÓN

Los reimplantes de miembro superior aún son un desafío quirúrgico. Su objetivo es la recuperación funcional de la extremidad, preservando en la medida de lo posible una apariencia adecuada. Los buenos resultados, que dependen de factores intrínsecos del paciente y de la naturaleza del accidente, pueden obtenerse en casos complejos. Para ello la atención extrahospitalaria adecuada debe acompañarse de una correcta técnica quirúrgica y una buena adaptación del paciente a las cirugías secundarias y al proceso rehabilitador.

BIBLIOGRAFÍA

1. ONJI Y., TAMAI S., AKIYANA H., et al. The possibility of salvaging an amputated extremity. *Clin Orthop Relat Res.* 1964; 32:87-92.
2. MALT R.S., MCKHANN C. Replantation of severed arms. *J. Am Med Ass* 1964; 189:716.
3. KOMATSU S. TAMAI S. Successful replantation of completely cut-off thumb: case report. *Plast Reconstr Suerg* 1968; 42:374.
4. PEDERSON W.C. Replantation. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(3):823.
5. URBANIAK J.R., EVANS J.P., BRIGHT D.S. Microvascular management of ring avulsion injuries. *J. Hand Surg (Am)* 1981;6:25.
6. WANG S.H., YOUNG K.F., WEI J.N. Replantation of severed limbs: clinical analysis of 91 cases. *J. Hand Surg (Am)* 1981;6:311.
7. GRAHAM B., ADKINS P., TSAI T.M., et al. Major replantation versus revision amputation and prosthetic fitting in the upper extremity: a late functional outcomes study. *J. Hand Surg Am* 1998; 23(5):783-91.
8. CHEN Z.W., YU H.L. Current procedures in China on replantation of severed limbs and digits. *Clin Orthop Relat Res* 1987(215):15-23.
9. GHENG G.L., PAN D.D., ZHANG N.P., et al. Digital replantation in children: A long-term follow-up study. *J. Hand Surg (Am)* 1998; 23:635.
10. LEFEVRE Y., MALLET C., ILHARREBORDE B., et al. Digital avulsion with compromised vascularization: study of 23 cases in children. *J. Pediatr Orthop* 2011; 31(3):259-65.
11. PEACOCK K., TSAI T.M. Comparison of functional results of replantation versus prosthesis in a patient with bilateral arm amputation. *Clin Orthop Relat Res* 1987; (214):153-9.

INTERVENCIONES

Prof.^a Castellano

En primer lugar mi felicitación al conferenciante por traer un tema duro desde el punto de vista científico y humano y muy vinculado a la Medicina del Trabajo; las lesiones que nos ha mostrado, muchas de ellas «catastróficas», han recibido un tratamiento especializado y de extraordinarios resultados, dentro de la gravedad de la lesión. En este momento, nosotros estamos revisando en los hospitales de Andalucía oriental las amputaciones, desde la perspectiva médico-legal y estamos encontrando que, con independencia de su etiología (médica, accidental, agresiones, etc.) no se procedió a reimplantes, debido a la necesidad, para ello de equipos especializados y entrenados, que en este ámbito no existen. Por ello hemos de destacar la importancia de que se extiendan estos equipos médico-quirúrgicos por los beneficios inestimables a que dan lugar

los tratamientos personalizados y adaptados a cada caso en concreto. El drama humano del accidente de trabajo grave, de tráfico o de otro tipo, puede verse remediado en gran parte por una asistencia médica de esta naturaleza. Muchas gracias por su conferencia y por su trabajo

Prof. Pascual Gómez

En primer lugar deseo expresar mi felicitación al Dr. Casado por la magnífica exposición y oportunidad del tema que nos ha presentado sobre los reimplantes del miembro superior.

Los que nos movemos en el campo de la Rehabilitación, y especialmente el relacionado con la protésica, sabemos que las prótesis actuales, a pesar de los avances tecnológicos, en ocasiones dejan mucho que desear, especialmente cuando se trata del miembro superior.

Las prótesis del miembro inferior ofrecen en la actualidad una buena calidad y función. Sin embargo, en el caso del miembro superior, las prótesis están muy lejos de dar una adecuada respuesta funcional. Estas prótesis, tanto las cinemáticas como las mioeléctricas, incluyendo los últimos desarrollos como puede ser la mano Michelangelo, están a años luz de lo que es la mano humana, con la que somos capaces de coger objetos, percibir sensaciones y expresar sentimientos. El hombre, que es capaz de subir la luna no ha sido capaz de desarrollar una prótesis adecuadamente funcional que pueda reemplazar a la mano humana.

Por estas razones, abordar el tema del reimplante del miembro superior traumáticamente amputado tiene suma importancia, porque con él se intenta, cuando ello es posible, recuperar el miembro perdido. Aunque éste quede con limitación funcional, el miembro reimplantado aporta lo que la prótesis no puede dar. A pesar del riesgo de fracaso, el intento siempre merece la pena, porque la alternativa es la amputación, que el paciente ya tiene.

Ha mostrado una rica y variada iconografía de los miembros amputados, que han sido sometidos a reimplante y que revelan su dilatada experiencia.

Sin duda, para llevar a cabo este proceso se precisa de la participación de un equipo multidisciplinar. En este sentido pensamos que la Rehabilitación tiene una labor importante, después de la cirugía, para ayudar en la recuperación de la máxima función.

Nos ha dicho que trabajan coordinados con la Organización Nacional de Trasplantes. Esto es muy importante porque ayuda a acelerar el proceso, aunque aquí no se trata de buscar un donante para coordinar un trasplante. En este caso se trata de reimplantar ya que el paciente aporta su propio miembro.

A este respecto le deseo hacer una pregunta. ¿Ha realizado o piensa realizar trasplantes de miembros de donantes?

Una vez más mi felicitación por su importante aportación.

Muchas gracias.

Prof. Rodríguez Rodríguez

Concluida la intervención del Dr. Pascual sobre la aplicación de las prótesis de miembro superior e inferior, así como su afirmación de que siempre será más importante un reimplante que una prótesis, aunque estas cada vez son más avanzadas, incluidas las biónicas, que presentan inclusive captación de alguna de las cualidades sensoriales, solo he de manifestar, una consideración tras mi entusiasta felicitación, ante el tema presentado. Sobre su aseveración de que en los reimplantes de miembro superior, se precisa una rehabilitación muy especializada. Desde luego, esto puedo afirmarlo, más esto sucede en casi todos los tipos de rehabilitación. Existen algunas que podíamos señalar como generales, en este campo puede estar la rehabilitación en la artrosis. Pero es fácil de comprender, que la rehabilitación en la esclerosis múltiple, o en el trasplantado cardíaco, o en el accidente cerebro vascular, o en la parálisis cerebral, o en el lesionado medular, etc. etc., es también una rehabilitación especializada. Siempre es preciso la evaluación del médico rehabilitador, la valoración de la situación en cada individuo, el pronóstico ante un programa rehabilitador, el seguimiento, en la evolución, la prescripción de ese programa, la coordinación del mismo y más aún cuando intervienen en su aplicación simultánea, como es el caso de los reimplantados de miembro superior, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, ortoprotesicos, y con técnicas actuales, como las virtuales, las sensoriales, etc., donde ya estamos en otra era muy distinta, a la de hace no muchos años. En su afirmación, tal vez ¿nos quiso decir que la rehabilitación en los reimplantes de miembro superior es una forma especializada de la rehabilitación en traumatología y cirugía ortopédica?

De nuevo mi felicitación.

PALABRAS FINALES DEL SR. VICEPRESIDENTE

Me cumple el unirme a las felicitaciones a los dos conferenciantes de hoy, nos han dado unas charlas extraordinarias las dos. Yo desde mi condición de obstetra ginecólogo poco puedo decir pero la verdad es que al Dr. Casado, al que le doy la bienvenida porque es la primera vez que habla en la Academia y espero que no sea la última sino muchas más, le tengo que decir que efectivamente no es una aventura pero a mí me ha parecido cirugía-ficción, porque verdaderamente las anastómosis vasculares y nerviosas y luego valorar los resultados funcionales y subjetivos es algo muy importante que ha puesto de manifiesto muy claramente. Yo desde mi condición, como digo, de ginecólogo y de cirujano, de quizá máximo esfuerzo, estas técnicas de cirugía plástica me impresionan como creo que nos impresionan y admiran a los demás. Poco puedo hablar como digo como ginecólogo, más que felicitarle, nos ha parecido estupendamente bien.

Y al Prof. Berrazueta ¿que le voy a decir? Es un experto cardiólogo que siempre nos da unas lecciones extraordinarias que nos enriquecen a todos los Académicos aunque no seamos de la especialidad que él tiene.

Yo en la acción de los anticancerígenos sobre el corazón y sobre las alteraciones cardiovasculares, tengo una duda creo que es más bien un efecto secundario indeseable, pero la verdad es que lo importante de este tratamiento es la acción del anticancerígeno que es lo que utilizan los oncólogos médicos porque es lo que puede curar al enfermo y es posible que tenga una repercusión secundaria indirecta que efectivamente yo le he oído al Prof. Berrazueta como se puede prevenir y así lo hacen todos los oncólogos que previamente hacen un estudio cardiológico sobre la persona a la cual van a tratar con anticancerígenos.

Poco puedo decir, más que felicitar a los dos conferenciantes, felicitarnos todos por haber escuchado tan magníficas conferencias y se levanta la Sesión.

V SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 24 DE FEBRERO DE 2015

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

**EL HIPOCAMPO, LA CORTEZA PREFRONTAL
MEDIAL Y EL SUEÑO EN LA CONSOLIDACIÓN
DE LA MEMORIA DECLARATIVA**

***THE HIPPOCAMPUS, THE MEDIAL PREFRONTAL
CORTEX AND THE SLEEP IN THE CONSOLIDATION
OF DECLARATIVE MEMORY***

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO-SUÁREZ

Académico de Número

INSOMNIO LETAL FAMILIAR

FATAL FAMILIAL INSOMNIA

Por el Ilmo. Sr. D. JUAN JOSÉ ZARRANZ IMIRIZALDU

Académico de Numero de la Real Academia de Medicina
del País Vasco

**EL HIPOCAMPO, LA CORTEZA PREFRONTAL
MEDIAL Y EL SUEÑO EN LA CONSOLIDACIÓN
DE LA MEMORIA DECLARATIVA¹**

***THE HIPPOCAMPUS, THE MEDIAL PREFRONTAL
CORTEX AND THE SLEEP IN THE CONSOLIDATION
OF DECLARATIVE MEMORY***

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO-SUÁREZ

Académico de Número

Resumen

Se describen las redes cortico-talámicas, que procesan y son depósito de la información referente a la memoria declarativa.

Se expone cómo participan y cómo interaccionan: la formación del hipocampo, la corteza prefrontal medial y las diferentes fases del ciclo vigilia-sueño, para que en estas redes cortico-talámicas se produzcan los mecanismos que conducen a la consolidación de la memoria declarativa.

Se presentan ejemplos significativos que demuestran la importancia de esta interacción para reorganizar la dinámica y ambiente de las redes neuronales encefálicas a una condición que asegura capacidades funcionales óptimas, para el siguiente estado de vigilia.

Abstract

Cortico-thalamic networks that process and hold information for declarative memory are described.

We describe how the hippocampal formation and the medial prefrontal cortex interact during the different phases of sleep-wakefulness cycle, creating the mechanisms that lead to the consolidation of declarative memory in this cortico-thalamic network.

This interaction is basic to reorganizing the dynamics and environment of

¹ Trabajo realizado con la Ayuda de la Dirección General de Investigación, ref. BFU2013-43741-P

cerebral neural networks and ensures optimal function during the next period of wakefulness; outstanding examples of this process will be presented and explained.

Memoria declarativa: procesamiento y depósito

Memoria declarativa

La *memoria* es retención o almacenamiento de la información o conocimiento y habilidades, que se han adquirido en el aprendizaje, de forma que puedan ser recuperados en un estado posterior. La memoria es esencial para la adquisición, conservación y transmisión de conocimientos; moldea nuestra personalidad y nos permite un correcto entendimiento con los que nos rodean. Bajo un punto de vista anatómico se define toda memoria como una red neuronal, más o menos compleja según su contenido por lo que cada memoria individual utiliza una red neuronal específica (Reinoso-Suárez, 1995). Memoria es todo proceso que altere, reforzándolas, las relaciones sinápticas entre neuronas (Cajal, 1894).

La *memoria declarativa* o *explícita* es una memoria a largo plazo que codifica información de hechos específicos (Reinoso-Suárez, 1995). Proporciona la capacidad de recordar acontecimientos o conocimientos del pasado. Depende de la reflexión consciente para su adquisición y recuperación. Se pierde en la amnesia y puede ser expresada de forma declarativa verbal. La memoria explícita se suele dividir en: *Episódica*, se refiere a acontecimientos específicos en la vida individual del propio sujeto. Y *semántica*, hace referencia a hechos, palabras, conceptos o datos que son independientes del suceder en la vida individual y tienen que ver con el mundo externo al sujeto (Reinoso-Suárez, 1997).

Procesamiento y depósito de la memoria declarativa

Los sitios donde se procesa y deposita la información referente a la memoria declarativa son: las redes neuronales que se extienden en las cortezas asociativas, las cortezas sensitivas y motoras primarias, la corteza prefrontal y las cortezas límbicas, todas en estrecha conexión con el tálamo. Son estructuras que permiten la percepción y la memoria operativa (Fig. 1) (Reinoso-Suárez, 1995, 1997). Reinoso-Suárez (1995) señala que la descarga sincronizada de las neuronas de las redes formadas por

las conexiones entre estas áreas de la corteza, y su relación con estructuras talámicas con las que están conectadas, permite percibir de forma global un evento o un componente o aspecto del mismo. Es el llamado problema de unión, que supone una actividad correlacionada en diferentes sitios de la corteza cerebral. Hoy conocemos que no sólo las descargas sincronizadas de los distintos nodos de la red son capaces de recrear un evento, sino, que las diferentes frecuencias de las descargas permiten recrear diferentes aspectos que subyacen en un solo eventos en la misma red (Watrous et al., 2013).

Consolidación de la memoria declarativa: *Hipocampo*

La memoria declarativa necesita de estructuras que produzcan los mecanismos moleculares que conducen a su permanencia (consolidación) en estas redes neuronales cortico-talámicas, responsables del procesamiento y depósito de la información (Fig. 1). En el proceso de aprendizaje y en el de consolidación de la memoria, se refuerzan determinadas sinapsis ya preexistentes, posiblemente por un mecanismo de potenciación a largo plazo. Este refuerzo sináptico es el que permite estructurar las redes neuronales en donde se asienta la memoria (Reinoso-Suárez, 1995).

La lesión de las estructuras responsables de la consolidación de la memoria produce *amnesias anterógradas*. La amnesia anterógrada impide la consolidación de nueva memoria declarativa. Y supone la imposibilidad global de consolidar memoria explícita a partir de la fecha que ocurrió el evento que produjo la amnesia. Con la amnesia se pierde la memoria declarativa. La amnesia es la pérdida global de memoria explícita y su déficit afecta a todas las modalidades sensoriales. De ahí que el enfermo *amnésico*, al deteriorarse muchos aspectos de su vida mental y social, pierda el contacto con el ambiente, encontrándose aislado (Reinoso-Suárez, 1997).

Se han descrito dos tipos de *amnesias anterógradas globales*: las *amnesias corticales* y las *amnesias diencefálicas* (Milner et al., 1998).

Hoy se conocen varios casos muy bien estudiados clínica y anatómicamente que son ilustrativos de los dos tipos de amnesias. El más antiguo de *amnesias corticales* fue estudiado por Scoville y Milner en 1957. Se trata de un enfermo, HM, al que se le extirpó bilateralmente la mitad anterior de la cara medial de los lóbulos temporales para tratar

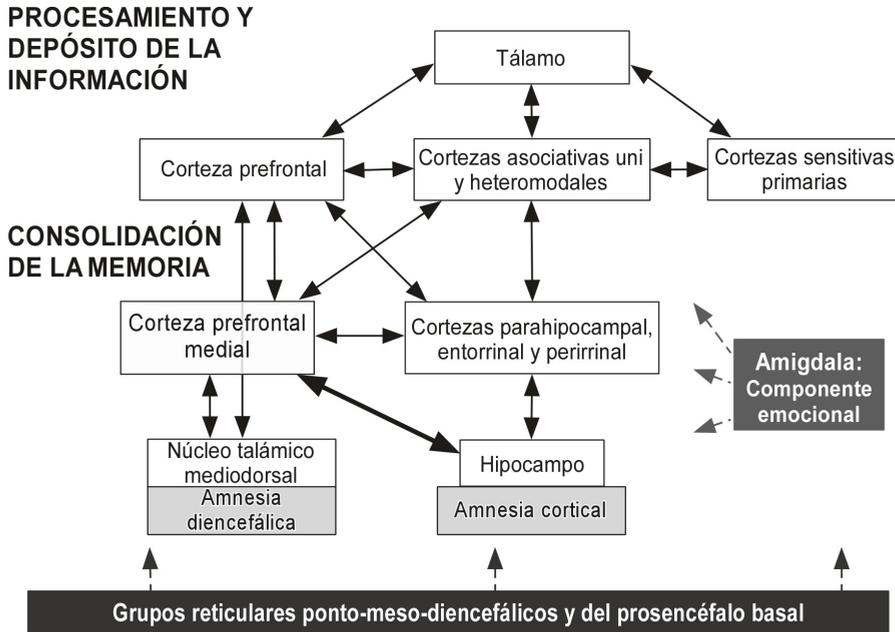


Fig. 1. Representa la amplia red neuronal que procesa y consolida la información objeto de la memoria declarativa. La parte superior de la figura muestra la red neuronal responsable del procesamiento y depósito de la información referente a la memoria declarativa, que se extiende en las cortezas asociativas en estrecha conexión con el tálamo, las cortezas sensitivas y motoras primarias y la corteza prefrontal. Es la red que permite la percepción y la memoria operativa. La parte inferior de la figura muestra las estructuras que conforman la red neuronal responsable de diferentes aspectos de la consolidación de la memoria declarativa. Se destaca con flecha gruesa la estrecha relación entre el hipocampo y la corteza prefrontal medial como núcleos básicos de esta red. Todas las estructuras de una y otra red están moduladas por el sistema reticular ascendente de activación representado en la base de la figura. Modificada de Reinoso-Suárez (1997).

una epilepsia. La zona extirpada comprendía los dos tercios anteriores de la formación del hipocampo, la corteza entorrinal y la parte anterior de la circunvolución parahipocampal, el polo temporal y la amígdala. A partir de ese momento HM no pudo aprender nada nuevo relacionado con su memoria explícita. Cada día es para HM dramáticamente nuevo, «aislado en sí mismo». En esa situación ha vivido 50 años. Otro caso importante es el paciente RB que había sufrido, tras una isquemia cerebral en una operación a corazón abierto, una amnesia anterógrada. La única lesión observada en el cerebro de RB, fallecido cinco años después, fue una degeneración bilateral de las células piramidales en el sector CA1 de la formación del hipocampo. Otros hallazgos clínicos y experimentales y los estudios por procedimientos no invasivos de resonancia magnética y

tomografía por emisión de positrones demuestran que *la formación del hipocampo* y las cortezas próximas camino de su conexión bidireccional con las cortezas asociativas (cortezas entorrinal, rínica anterior, y principalmente perirrinal y parahipocampal) son en los primates y en el hombre, estructuras imprescindibles para la consolidación de los contenidos de la memoria explícita o declarativa (Zola-Morgan et al., 1986; Squire et al., 1992; Remper-Clower et al. 1996) (Fig. 1). La participación de la formación del hipocampo en el proceso de consolidación de la memoria ha sido la más y mejor estudiada, conociéndose bien los mecanismos que ocurren en estas estructuras y su relación con las cortezas depósito de la información en este proceso; además la mayoría de las amnesias anterógradas en el ser humano son amnesias corticales. Y el hecho de que el Nobel de Medicina 2014, para John O'Keefe y el matrimonio Moser por trabajos sobre formación del hipocampo y memoria espacial, es la mejor muestra de la importancia de la formación del hipocampo en el procesamiento de la memoria.

Las *amnesias diencefálicas* han sido atribuidas a lesiones mediales en el tálamo (Reinoso-Suárez, 1995, 1997). El caso mejor estudiado es el enfermo NA, que sufrió una amnesia anterógrada tras la introducción de una fina barra de metal por la nariz que afectó el diencefalo medial (Teuber, 1968; Squire et al., 1989). A NA se lesionó la región talámica del lado izquierdo (principalmente el núcleo dorsomedial y el haz mamilotalámico). Las lesiones talámicas más eficaces en producir amnesia anterógrada son aquellas que interrumpen en el polo anterior del núcleo dorsomedial las proyecciones de este núcleo a la corteza orbitofrontal, que incluye también el tracto mamilotalámico en su camino hacia los núcleos anteriores del tálamo (Graff-Radford et al., 1990; Markowitsch et al., 1993; Reinoso-Suárez, 1997) (Fig. 1). Recientemente Aggleton (2014) ha extendido estas estructuras a los núcleos talámicos de la línea media, especialmente el núcleo reuniens. Los mecanismos a través de cómo participa el tálamo en el proceso de consolidación de la memoria es poco conocido.

Consolidación de la memoria declarativa: Corteza prefrontal

De acuerdo con lo expuesto hasta ahora existen dos sistemas necesarios para la consolidación de la memoria constituidos por el tálamo medial, y la formación del hipocampo y estructuras vecinas de la parte medial del lóbulo temporal. Posiblemente estos dos sistemas tengan una

contribución diferente en la organización de la memoria de un individuo normal, pero a su vez cada sistema debe ser un componente crítico de *una red neuronal más extensa*, ya que en los años ochenta no era y tampoco ahora es sencillo diferenciar clínicamente los dos tipos de amnesias (Reinoso-Suárez, 1997; Aggleton y Saunder, 1997; Hunkin, 2014). En la década de los 80 planteamos buscar un eslabón nodal de la red que permitiera unir las dos redes cortical y diencefálica de consolidación de la memoria, lo que conseguimos al demostrar en el mono conexiones de la corteza orbitofrontal con el sector CA1 del hipocampo y con el tálamo medial (Cavada y Reinoso-Suárez, 1988, 1989). Lo que nos permitió afirmar que la corteza orbitofrontal es un eslabón nodal en la red neuronal responsable del procesamiento y especialmente de la consolidación de la memoria (Reinoso-Suárez y Cavada, 1993; Reinoso-Suárez, 1995), afirmación a la que añadieron argumentos otros autores (Haxby et al., 1996; Wagner et al., 1998; Buckner et al., 1999; Schnider et al., 2000; Frey y Petrides, 2002) y que nosotros precisamos en una revisión de nuestros hallazgos (Cavada et al., 2000). Así señalamos que es la *corteza orbitofrontal medial* el lugar de ese eslabón nodal de la red neuronal responsable de la consolidación de la memoria declarativa pues es en ella en la que terminan las fibras procedentes de CA1 del hipocampo y está conectada con el tálamo medial (Cavada y Reinoso-Suárez, 1989; Cavada et al., 2000). La corteza orbitofrontal está estrecha y ampliamente conectada y da unidad, a manera de eslabón nodal a las estructuras corticales temporales mediales y talámicas mediales, responsables del procesamiento y consolidación de la memoria (Reinoso-Suárez, 2004). Pero las fibras procedentes de CA1 terminan también en un amplia área de la corteza prefrontal medial ventral que incluye a la corteza cingular anterior (Reinoso-Suárez, 1990; Cavada et al., 2000) en las que también terminan proyecciones del tálamo medial. Estas terminaciones quedan en la parte ventral del territorio del llamado por Price y Drevets (2012) sistema prefrontal medial de la corteza prefrontal (Reinoso-Suárez, 2012) (Fig. 2). Por eso en la figura 1 hemos representado como *corteza prefrontal media ventral* el eslabón nodal que une en la corteza prefrontal los sistemas cortical (hipocampo) y talámico de consolidación de la memoria declarativa.

Recientes hallazgos de la neurociencia señalan un papel importante de la corteza prefrontal medial y del hipocampo en la aparición de un conocimiento previo y en su aplicación en los procesos con éxito de codificación de memoria, la consolidación y la recuperación (Brod et al., 2013). Evidentemente, existen numerosos ejemplos de la estrecha rela-

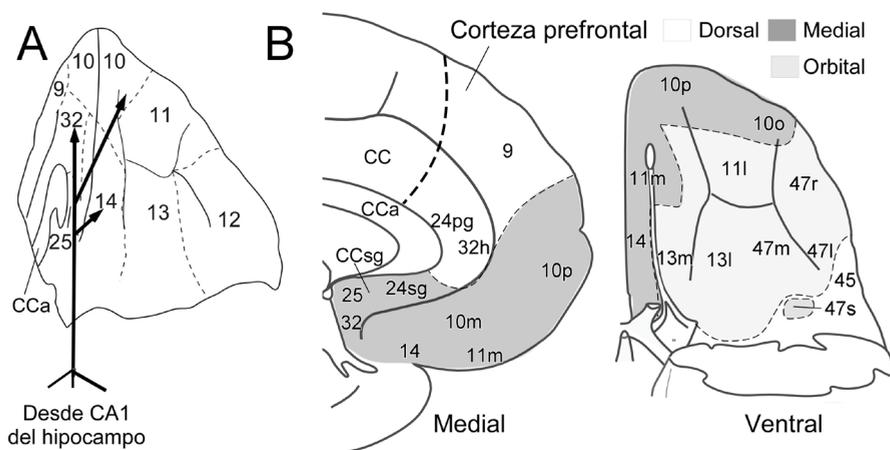


Fig. 2. **A)** Representación esquemática de las áreas de terminación en la corteza prefrontal las proyecciones desde el sector CA1 del hipocampo en el mono de acuerdo con Cavada et al. (2000), que corresponden al territorio de la corteza prefrontal medial representada en **B.** **B)** Es un esquema de las caras medial y ventral u orbitaria de la corteza prefrontal, del hemisferio izquierdo del cerebro humano, en el que están representados los sistemas prefrontal medial (en gris más intenso), sistema prefrontal orbital (en gris más suave) y sistema prefrontal lateral (en blanco). Los números representan las áreas de Brodmann. CC, corteza cingular; CCa, cuerpo calloso; CCsg, área subgenual de la corteza cingular anterior. Modificada de Reinoso-Suárez (2012).

ción conectiva y funcional entre el hipocampo y la corteza prefrontal medial de los que expondré tres ejemplos representativos: 1) Takashima et al. (2006) observaron que la recuperación de la memoria declarativa recientemente adquirida depende del hipocampo, pero con el tiempo, la actividad del hipocampo para la recuperación correcta de la memoria disminuye, mientras que la actividad en la corteza prefrontal medial aumenta. Estos hallazgos permitieron a Frankland y Bontempi (2006) afirmar que *a la corteza prefrontal medial se trasladaría con el tiempo el papel de integrar a los componentes de la red neuronal que representa esa memoria.* 2) Witte et al., (2014) señalan el papel sobre la memoria humana del polifenol, de origen vegetal, *resveratrol*, cuya administración se había demostrado que aumentaba el rendimiento de la memoria en primates no humanos. Este estudio proporciona evidencias de que la dieta complementaria de resveratrol (200 mg/d durante 26 semanas) en adultos mayores: *aumenta la conectividad funcional del eje hipocampo-corteza prefrontal medial, mejora el rendimiento de memoria,* además de mejorar otras constantes como el metabolismo de la glucosa. También aumentó la conectividad funcional con la región retrosplenial, otra estructura relacionada con el proceso de consolidación de la memoria. Y 3) Gerraty et

al. (2014) afirman que sólo una correcta conectividad intrínseca *entre el hipocampo y la corteza prefrontal medial*, y entre estas regiones y las redes cerebrales cortico-talámicas, responsables del procesamiento y depósito de una memoria, permiten que integremos fácilmente información antigua y nueva para llegar a una decisión adecuada (Fig. 1).

El sueño y la consolidación de la memoria

Pero *¿Cuándo y cómo se consolida la memoria?* En una revisión sobre este tema, entre otras conclusiones, señalé hace doce años en este mismo foro, que «para un correcto aprendizaje y procesamiento y consolidación de la memoria es necesario que tengan lugar, normal y armónicamente, todas las fases del ciclo vigilia-sueño, incluyendo los estados intermedios» (Reinoso-Suárez, 2003). Desde entonces son innumerables los trabajos y numerosas las revisiones que han tratado sobre este tema, además de numerosos hallazgos de los que señalaré tres ejemplos: 1) Yoo et al. (2007) que señalan que una sola noche de privación de sueño produce al día siguiente un déficit significativo en la actividad del hipocampo durante la adquisición de memoria episódica, lo que produce una pésima retención. 2) Se ha demostrado que la proliferación y maduración y de nuevas neuronas granulares en la circunvolución dentada del adulto dependen del sueño REM, mientras que la diferenciación lo hace del sueño NREM (Guzman-Marin et al., 2008; Meerlo et al., 2009). Estas nuevas neuronas son necesarias al hipocampo para organizar redes neuronales donde incorporar nuevas memorias. Para Kheirbek y Hen (2014) estas nuevas neuronas permiten distinguir unas memorias de otras, hallazgo que puede conducir a nuevos tratamientos para los trastornos de ansiedad. 3) Numerosas publicaciones recientes demuestran que en niños, jóvenes y ancianos, el trastornar el sistema de sueño organizado y regular, afecta considerablemente el aprendizaje y el rendimiento intelectual (Kopasz et al., 2010; Kelly et al., 2013; Kurth et al., 2013; Kurdziela et al., 2013; Spira et al., 2013; Stickgold, 2013; Kayser et al., 2014).

Mecanismos de consolidación de la memoria durante al sueño

Para su descripción voy a utilizar la bibliografía de mi revisión de hace dos años de «Regulación homeostática y circadiana del ciclo vigilia-sueño»

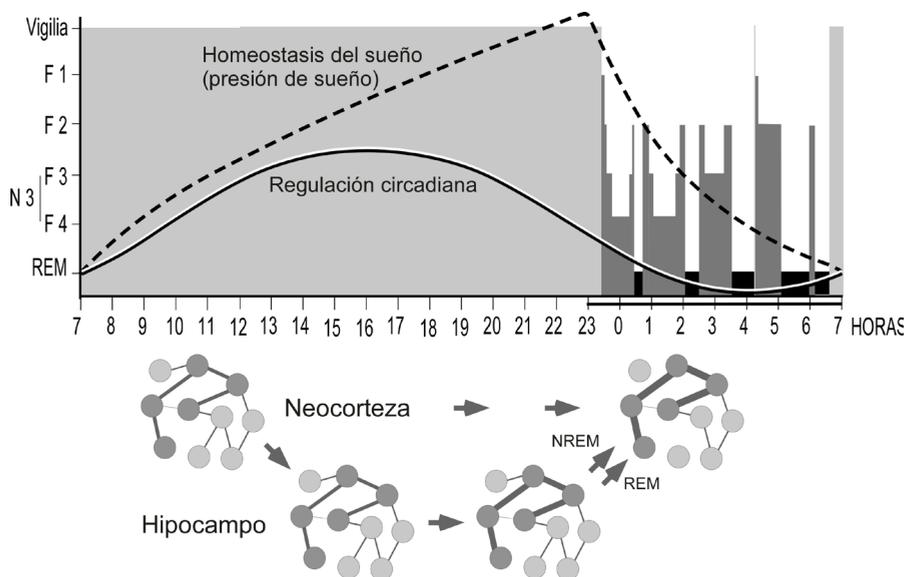


Fig. 3. En la parte superior de la figura está la representación gráfica del ciclo vigilia-sueño las 24 horas en un individuo adulto joven. Este ciclo está regulado por un proceso homeostático o presión de sueño, en línea interrumpida en la figura; y un proceso circadiano en doble línea blanca y negra. Tomado de Reinoso-Suárez (2013). En la parte inferior está representado un esquema del procesamiento que sigue una red neuronal representativa de una memoria declarativa a lo largo de ciclo vigilia-sueño en las redes neuronales tálamo-corticales (Neocorteza) y en el hipocampo (Hipocampo). Las dos flechas NREM y REM representan el paso de información de hipocampo a corteza durante estas fases del ciclo. Más explicación en el texto.

(Reinoso-Suárez, 2013) y las revisiones de Reinoso-Suárez y de la Roza (2015), de Tononi y Cirelli (2014) y de Vyazovskiy y Harris (2013) (Fig. 3):

1) Durante la *vigilia* la información llega y se procesa en las redes tálamo-corticales, donde se selecciona la red neural que representa cada información. En estas redes se establecen representativas sinapsis nodales. Las redes corticales se transfieren al hipocampo donde son procesadas, consolidándose las sinapsis nodales (Fig. 3). Durante la vigilia aumenta el número de sinapsis hasta un nivel insostenible por el requerimiento de energía. La actividad neuronal durante la vigilia produce metabolitos (las llamadas moléculas reguladoras del sueño) que se acumulan en el espacio intersticial aumentando la presión de sueño (homeostasis del sueño) a la que se une la homeostasis sináptica (forzada por los requerimientos energéticos del gran número de sinapsis que tienen lugar en la vigilia), hasta llegar una y otra a un nivel crítico que, provoca la entrada en sueño, siempre favorecida por la regulación circadiana (Fig. 3).

2) Así entramos en *sueño no-REM (NREM)*. Durante él se suprimen las sinapsis innecesarias, permanecen las más robustas, reduciendo los requerimientos energéticos a aquellos necesarios para mantener los circuitos cruciales. Esta reducción de las sinapsis durante el sueño NREM aumenta la relación señal/ruido para las conexiones que permanecen, mejorando el rendimiento cognitivo, el aprendizaje y los procesos emocionales en la próxima vigilia. Para ello es necesario que el hipocampo, que ha procesado las redes de memoria durante la vigilia, actúe sobre las redes tálamo-corticales, potenciando las sinapsis cruciales, durante las fases de ondas lentas del sueño NREM, consolidándose así la memoria en esas redes tálamo-cortical (Fig. 3); este proceso conlleva una reconstrucción de múltiples componentes celulares claves que preparan al organismo para la vigilia. Durante el sueño NREM hay también una reducción de los metabolitos en el espacio intersticial. Podemos decir que el sueño NREM contribuye a la conservación energética y mejora conectiva del cerebro y en consecuencia a la consolidación de la memoria.

3) Durante el *sueño REM* continúa la consolidación de la memoria. Hay un aumento local en la actividad de genes relacionados con la plasticidad —facilitada por la alta actividad colinérgica y el vigor del ritmo theta— que contribuyen a la consolidación sináptica. Actividades que son más intensas en la segunda mitad de la noche, donde se encuentra la mayor cantidad de sueño REM, y su unión con la fase 2 de sueño NREM (unión de ritmo theta y husos de sueño) en este periodo, se ha descrito que se produce una disminución dramática del contenido de noradrenalina que es necesaria para activar y consolidar estos mecanismos sinápticos (declaraciones de Poe en una entrevista especial sobre sueño en *Neuroscience quarterly* de primavera de 2013). Estos hallazgos son coherentes con los de Watts et al., (2012) de que durante el sueño REM hay una reconsolidación de la memoria familiar dependiente del hipocampo y que la nueva información es incorporada y consolidada durante el estado rico en husos de la fase 2 del sueño NREM en la transición a sueño REM (Fig. 3). Además durante el sueño REM sigue consolidando las sinapsis cruciales cortico-talámicas por la transferencia a corteza desde hipocampo de información allí procesada (Louie y Wilson, 2001).

Durante el sueño hay una eliminación de metabolitos, se limpia de la basura, desde esa concentración crítica que ha desencadenado el sueño hasta conseguir niveles basales. De acuerdo con Xie et al., (2013) durante

el sueño hay un 60% de aumento del espacio intersticial lo que permite al líquido cefalorraquídeo entrar libremente y realizar un eficaz barrido de los metabolitos en él depositados. Para estos autores la función reparadora del sueño debe ser una consecuencia de la eliminación eficaz de los residuos, potencialmente neurotóxicos, que se han acumulado en el sistema nervioso central durante la vigilia.

Sueño, hipocampo y corteza prefrontal

Hemos descrito las modificaciones e interacciones que ocurren en el hipocampo y redes tálamo-corticales durante el ciclo vigilia-sueño. De ellas participan de una forma especial las redes que tienen eslabones nodales en la corteza prefrontal medial, de las que pondré tres ejemplos para completar este apartado: 1) Mander et al. (2013) observaron que la atrofia de la sustancia gris de la corteza prefrontal medial, relacionada con la edad, se asoció con una reducción de la actividad de ondas lentas del sueño NREM en los adultos viejos, que tuvo como consecuencia el deterioro de la retención de la memoria dependiente del sueño. 2) Rao (declaraciones en la entrevista especial sobre sueño en *Neuroscience quarterly* de primavera de 2013) señala que la conexión del hipocampo y la red en modo de omisión (default mode network) que se realiza a través de la corteza prefrontal medial, desaparece por la privación de sueño. Esta conexión es necesaria durante el reposo, en el que tienen lugar las funciones de esta red (introspección, autorreferencia) para una adecuada consolidación de la memoria. Y 3) el reciente hallazgo de Spalding et al. (2013) de que en el ser humano la neurogénesis adulta en la circunvolución dentada es bastante uniforme a lo largo de la vida, no tan abundante en la niñez ni se deteriora tanto en la ancianidad como ocurre en el ratón, nos anima a pensar que los mayores humanos tenemos la posibilidad de organizar redes neuronales donde incorporar nuevas memorias, mejorar las funciones cognitivas y modular el estado de ánimo, misión que se ha atribuido a estas nuevas neuronas (Kheirbek y Hen, 2014). Pero será así si dormimos bien, pues como hemos señalado más arriba, la proliferación maduración y diferenciación de nuevas neuronas granulares en la circunvolución dentada del adulto dependen del sueño REM y NREM (Guzman-Marin et al., 2008; Meerlo et al., 2009).

En conclusión, para una adecuada consolidación de la memoria declarativa es necesario: 1) Un funcionamiento adecuado de la red neuronal que integra las estructuras responsables de la consolidación de la memoria, es decir, el eje hipocampo-corteza prefrontal medial, y su conexión con las redes tálamo-corticales que procesan y son depósito de la información referente a esta memoria. 2) La interacción de esta red con un ciclo vigilia-sueño con todas sus fases, completo, regular en horario y duración. De esta forma además de consolidar las sinapsis esenciales de las redes de memoria, eliminamos los metabolitos depositados en el espacio intersticial y el exceso de sinapsis resultado de la vigilia anterior. Y así despertamos en la mañana, además de haber integrado y consolidado lo aprendido el día anterior, en una condición, que asegura al sistema nervioso capacidades funcionales óptimas para el siguiente estado de vigilia.

BIBLIOGRAFÍA

- BROD G., WERKLE-BERGNER M., SHING Y.L. (2013) The influence of prior knowledge on memory: a developmental cognitive neuroscience perspective. *Front BEHAV NEUROSCI.* 2013 OCT 8;7:139. DOI: 10.
- BUCKNER R.L., KELLEY W.M., PETERSEN S.E. (1999) Frontal cortex contributes to human memory formation. *Nat Neurosci* 2:311-314.
- CAVADA C., COMPAÑY T., TEJEDOR J., CRUZ-RIZZOLO R.J., REINOSO-SUÁREZ F. (2000) The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cerebral Cortex* 10:220-242.
- CAVADA C., REINOSO-SUÁREZ F. (1988) Connections of the prefrontal cortex with the hippocampal formation in the cat and macaque monkey. *Neurosci Abst* 14:858.
- CAVADA C., REINOSO-SUÁREZ F. (1989) Direct connections from hippocampus to prefrontal cortex: a topographic study in cat and macaque monkey. *Neurosci Abst* 15:341.
- FRANKLAND P.W., BONTEMPI B. (2006) Fast track to the medial prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 103:509-510.
- FREY S., PETRIDES M. (2002) Orbitofrontal cortex and memory formation. *Neuron* 36:171-176.
- GRAFF-RADFORD N.R., TRANEL D., VAN HOESEN G.W. (1990) Diencephalic amnesia. *Brain* 113:1-26.
- GUZMAN-MARIN R., SUNTSOVA N., BASHIR T., NIENHUIS R., SZYMUSIAK R., MCGINTY D. (2008) Rapid eye movement sleep deprivation contributes to reduction of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of the adult rat. *Sleep* 31:167-175.
- HAXBY J.V., UNGERLEIDER L.G., HORWITZ B., MAISOG J.M., RAPOPORT S.I., GRADY C.L. (1996) Face encoding and recognition in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 93:922-927.

- KAYSER M.S., YUE Z., SEHGAL A. (2014) A critical period of sleep for development of courtship circuitry and behavior in *Drosophila*. *Science* 344:269-274.
- KELLY Y, KELLY J, SACKER A (2013) Time for bed: associations with cognitive performance in 7-year-old children: a longitudinal population-based study. *J. Epidemiol Community Health* 67:926-931.
- KHEIRBEK M.A., HEN R. (2014) Add neurons, subtract anxiety. *Sci Am* 311:62-67.
- KOPASZ et al., LOESSL B., HORNYAK M., RIEMANN D., NISSEN C., PIOSZYK H., VODERHOLZER U. (2010) Sleep and memory in healthy children and adolescents - a critical review. *Sleep Med Rev* 14:167-177.
- KURTH S., ACHERMANN P., RUSTERHOLZ T., LEBOURGEOIS M.K. (2013) Development of Brain EEG Connectivity across Early Childhood: Does Sleep Play a Role? *Brain Sci* 3:1445-1460.
- LOUIE K., WILSON M.A. (2001) Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron* 29:145-156.
- MANDER B.A., RAO V., LU B., SALETIN J.M., LINDQUIST J.R., ANCOLI-ISRAEL S., JAGUST W., WALKER M.P. (2013) Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci* 16:357-364.
- MARKOWITSCH H.J., VON CRAMON D.Y., SCHURI U. (1993) Mnestic performance profile of a bilateral diencephalic infarct patient with preserved intelligence and severe amnesic disturbances. *J. Clin Exp Neuropsychol* 15:627-652.
- MEERLO P., MISTLBERGER R.E., JACOBS B.L., HELLER H.C., MCGINTY D. (2009) New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep Med Rev* 13:187-194.
- MILNER B., SQUIRE L.R., KANDEL E.R. (1998) Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20:445-468.
- PRICE J.L., DREVETS W.C. (2012) Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci* 16:61-71.
- REINOSO-SUÁREZ F. (2012) Neurobiología de los Circuitos Neuronales implicados en la Depresión. *An R. Acad Nac Med (Madr)* 129:75-101.
- REINOSO-SUÁREZ F., Cavada C (1993) Confluencia de redes neuronales implicadas en el procesamiento de la memoria en primates. En: *Progresos en Biología Celular*. Ed. J. Bercerra, J.M. Pérez-Fígares, P. Fernández-LLébrez. Universidad de Málaga, pp. 263-267.
- REINOSO-SUÁREZ F., DE LA ROZA C. (2015) Funciones del sueño. En: *Tratado de Medicina del Sueño*. Ed. Sociedad Española del Sueño. Editorial Médica Panamericana.
- REINOSO-SUÁREZ F. (1995) Anatomía de la memoria. Instituto de España. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.
- REINOSO-SUÁREZ F. (1997) Neurobiología de la memoria en el hombre y otros primates. En: *¿Como funciona el cerebro?* Universidad de Valladolid. Fundación Duques de Soria, Valladolid, pp: 67-87.
- REINOSO-SUÁREZ F. (2003) Sueño, aprendizaje y memoria. *An R Acad Nac Med (Madr)* 120:469-86.
- REINOSO-SUÁREZ F. (2004) La corteza orbitofrontal. I: anatomía y procesamiento de la memoria. *An R. Acad. Nac. Med. (Madr.)* 121:421-436.

- REINOSO-SUÁREZ F. (2013) Regulación homeostática y circadiana del ciclo vigilia-sueño. Importancia de la unidad tálamo-corteza cerebral en el inicio y la organización del sueño no-REM. *An R Acad Nac Med (Madr)* 130:65-84.
- REMPEL-CLOWER N.L., ZOLA S.M., SQUIRE L.R., AMARAL D.G. (1996) Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J. Neurosci.*16:5233-5255.
- SCHNIDER A., TREYER V., BUCK A. (2000). Selection of currently relevant memories by the human posterior medial orbitofrontal cortex. *J. Neurosci* 20:5880-5884.
- SCOVILLE W.B., MILNER B. (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:11-21.
- SPIRA A.P., GAMALDO A.A., AN Y., WU M.N., SIMONSICK E.M., BILGEL M., ZHOU Y., WONG D.F., FERRUCCI L., RESNICK S.M. (2013) Self-reported Sleep and β -Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Neurol* 70:1537-1543.
- SQUIRE L.R., AMARAL D.G., ZOLA-MORGAN S., KRITCHEVSKY M., PRESS G. (1989) Description of brain injury in the amnesic patient N.A. based on magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 105:23-35.
- SQUIRE L.R., OJEMANN J.G., MIEZIN F.M., PETERSEN S.E., VIDEEN T.O., RAICHLER M.E. 1992. Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 89:1837-1841.
- TAKASHIMA A., PETERSSON K.M., RUTTERS F., TENDOLKAR I., JENSEN O., ZWARTS M.J., MCNAUGHTON B.L., FERNÁNDEZ G. (2006) Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:756-761.
- TEUBER H.L. (1968) Disorders of memory following penetrating missile wounds of the brain. *Neurology* 18:287-288.
- TONONI Y CIRELLI (2014) Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron* 81:12-34.
- VYAZOVSKIY V.V., HARRIS K.D. (2013) Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nat Rev Neurosci* 14:443-451.
- WAGNER A.D., POLDRACK R.A., ELDRIDGE L.L., DESMOND J.E., GLOVER G.H., GABRIELI J.D. 1998. Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport* 9:3711-3717.
- WATROUS A.J.¹, TANDON N., CONNER C.R., PIETERS T., EKSTROM A.D. (2013) Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatio-temporal memory retrieval. *Nat Neurosci* 16:349-356.
- WATTS A., GRITTON H.J., SWEIGART J., POE G.R. (2012) Antidepressant suppression of non-REM sleep spindles and REM sleep impairs hippocampus-dependent learning while augmenting striatum-dependent learning. *J Neurosci* 32:13411-13420.
- WITTE A.V., KERTI L., MARGULIES D.S., FLÖEL A. (2014) Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J. Neurosci* 34:7862-7870.
- XIE L., KANG H., XU Q., CHEN M.J., LIAO Y., THIYAGARAJAN M., O'DONNELL J., CHRISTENSEN D.J., NICHOLSON C., ILIFF J.J., TAKANO T., DEANE R., NEDER-

- GAARD M. (2013) Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342:373-377.
- YOO S.S., HU P.T., GUJAR N., JOLESZ F.A., WALKER M.P. (2007) A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci* 10:385-392.
- ZOLA-MORGAN S., SQUIRE L.R., AMARAL D.G. (1986) Human amnesia and the medial temporal region: ending memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J. Neurosci* 6:2950-2957.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Quisiera felicitar al Prof. Reinoso por su interesante y actual conferencia.

Es evidente que el hipocampo es imprescindible para la consolidación de la memoria explícita, pero no para su almacenamiento. Se supone que éste se realiza en las distintas regiones de la corteza, dependiendo de la modalidad. La pregunta que quisiera hacerle es una que hace tiempo me planteo: en los experimentos realizados por Wilder Penfield, con estimulación eléctrica de la corteza cerebral en enfermos neuroquirúrgicos, solamente obtuvo recuerdos del pasado cuando estimulaba la corteza del lóbulo temporal. ¿Por qué no en las demás regiones corticales?

Gracias de nuevo.

Prof. Tresguerres

Lo primero, quiero unirme a las felicitaciones de los que me han precedido por la excelente conferencia pronunciada por el Prof. Fernando Reinoso Suárez.

Además y un poco «por alusiones» quisiera hacer un comentario a propósito de los resultados mostrados por el Prof. Reinoso en cuanto al incremento de conectividad observada en cerebros de monos tratados con resveratrol.

El resveratrol es efectivamente un antioxidante muy potente que se obtiene del hollejo de las uvas y que además estimula la producción de sirtuinas que actúan como elementos de supervivencia celular. Es por todo ello, que supongo, que los beneficios observados en la conectivi-

dad intracerebral, deber ser especialmente evidentes en monos de edad avanzada. Con el envejecimiento, se produce un aumento tisular de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis que nuestro grupo ha tenido la oportunidad de verificar en diversos tejidos incluyendo el hipocampo cerebral, que disminuyen de forma evidente con el tratamiento con resveratrol. Este estrés oxidativo e inflamación se asocian necesariamente a alteraciones del funcionalismo nervioso con lo que el tratamiento con resveratrol es muy lógico que aumente la conectividad.

¿Me puede confirmar el Prof. Reinoso si efectivamente era en los monos de más edad dónde se veía el efecto del resveratrol de forma más evidente?

Me reitero en las felicitaciones por una excelente conferencia.

Prof. López Timoneda

Mi felicitación al Prof. Reinoso por su extraordinaria conferencia, tanto en su contenido como en su exposición.

En los últimos años son muchas las publicaciones en modelos animales donde se ha valorado los efectos neurotóxicos de los anestésicos generales sobre la sinaptogénesis y neurogénesis en la fase de desarrollo embrionario, así como también en las personas mayores que después de una anestesia general presentan un cuadro de desorientación con pérdida de la memoria, evolucionando estas alteraciones cognitivas a una enfermedad de Alzheimer.

Aunque la anestesia y sueño son aspectos distintos, las etapas más profundas del sueño se parecen a las etapas más superficiales de la anestesia. Como los anestésicos generales actúan sobre diferentes estructuras cerebrales —corteza, tálamo, sistema reticular, hipocampo— que también intervienen en algunos tipos de memoria episódica, tema al que usted se ha referido, me gustaría hacerle la siguiente consideración: ¿qué piensa usted de las alteraciones comentadas de deterioro cognitivo a largo plazo, amnesia, pérdida de la memoria, alteraciones del comportamiento y pérdida de la concentración? y, ¿si podrían ser debida a la neurotoxicidad de los anestésicos generales?

Prof. Seoane Prado

«La magnífica presentación del Prof. Reinoso, como en él es habitual, nos ha ilustrado con precisión y claridad sobre uno de los más complejos aspectos del funcionamiento cerebral en la consolidación de la memoria. Que el gigantesco, y simultáneo, tratamiento y almacenamiento de datos en el cerebro humano pueda hacerse con solo 25 Watios pone de manifiesto la importante ventaja sobre los ordenadores actuales. En estos, procesamiento, de un lado, y almacenamiento, de otro, son funciones independientes y separadas, con un gran consumo de energía y tiempo en la comunicación entre memoria y procesador. ¿Le parece que los nuevos sistemas informáticos en gestación (Véase, P. ej., Scientific American, 312(2), 46, 2015), en los que un mismo componente electrónico, a diferencia de los actuales (transistores, resistencias o capacitancias) calcula y almacena (con los ahora llamados memristores, memcondensadores o meminductancias, podrían asemejarse a las redes neuronales del cerebro, capaces tanto de procesar como de almacenar información?»

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS**Al Prof. Rubia Vila**

Muchas gracias Prof. Rubia por su felicitación. Es evidente que la formación del hipocampo es una estructura necesaria para la consolidación de la memoria declarativa. También lo es el tálamo medial y hoy conocemos que la corteza prefrontal medial ventral, ampliamente conectada con el hipocampo y el tálamo medial, y a su vez las tres estructuras con esas redes tálamo-corticales depósito del contenido de la memoria declarativa, constituyen elementos nodales de la extensa red neuronal necesaria para el procesamiento de la memoria. Su pregunta: ¿Por qué Penfield sólo obtuvo recuerdos del pasado cuando estimuló eléctricamente la corteza del lóbulo temporal? Ahora no puedo contestárselo, necesitaría: conocer que parte de la extensa corteza temporal y qué otras cortezas estimuló, así como los parámetros de los estímulos. Hoy hay inmensidad de datos sobre el comportamiento de esta extensa red, como he descrito en mi intervención, que permiten conocer no sólo que nodos

de una red tálamo-cortical descargan de forma sincronizada para recrear un evento, sino las diferentes frecuencias de las descargas que recrean los diferentes aspectos de ese evento. También se ha demostrado recientemente que la estimulación directa transcraneal anodal aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral y sobre la corteza parietal, elementos significativos de la red neuronal que procesa y es depósito de la memoria, facilita la memoria declarativa episódica. Hace 4 años se ha descrito en humanos adultos que la información sobre memoria autobiográfica remota (10 años) está representada principalmente en corteza prefrontal medial ventral y menos significativamente en el hipocampo y otras regiones temporales sobre todo mediales y polares.

Al Prof. Tresguerres

Muchas gracias Prof. Tresguerres por su felicitación e interesante pregunta. Le voy a dar dos alegrías: primera, el sujeto del experimento con resveratrol no han sido monos adultos, han sido adultos mayores humanos. Y segunda, junto a la mejora en el rendimiento de memoria es demostrativo el aumento de la conectividad funcional no sólo del eje hipocampo-corteza prefrontal medial, como hemos visto esencial en el proceso de consolidación de la memoria declarativa, sino también con la región retrosplenial, otra estructura relacionada con este proceso. Además mejoran otras constantes como el metabolismo de la glucosa. Todo ello potencia las perspectivas del resveratrol defendidas por su grupo.

Al Prof. López Timoneda

Muchas gracias Prof. López Timoneda por su cariñosa felicitación e interés. Me gustaría contestar con más autoridad a su pregunta. De acuerdo con mi conocimiento del tema le puedo decir que en cualquier caso, el empleo de anestésicos generales antagonistas de los receptores NMDA o agonistas de los receptores gabaérgicos (que son los que más efectos neurotóxicos presentan) provocan un estado de inconsciencia que es muy distinto de los cambios neurológicos del sueño fisiológico. De hecho su uso se asocia con cambios en el patrón de ciclo vigilia sueño y por lo tanto con los mecanismos que permiten los procesos de consolidación de la memoria. Sólo en el caso de los agentes anestésicos agonistas

alfa-2 adrenérgicos cuyo patrón EEG es muy parecido al sueño lento evitaría estas alteraciones neurocognitivas transitorias. Que estas alteraciones cognitivas se conviertan en secuelas permanentes como demuestran los estudios experimentales es otra cosa. Así los modelos experimentales que demuestran neurotoxicidad de la anestesia general son modelos con exposiciones de dosis masivas o muy repetidas que no son trasladables a la clínica. También creo que muchas de las alteraciones neurocognitivas que se producen clínicamente tras una anestesia general no se pueden deslindar de la manipulación quirúrgica o de la enfermedad de base que indica la cirugía o la anestesia. En todo caso la recomendación sería usar estos agentes cuando clínicamente sean necesarios y en las mínimas dosis efectivas.

Al Prof. Seoane Prado

Muchas gracias Prof. Seoane por su entusiasta felicitación y su, como siempre, aguda pregunta. Siento conocer muy poco, por no decir nada, de electrónica y ordenadores, me doy por satisfecho con saber utilizarlos para lo que necesito en mi trabajo, y estoy cada vez más admirado de cómo avanza esta técnica, hasta conseguir que en un pequeño teléfono móvil tengamos un ordenador infinitamente más potente que el contenido en aquel enorme rascacielos que construyó el gobierno de URSS en medio de Moscú a finales de los años ochenta. Sólo imagino lo que puedan suponer esos meristores, memcondensadores o meminductancias, y sólo un poco, bastante, del funcionamiento del sistema nervioso humano. Cada día me asombro más, como Cajal, de las bellísimas imágenes y los muy complejos, y a su vez, sencillos mecanismos que, en palabras de el sabio español “algo de ese lenguaje misterioso que Dios ha escrito en la Naturaleza” para el funcionamiento enormemente plástico de nuestro cerebro, en el procesamiento de la información y de la consolidación de esa información en la memoria. Debemos tratar de imitarlos, pero, opino, que difícilmente conseguiremos igualarlos.

INSOMNIO LETAL FAMILIAR

FATAL FAMILIAL INSOMNIA

Por el Ilmo. Sr. D. JUAN JOSÉ ZARRANZ IMIRIZALDU

Académico de Numero de la Real Academia de Medicina
del País Vasco
Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional
de Medicina

Resumen

El Insomnio Letal Familiar (ILF) es una de las prionopatías humanas debida a la mutación D178N-129M en el gen *PRNP*. Desde el punto de vista neuropatológico se caracteriza por una degeneración selectiva de los núcleos mediales del tálamo y de la oliva bulbar. El cuadro clínico se inicia por insomnio rebelde seguido de disautonomía, inatención, episodios de somnolencia y conducta automática y finalmente una fase de deterioro neurológico. Es una enfermedad maligna con 12 meses de evolución como promedio. La incidencia del ILF en el País Vasco es muy alta por un probable efecto fundador.

Abstract

Fatal Familial Insomnia (FFI) is one of the human genetic prionopathies due to the D178N-129M mutation in the *PRNP* gene. The neuropathologic background of FFI is a selective medial thalamic and inferior olivary degeneration. Clinically it is characterized by an early and refractory insomnia followed by dysautonomia, inattention, diurnal hypersomnia with complex pseudo-oniric automatisms and a terminal neurologic deterioration. FFI is a malignant condition with 12 months median survival. The incidence of FFI in the Basque Country is the highest in Spain and Europe, probably due to a founder effect.

INTRODUCCIÓN

El Insomnio Familiar Letal (ILF) es una de las variedades hereditarias de las enfermedades priónicas o prionopatías, también denominadas

Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) (1). Los priones son partículas infecciosas que contienen, hasta donde hoy día se conoce, sólo una proteína desprovista de ácidos nucleicos (2). La proteína priónica está *codificada* en un gen del cromosoma 20 (*PRNP*) y sus mutaciones son capaces de inducir diferentes variedades de EET entre ellas el ILF. Así pues, las prionopatías o EET tienen la propiedad exclusiva entre todas las enfermedades conocidas de poder ocurrir: a) de manera natural o esporádica, b) heredarse según un patrón autosómico dominante o c) transmitirse como un proceso infeccioso.

INSOMNIO LETAL FAMILIAR Y ESPORADICO

El ILF fue descrito sobre bases clínico-patológicas por Lugaresi y col (3). Otros casos fueron publicados casi simultáneamente como una demencia familiar que simulaba una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que fue reclasificada secundariamente al hacerse su estudio genético (4). Recientemente se ha publicado una revisión extensa de esta enfermedad (5)

El insomnio como síntoma precoz no es exclusivo del ILF y ha sido observado en otras variedades de enfermedades priónicas familiares (6,7) y esporádicas. Se reconoce una variedad de Insomnio Letal Esporádico (8) que corresponde a casos con la asociación 129MM y PrPres tipo 2, que reproduce fielmente las características clínicas, polisomnográficas, bioquímicas y neuropatológicas del ILF en ausencia de mutaciones en el gen *PRNP*.

Etiología

El ILF se debe a una mutación puntiforme en el codón 178 del gen *PRNP*, donde un cambio de base (CAG por AAC) induce un cambio de aminoácido (aspártico por asparragina) en la proteína priónica (D178N) (9). Esta misma mutación es causa de una variedad de ECJ familiar. Goldfarb y col (10) demostraron que las variaciones en un polimorfismo natural metionina/valina en el codón 129 explicaban la variabilidad fenotípica de la mutación. Así, encontraron que la combinación de la mutación D178N con 129VV o 129VM (V en el alelo mutado) se segregaba con el fenotipo de ECJ, mientras que la combinación D178N con 129MM o 129MV (M en el alelo mutado) producía el fenotipo del ILF.

Estudios ulteriores han confirmado la validez general de esa regla pero con notables excepciones (11-22).

Patogenia

En el ILF, como en el resto de las enfermedades priónicas, los mecanismos patogénicos por los que la proteína anormal produce la disfunción o el daño neuronal todavía no están perfectamente aclarados. Del mismo modo que constituye un gran desafío el explicar cómo una partícula sólo proteica, desprovista de ácidos nucleicos, es capaz de reproducirse y de comportarse como un agente infeccioso, lo es el entender cómo puede dar lugar a fenotipos clínico-patológicos diferentes. Se considera que las características bioquímicas de las partículas proteicas que diferencian a una de otra *cepa* son la diferente glicosilación en dos puntos (Asn 181 y Asn 197) así como el distinto peso molecular de la fracción no glicosilada. De esta manera se distinguen diferentes tipos de proteína priónica y la que se encuentra en el ILF es de tipo 2A.

Anatomía patológica

La neuropatología del ILF se caracteriza por:

- a) La restricción de las lesiones principales a los núcleos talámicos mediales (ventral anterior o VA y medio dorsal o MD) y a las olivas bulbares.
- b) La nula o limitada espongiosis cortical
- c) El escaso depósito de proteína priónica en la inmunohistoquímica.

Estas características hacen peculiar al ILF entre todas las demás variedades de enfermedades priónicas en las que, en términos generales, las lesiones son difusas en la corteza, ganglios basales, tronco cerebral y cerebelo; la espongiosis, la pérdida neuronal y la gliosis son igualmente difusas y el depósito de proteína priónica es abundante en las diferentes áreas cerebrales.

En algunos casos hay lesiones menores en el cerebelo con microespongiosis de la capa molecular y pérdida de células de Purkinje. La espongiosis cortical puede ser mayor de lo habitual en los casos de evolución más prolongada. En estos casos las lesiones se pueden extender a los ganglios de la base y a otras áreas cerebrales.

Un rasgo neuropatológico distintivo del ILF es la doble disociación entre la intensidad de las lesiones histopatológicas y el depósito de proteína priónica en la inmunohistoquímica. En los núcleos más dañados histológicamente como son los del tálamo o la oliva bulbar el depósito de PrPres es nulo o mínimo, mientras que en la capa molecular del cerebelo donde las lesiones histológicas son mínimas o ausentes, el depósito de PrPres es abundante, de tipo sináptico, a menudo en forma de líneas o estrías perpendiculares a la superficie cortical.

Clínica

El cuadro clínico típico (5) comprende el insomnio nocturno, el estado de subvigilancia y automatismos oníricos durante el día, la disautonomía y, más tarde, el deterioro cognitivo y los trastornos motores hasta la demencia terminal.

La edad de comienzo más habitual oscila entre 36 y 62 años (media 51 a.) pero pueden darse casos fuera de esos límites. En las primeras fases de la enfermedad el paciente suele aquejar síntomas inespecíficos como astenia, fatiga, depresión, nerviosismo, ansiedad o falta de concentración y el insomnio puede pasar inadvertido si no se hacen polisomnografías o puede ser atribuido a un estado de estrés. El insomnio es resistente a los hipnóticos. Es habitual que la pareja de cama refiera que el insomnio nocturno se acompaña de muchos movimientos corporales y de las piernas, vocalizaciones y pausas de apnea. Esta inquietud nocturna en el ILF es, probablemente, la más intensa de todos los insomnios.

En contraste con el insomnio nocturno, el paciente puede tener durante el día momentos de adormecimiento durante los cuales gesticula y hace movimientos repetidos semi-intencionales que coinciden con ensoñaciones. La disminución de la vigilancia a lo largo del día puede ser leve y acompañada de conductas automáticas y amnesia, o puede ser intensa y el paciente cae en un estado de estupor si no se le estimula. En ocasiones aparecen delirios y alucinaciones manifiestas y el paciente vagabundea llevado por su delirio o buscando el contenido de su alucinación. El estado cognitivo de los pacientes en esta fase es muy variable, dependiente del estado de vigilancia. En los momentos de lucidez se aproxima a la normalidad aunque con frecuentes fallos de atención, concentración y velocidad de procesamiento de la información. Los estudios neurop-

sicológicos formales en estas fases precoces confirman que el trastorno cognitivo de los pacientes con ILF es más un trastorno de la vigilancia que un proceso demencial.

La disautonomía está presente desde el inicio de la enfermedad, con manifestaciones sutiles como distermia, taquicardia, diaforesis y disfunción eréctil que pasan fácilmente sin reconocerse. Sin embargo, en algunos pacientes, la disautonomía es grave y manifiesta, con crisis de hipertensión arterial y de taquicardia, grandes sudoraciones, hipertermia, hiperventilación y pérdida alarmante de peso que puede alcanzar 20 kg en pocas semanas (típicamente 10 kg en seis meses).

En estas primeras fases ya suele haber pequeños signos motores anormales en la exploración. Los más frecuentes son una ligera ataxia de la marcha, temblor postural o intencional, asterixis, seguimiento ocular irregular, exageración del reflejo de sobresalto, mioclonias y disartria.

Es relativamente frecuente que los pacientes refieran visión doble inconstante, que a menudo describen como visión borrosa, y en la exploración se aprecian momentos de estrabismo ocular sin clara paresia oculomotora, aunque se han descrito casos con paresia del IV par (23).

Conforme la enfermedad avanza se agrava el deterioro cognitivo y motor. Los pacientes presentan trastornos globales de memoria, lenguaje y actividades prácticas y se hacen dependientes de sus familiares. Además de la ataxia de la marcha (24) aparecen signos piramidales y con frecuencia extrapiramidales con rigidez y movimientos distónicos. Algunos pacientes tienen movimientos anormales atípicos con movimientos oculares rápidos (25).

Los pacientes quedan encamados y fallecen en estado de demencia avanzada tras unos 12 meses como promedio de evolución. Algunos pacientes fallecen precozmente, de manera súbita e inesperada, quizás por apneas durante el sueño y por la disautonomía cardiovascular.

Exploraciones complementarias

Se han descrito indicios de una actividad metabólica incrementada así como de hiperactividad simpática. Puede estar elevado el cortisol plasmático. La secreción de otras hormonas como la del crecimiento o la melatonina pierde su relación normal con el ritmo circadiano (5).

El LCR es normal. La proteína 14-3-3 en el LCR es casi siempre negativa en el ILF. El hipometabolismo talámico es el hallazgo más precoz

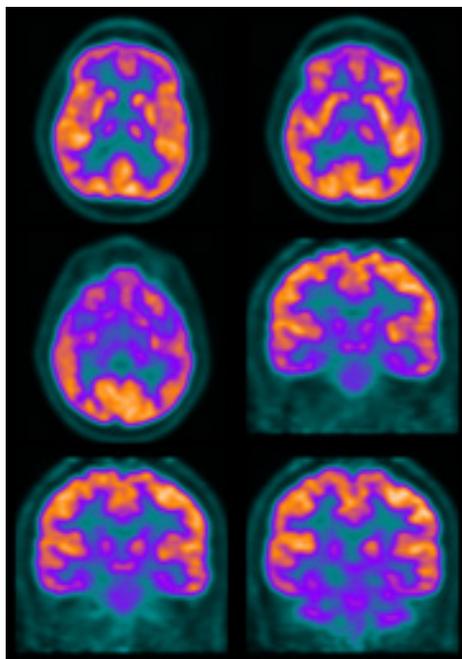


Figura 1. PET-scan en el ILF. Hipometabolismo talámico asimétrico (cortesía de la Dra. Emilia Rodeño).

(figura 1). Cortelli y col (26) demostraron en portadores de la mutación estudiados longitudinalmente, que el hipometabolismo talámico era detectable en la PET hasta 13 meses antes de la aparición del insomnio como primer síntoma de la enfermedad.

La RM convencional es normal. En un caso examinado a los seis meses de evolución y en fase avanzada de la enfermedad, la espectroscopia y la alteración del coeficiente de difusión aparente detectaron anomalías en el tálamo correlacionables con la gliosis reactiva (27).

El EEG basal suele ser normal al comienzo de la enfermedad y mostrar un enlentecimiento de la actividad de fondo en fases avanzadas y entonces, en unos pocos casos, se observan los complejos pseudoperiódicos bifásicos o trifásicos típicos de la ECJ (5).

Los hallazgos en la PSG son dependientes del momento de la evolución (28). En la práctica muchos pacientes se presentan tras varios meses de evolución y la desorganización del sueño es ya total, pero esto puede ocurrir precozmente (figura 2). Si la PSG se practica muy temprano es posible observar todavía todas las fases del sueño, el cual aparece, sin embargo, mal organizado y asociado a trastornos disautonómicos y

movimientos anormales. Más adelante desaparecen los ritmos fisiológicos del sueño, en particular los *husos* de sueño y los complejos K. Los *husos* de sueño son expresión de la sincronización tálamo/cortical y su desaparición es la anomalía fisiopatológica más específica de la degeneración talámica propia del ILF y no aparecen tras la administración de barbitúricos o benzodiazepinas. La arquitectura del sueño nocturno se desorganiza, hay muchos despertares, y se reduce la cantidad de sueño REM que puede tener características anormales con muchas actividades musculares fásicas (movimientos periódicos y aperiódicos de las piernas) y con pérdida de la atonía fisiológica. Puede haber períodos de sueño ambiguo con características difíciles de separar entre el sueño REM y N1. Hay signos evidentes de inestabilidad en el ritmo cardiaco y en la TA, y aparecen frecuentes apneas de tipo central.

Conforme la enfermedad avanza el sueño NREM pierde las características que permiten identificar a sus diferentes fases aunque es posible todavía reconocer algún período de sueño REM. Eventualmente el paciente alcanza una situación bifásica con alternancia de vigilia/sueño y un EEG que oscila de una actividad más o menos rápida a otra más lenta totalmente inespecífica.

Fisiopatología

Esta enfermedad es un buen modelo del papel del tálamo en la génesis del sueño fisiológico y en la regulación vegetativa (28-30). Los núcleos ventral anterior y medio dorsal que soportan la mayor carga de las lesiones, funcionan como una estación intermedia entre los núcleos del tronco cerebral y del hipotálamo esenciales en la regulación vegetativa y de la vigilancia con la corteza cerebral (30). El ILF se ha incluido junto al delirium tremens y a la corea de Morvan en el concepto de «agripnia excitata» que implica la desregulación talámica por diferentes mecanismos (31,32).

Transmisibilidad

El ILF fue inoculado con éxito al animal de experimentación (33), aunque su transmisibilidad es baja, probablemente en relación con la escasa cantidad de PrPres que contiene el cerebro enfermo en esta variedad de prionopatía.

Tratamiento

El ILF carece de tratamiento que pueda detener o retrasar el avance de la enfermedad. Es necesario el tratamiento sintomático del paciente y el apoyo a la familia para soportar un proceso neurodegenerativo de rápida evolución. Siempre que sea posible es muy conveniente el consejo genético para evitar la transmisión de la enfermedad a las siguientes generaciones.

El Insomnio Letal Familiar en el País Vasco

En 1986 observamos en el País Vasco el primer caso de lo que entonces se conocía como Demencia Talámica Familiar y que, retrospectivamente, se diagnosticó más adelante como ILF tras el oportuno estudio genético.

En el año 1993, y tras la crisis de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) y la descripción de la Variante de la ECJ (vECJ), la Unión Europea emitió una directriz a los estados miembros para establecer registros nacionales a los que declarar todos los casos observados de Encefalopatía Espongiforme en todas sus variedades.

Entre 1993 y diciembre de 2013 se han declarado en el País Vasco un total de 128 casos de los cuales 98 son esporádicos y 30 familiares. Tanto la frecuencia de casos esporádicos como los familiares es muy elevada teniendo en cuenta la población del País Vasco (aproximadamente 2.100.000 personas). La tasa de incidencia ha sido de 1'43 por millón habitantes/año (la más alta de España, fuente: <http://www.isciii.es/>) y para el periodo 2005-2013 alcanza un 2'36, muy por encima del 0'5-1/millón considerado como estándar. El índice de mortalidad por millón de habitantes para todo el período de tiempo del estudio es de 1'8, el más alto entre todos los países europeos (fuente: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk>). Una posible explicación para esta alta incidencia de la ECJ esporádica en el País Vasco es un sesgo de diagnóstico por las características sociosanitarias del País Vasco.

En lo que respecta a los casos hereditarios, la incidencia es también muy elevada en el País Vasco. En la mayoría de los registros de enfermedades priónicas, la proporción de casos familiares o hereditarios es de 5-10% sobre el total (5'8% en el registro español, fuente: <http://www.isciii.es>), salvo algunos *cluster* bien conocidos como en Eslovaquia o en los judíos de Libia relacionados ambos con la mutación E200K. Sin embargo, en el registro del País Vasco la proporción de casos genéticos es del 23% y la mayoría de ellos (24 de 30) se relacionan con la mutación

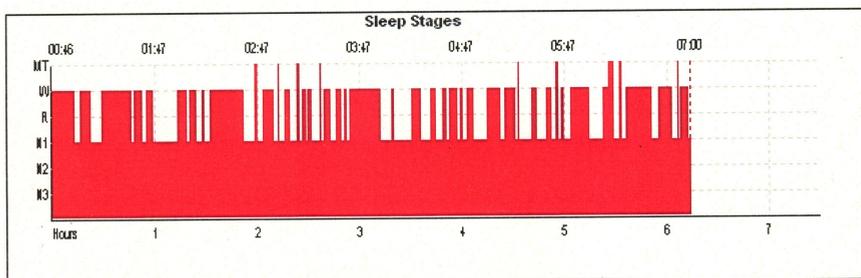


Figura 2. PSG de sueño. Arquitectura del sueño muy anormal; sólo se registran episodios cortos alternantes de vigilia y fase N1 en un paciente al mes de consultar por insomnio. (cortesía de la Dra. Anabel Fernandez Bedoya)

D178N en el gen *PRNP*, lo que constituye el primer *cluster* mundial de esa mutación en una comunidad pequeña, probablemente debido a un efecto fundador (34).

En un artículo previo (20) describimos las características clínico-patológicas de los casos con la mutación D178N declarados al registro del País Vasco entre 1993 y 2004, añadiendo algunos casos secundarios o diagnosticados previamente. La principal conclusión del artículo era la variabilidad fenotípica que no podía explicarse únicamente por el polimorfismo del codón 129. Se pudo confirmar que todos los pacientes con fenotipo clínico y patológico de ILF eran 129MM o 129MV. Pero a la inversa no existía la misma relación y algunos pacientes con genotipo 129MV o 129MM tenían fenotipo de ECJ.

Entre 2005 y 2013 se han declarado otros 13 casos con la mutación D178N, uno de ellos con genotipo 129VV y fenotipo de ECJ. Diez de los otros 12 casos fueron homocigotos 129MM y uno heterocigoto MV. De los diez homocigotos uno presentó un cuadro clínico atípico que se diagnosticó de esquizofrenia catatónica a pesar de presentar una neuropatología característica del ILF. Otro caso homocigoto MM presentó un cuadro clínico y neuropatológico típico de ECJ, lo mismo que el paciente 129MV. Esta experiencia confirma la variabilidad fenotípica de la mutación D178N y sugiere que:

a) el ILF y la ECJ relacionados con la mutación D178N-129MM son los extremos de un abanico clínico-patológico más que dos entidades independientes bien definidas;

b) otros factores diferentes del polimorfismo 129M/V sean genéticos o epigenéticos todavía desconocidos modifican el fenotipo de la mutación D178N

REFERENCIAS

1. COLLINGE J., PALMER M. Human Prion diseases. En: Palmer M., editor. Prion diseases. Oxford: Oxford University Press; 1997;18-56.
2. PRUSINER, S.B., Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.
3. LUGARESI E, MEDORI R, MONTAGNA P. et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Eng J Med* 1986;315:997-1003.
4. LITTLE B.W., BROWN P.W., RODGERS JOHNSON P., et al. Familial myoclonic dementia masquerading as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1986;20:231-239.
5. MONTAGNA P. Fatal familial insomnia and the role of the thalamus in sleep regulation. *Handbook Clin Neurol* 2011;99 (3rd series):981-996.
6. CHAPMAN J., ARLAZOROFF A., GOLDFARB L.G. et al. Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200 (Lys) mutation. *Neurology* 1996;46:758-761.
7. TARATUTO A.L., PICCARDO P., REICH y col. Insomnia associated with thalamic involvement in E200K Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002;58:362-367.
8. PARCHI P., CAPELLARI S., CHIN S. et al. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology* 1999;52:1757-1763.
9. MEDORI R., TRITSCHLER H-J., LEBLANC A., et al. Fatal Familial Insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 1992;326:444-449.
10. GOLDFARB L.G., PETERSEN R.B., TABATON, y col. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992;258:806-808.
11. ZERR I., GIESE A., WINDL O., y col. Phenotypic variability in fatal familial insomnia (D178N-129M) genotype. *Neurology* 1998;51:1398-1405.
12. KOVACS G.G., TRABATTONI G., HAINFELLNER J.A. y col. Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J. Neurol* 2002;249:1567-82.
13. MANETTO V., MEDORI R., CORTELLI P. y col. Fatal familial insomnia: clinical and pathologic study of five new cases. *Neurology* 1992;42:312-9.
14. ALMER G., HAINFELLNER J.A., BRUCKE T., y col. Fatal familial insomnia: a new Austrian family. *Brain* 1999;122:5-16.
15. REDER A.T., MEDNICK A.S., BROWN P. y col. Clinical and genetic studies of fatal familial insomnia. *Neurology* 1995;45:1068-1075.
16. MCLEAN C.A., STOREY E., GARDNER R.J. y col. The D178N (cis-129M) «fatal familial insomnia» mutation associated with diverse clinicopathologic phenotypes in an Australian kindred. *Neurology* 1997;49:552-558.
17. JOHNSON M.D., VNENCAK-JONES C.L., MCLEAN M.J. Fatal familial insomnia: clinical and pathologic heterogeneity in genetic half brothers. *Neurology* 1998;51:1715-1717.
18. TANIWAKI Y., HARA H., DOH-URA K. y col. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with D178N-129M mutation of PRNP presenting as cerebellar ataxia without insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:388.
19. HARDER A., JENDROSKA K., KREUZ y col. Novel twelve-generation kindred of Fatal Familial Insomnia from Germany representing the entire spectrum of disease expression. *Am J Med Genet* 1999;87:311-316.

20. ZARRANZ J.J., DIGON A., ATARÉS B., y col. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1491-1496.
21. SYNOFZIK M., BAUER P., SCHÖLS L. Prion mutation D178N with highly variable disease onset and phenotype. *J. Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009;80:345-346
22. SAITOH Y., OGAWA M., NAITO y col. Discordant clinicopathologic phenotypes in a japanese kindred of fatal familial insomnia. *Neurology* 2010;74:86-89
23. RUPPRECHT S., GRIMM A., SCHULTZE T. y col. Does the clinical phenotype of fatal familial insomnia depend on *PRNP* codon 129 Methionine-Valine polymorphism? *J. Clin Sleep Med* 2013;9:1343-1345.
24. CORTELLI P., FABBRI M., CALANDRA-BUONAURA G. y col. Gait disorders in fatal familial insomnia. *Mov Disord* 2014;29:420-424.
25. PEDROSO J.L., BOCCA W., SGOBBI DE SOUZA P.V. y col. Complex movement disorders in fatal familial insomnia : a clinical and genetic discussion. *Neurology* 2013;81:1098-1099.
26. CORTELLI P., PERANI D., MONTAGNA P. y col. Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and [18F] FDG PET studies. *Brain* 2006;129:668-675.
27. HAIK S., GALANAUD D., LINGURARU G. et al. In vivo detection of thalamic gliosis. A pathoradiologic demonstration in Familial Fatal Insomnia. *Arch Neurol* 2008;65:545-549.
28. SFORZA E., MONTAGNA P., TINUPER P., CORTELLI P., AVONI P., FERRILLO F., y col. Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia. Evidence of the role of the thalamus in sleep regulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:398-405.
29. MONTAGNA P. Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiopathology. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 339-353.
30. VELAYOS J.L., ALFAGEME F. Forebrain and brainstem perivascular neurons projecting to the thalamus (an anatomic explanation of the pathophysiology of fatal familial insomnia). *Eur J. Anat* 1999;3:87-92.
31. LUGARESÍ E., PROVINI F. Agrypnia Excitata: clinical features and pathophysiological implications. *Sleep Med Rev* 2001;5:313-22.
32. GUARALDI P., CALANDRA-BUONAURA G., TERLIZZI R. y col. Oneiric stupor: the peculiar behaviour of agrypnia excitata. *Sleep Medicine* 2011;12:S64-S67.
33. COLLINGE J., PALMER M.S., SIDLE K.C. et al Transmission of fatal familial insomnia to laboratory animals. *Lancet* 1995;346:569-570.
34. RODRIGUEZ-MARTINEZ A.B., BARREAU C., COUPRY I., y col. Ancestral origin of the prion protein gene mutation D178N in the Basque Country. *Hum Genet* 2005; 117:61-69.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Quiero dar las gracias al Dr. Zarranz por haber traído a la Academia estos casos tan interesantes de insomnio letal familiar. Quisiera hacerle

dos preguntas. La primera es casi obligada tras la conferencia anterior: ¿qué ocurre con la memoria en estos pacientes?

La segunda es si cuando habla de la degeneración de la oliva bulbar se refiere a la oliva inferior, en cuyo caso tendrían estos enfermos que tener un temblor intencional y probablemente problemas en la marcha.

Prof. Carreras Delgado

Deseo comenzar mi intervención felicitando tanto al Prof. Zarranz como al anterior interviniente el Prof. Reinoso pues sus intervenciones han sido de un altísimo nivel científico, pero sobre todo por la gran cantidad de sugerencias e inquietudes que han despertado en mi mente y creo que en la de todos.

Ha presentado en Prof. Zarranz unas imágenes preciosas de neuroimagen funcional (PET y SPECT) en las que se observa cómo existe un hipometabolismo o un descenso del flujo sanguíneo, ambos intensos, en el tálamo en los pacientes con la enfermedad del insomnio letal familiar. Mi pregunta concreta es si este hallazgo aparece antes, después o a la vez que la sintomatología clínica de la enfermedad.

Repito mi felicitación

Prof. Guillermo Suárez

Me complace felicitarle por esta magnífica exposición sobre esta enfermedad extremadamente compleja y tan poco frecuente de origen priónico e incluida en el grupo de las Encefalopatías Espongiformes.

He seguido atentamente el alto nivel de su exposición oral y gráfica y no he podido apreciar signos de vacualización neuronal, de polimerización proteínica, ni formación de placas de carácter amiloide o de agregación priónica.

En consecuencia, después de su brillante exposición me han surgido serias dudas de que el insomnio familiar sea de origen priónico.

Prof. Blázquez Fernández

En la sesión científica de esta tarde hemos sido muy afortunados por la oportunidad de escuchar a dos grandes maestros, expertos en temas

de gran importancia dentro de la fisiopatología del sistema nervioso central. Tanto el Profesor Fernando Reinoso Suárez como el Prof. Juan José Zarranz Imirizaldu han estimulado en nosotros un gran interés por los temas que han desarrollado.

Durante la intervención del Dr. Juan José Zarranz le he oído establecer una relación entre las enfermedades priónicas y las infecciones cerebrales por hongos, lo cual me ha recordado las descripciones recientes de los Profesores Carrasco del Centro de Biotecnología del CSIC y del Prof. Alberto Rábano de la Fundación Cien en Madrid, en las que estos autores han demostrado la presencia de hongos en el hipocampo de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Todo ello ha despertado mi curiosidad sobre la casualidad o causalidad entre enfermedades priónicas y las infecciones cerebrales por hongos. Asimismo estas observaciones me llevan a preguntarle si por su experiencia conoce que estas interacciones se extiendan a los enfermos de Alzheimer.

Por otra parte he observado que algunos de sus pacientes tienen una disminución del metabolismo cerebral de glucosa, evaluado con tecnología PET tras la administración de desoxiglucosa, de la misma forma que esto también ocurre en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Por esta razón me gustaría conocer si esto es un rasgo común para las distintas enfermedades neurodegenerativas o por el contrario se debe a una simple casualidad.

Reitero mis felicitaciones por las dos excelentes conferencias que hemos oído en el día de hoy.

Prof. Piédrola Angulo

Quiero felicitar al profesor Zarranz por la magnífica exposición del estudio del cluster familiar de Insomnio Fatal Familiar, del que ustedes tienen una experiencia quizá única en el mundo. Como usted bien sabe mi discurso de ingreso en esta Corporación el año 1990 fue sobre las proteínas infecciosas, que pocos años antes Prusiner había denominado priones.

Desde que Gajdusek describiera el Kuru en Nueva Guinea Papua, se comprobó el muy largo período de incubación de las encefalopatías espongiiformes trasmisibles, y en el caso de la enfermedad que hoy ha tratado, este hecho contrasta con la evolución de los enfermos, que fallecen con una media de 12 meses tras la aparición de los primeros síntomas. Los priones necesitan mucho tiempo para llegar y afectar al cerebro,

como se ha demostrado experimentalmente alimentando ratones con cerebros de ovejas afectadas de scrapie.

Pero la base genética de la enfermedad es la causante de la proteína anormal del prión causante de la clínica, y en el Insomnio Letal Familiar siempre se había descrito que la alteración del codón Met129Met era la típica de esta rara enfermedad, al igual que sucede en la nueva variante del Creutzfeldt-Jakob. Sin embargo, usted nos ha presentado algún caso con alteraciones del codón Met129Val, e incluso homocigotes Val129Val. ¿Podría darnos algún dato más de estos enfermos con dichas alteraciones? ¿Eran típicos cuadros de Insomnio Letal Familiar?

Le repito mi enhorabuena, por su excelente comunicación.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Agradezco mucho todas las atinadas intervenciones y preguntas de los Excmos. Sres. Académicos.

Al Prof. Rubia Vila

El Prof. Rubia Vila acierta al interesarse por la memoria y los trastornos cerebelosos en estos pacientes, que son muy importantes por las lesiones tanto del tálamo como del circuito olivo-cerebeloso.

Al Prof. Carreras Delgado

La pregunta del Prof. Carreras Delgado también es acertada. Como él conoce mejor que yo, casi todas las pruebas isotópicas funcionales, pueden ser más sensibles que la clínica y resultar anormales antes de que el paciente note síntomas. Ocurre en la enfermedad de Parkinson con las pruebas de PET y SPECT de la vía nigro-estriada y ocurre en el ILF con la PET-FDG que demuestra el hipometabolismo talámico en portadores de la mutación varios meses antes de comenzar con los primeros síntomas.

Al Prof. Guillermo Suárez

El Prof. Guillermo Suárez plantea la duda que el ILF sea una enfermedad priónica porque cursa sin espongiosis y sin placas amiloides y en ese sentido tiene razón. Pero el ILF es la excepción dentro de las enfermedades priónicas porque no tiene esos rasgos neuropatológicos. Sin embargo, hay otros argumentos sólidos para concluir que es una enfermedad priónica como son: que se debe a una mutación en el gen PRNP, en el inmunoblot se detecta la PrPres en el cerebro y ha sido transmitido al animal de experimentación.

Al Prof. Blázquez Fernández

El Prof Blázquez Fernández plantea dos temas de gran interés. Muchos hongos producen de manera natural proteínas que se comportan como priones y son modelo para los investigadores. Pero hasta donde yo conozco no hay datos de que los hongos estén implicados en las enfermedades priónicas humanas, ni tampoco en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo hay muchos datos experimentales de que las proteínas anormales que se acumulan en la enfermedad de Alzheimer, la beta-amiloide y la tau fosforilada, se propagan en el cerebro por un mecanismo similar al del prion y son capaces de ser transmitidas de un animal a otro. Esto ocurre también con otras proteínas anormales como la alfa-sinucleína implicada en la enfermedad de Parkinson. Por el momento y salvo en un único artículo sobre beta-amiloide, no se ha probado la transmisión entre humanos de la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson.

Como mencionaba en la respuesta al Prof. Carreras las pruebas funcionales y en concreto la PET-FDG detectan las áreas cerebrales hipometabólicas en todas las enfermedades neurodegenerativas, con patrones diferentes que ayudan a orientar el diagnóstico por la relación con la patología. Por ejemplo en el ILF el hipometabolismo se detecta en el tálamo, en la enfermedad de Alzheimer el defecto metabólico característico es ténporo-parietal posterior, mientras que en las demencias llamadas frontotemporales el defecto es en las áreas anteriores del cerebro.

Al Prof. Piédrola Angulo

Agradezco la pregunta del Prof. Piédrola Angulo cuyo discurso de ingreso en esta Real Academia leí con mucho interés. La influencia del polimorfismo M/V en el codón 129 es muy importante. De manera general la homocigosidad, sea MM o VV aumenta el riesgo de padecer cualquiera de las variedades de enfermedades priónicas y además modifica el fenotipo junto con el isotipo de la PrPres. En el caso de la mutación D178N, la homocigosidad VV se manifiesta por el fenotipo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y nosotros no hemos observado excepciones a esa regla. Por el contrario la homocigosidad MM se asocia clásicamente con el fenotipo del ILF pero nosotros, y otros grupos, hemos observado excepciones que se han presentado con fenotipo de ECJ, lo cual plantea que hay otros factores genéticos o epigenéticos que modifican el fenotipo.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

La conferencia de Zarranz es de gran importancia por un lado epidemiológica, como nos ha dicho existen dos Clusters bien identificados, por un lado el que él ha estudiado y otro en Italia origen de la enfermedad, por otro lado la enorme penetrancia y persistencia de fenotipos seculares es realmente espectacular. El drama humano de los que la sufren es asimismo terrible ya que son enfermos condenados casi a día fijo... a una muerte cierta. Zarranz es el mayor experto internacional en este cuadro y la combinación de enseñanza clínica y molecular la ha hecho con la destreza de un gran profesor. Muchas gracias.

D. Fernando nos ha traído como siempre una conferencia de gran interés situada directamente en la punta de lanza de la investigación neurobiológica. Plantear el sueño como una función durante la cual se eliminan catabolitos cerebrales, es decir un limpiador molecular es sin duda de gran originalidad sobre todo cuando se apoya en evidencias científicas como la que nos ha presentado, cualquier esfuerzo que se realice en la comprensión profundo del sueño tiene no sólo una importancia neurobiológica evidente sino que además una extraordinaria proyección clínica.

Se levanta la Sesión.

VI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 3 DE MARZO DE 2015

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

**CONSIDERACIONES EN TORNO AL 'TIEMPO
PSICOLÓGICO', 'TIEMPO DE LA CONCIENCIA',
'TIEMPO SUBJETIVO'**

***CONSIDERATIONS ABOUT 'PSYCHOLOGICAL TIME',
'TIME OF CONSCIOUSNESS', 'SUBJECTIVE TIME'***

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

Académico de Número

**LOS MICROBIOS EN LA MEDICINA
HIPANO ANDALUSI (711-1492)**

***MICROBES IN THE HISPANIC ANDALUSI
MEDICINE (711-1492)***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL CASAL ROMÁN

Académico de Correspondiente

**CONSIDERACIONES EN TORNO AL 'TIEMPO
PSICOLÓGICO', 'TIEMPO DE LA CONCIENCIA',
'TIEMPO SUBJETIVO'**

***CONSIDERATIONS ABOUT 'PSYCHOLOGICAL TIME',
'TIME OF CONSCIOUSNESS', 'SUBJECTIVE TIME'***

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

Académico de Número

Resumen

Uno de los *problemas fundamentales* con los que se han enfrentado la filosofía y la ciencia, a lo largo de la historia del pensamiento, ha sido el denominado *problema del tiempo*, que se ha presentado a su vez con un abanico de subproblemas. Tres orientaciones diferentes han constituido la base del problema: el *tiempo cosmológico*, la *medición del tiempo* y el *tiempo psicológico*, que presupuestamente deben estar relacionados.

El tratamiento del tema en sesión académica se basa en tres frentes: a) la realización de un tratado *En torno al tiempo*; b) la convicción de la existencia en esta Real Academia de expertos de singular relieve en distintos ámbitos; y c) la respuesta que al lema tiempo da nuestro *Diccionario de Términos Médicos*.

El objeto primordial es la reflexión acerca del *tiempo psicológico* como fundamento de la consideración de un *tiempo trascendental de la conciencia* que facilite la intelección de nuevos 'tiempos naturales' referidos a otros posibles universos antecedentes o paralelos.

Abstract

One of the *fundamental problems* that have faced the philosophy and science, throughout the history of thought, has been the called *problem of time*, which has been presented, in turn, with a range of subproblems. Three different orientations have formed the basis of the problem: *cosmological time*, *measuring the time* and *psychological time*, which presumably must be related.

The treatment of this subject in academic session is based on three points: a) the realization of a treaty *About time*; b) the conviction of the existence of singular experts in various fields in this Royal Academy; and c) the answer that our *Dictionary of medical terms* gives to the term time.

The primary object is the reflection on the psychological time as a basis for consideration of a *transcendental time* of consciousness, which makes easier the intellection of new 'natural times' referred to other possible antecedents or parallel universes.

PRIMERA PARTE. LA PROBLEMÁTICA DEL TIEMPO: SU ACTUALIDAD

La reflexión presente sobre el tiempo se centra en **tres problemas** singularmente destacados y tratados a lo largo de la historia del pensamiento filosófico y científico.

Primero. El correspondiente al denominado tiempo filosófico, tiempo físico, **tiempo cosmológico**, tiempo objetivo, tiempo general, tiempo real, tiempo natural, tiempo vulgar.

Segundo. El problema de la **medición del tiempo** al que se asociarían el de la naturaleza de magnitud física (referida al intervalo tempóreo o duración) y el de las técnicas de medida (prioritariamente relojes).

Tercero. El problema relativo al considerado como tiempo humano, **tiempo psicológico**, tiempo de la conciencia, tiempo subjetivo.

1. Problemas clásicos

A modo introductorio, de recuerdo actualizado, con algunas novedades y quizás algo de nuevo lenguaje, clasificándolo en las tres secciones de mayor consistencia anunciadas, puede establecerse una relación de problemas que ha planteado el tiempo a lo largo de la historia hasta el siglo XX considerados como clásicos.

1.1. Respecto del tiempo cosmológico

1. ¿Existe el tiempo? El **problema de la existencia** o no, en la Naturaleza o Realidad, de un 'algo' que sea más o menos próximo a eso que llamamos tiempo. Si es un 'existir' real, natural, es un 'existir físico', y, por tanto, objeto de atención por la Física. Esta realidad o posibilidad de 'existencia real' del tiempo supondría su existencia, independiente de la mente humana.

2. ¿Cuántos **tipos** de tiempo existen? ¿Cuántas y cuáles son las **categorías temporales**? El problema de la existencia o no de los considerados como 'tiempos', **pasado, presente y futuro**. El problema específico de la caracterización del *ahora*.

3. ¿**Qué es** el tiempo? El **problema de la naturaleza**. En principio, aquí, del *tiempo cosmológico*, del *tiempo físico*, del *tiempo filosófico*, del *tiempo natural*, del *tiempo real*, del *tiempo vulgar*, del *tiempo verdadero*.

4. ¿Qué relación tiene con el Cosmos? El **problema del origen**. El Universo, ¿está *en el* tiempo? El tiempo, ¿nació con el Universo?

5. ¿Qué relación tiene con otros constituyentes y características del Cosmos? El **problema de la independencia** o no del tiempo con respecto al espacio y a la materia, con adquisición, en su caso, de la condición de *ente elemental o fundamental* o bien de '**categoría fundamental**'.

6. El **problema de la unidireccionalidad**, del sentido desde el pasado hacia el futuro, de la 'flecha del tiempo'.

7. El **problema de la fluencia**, ¿constante?, ¿universal?

8. El **problema de su relación con el movimiento**, o el cambio, *de y en* los cuerpos en el Universo.

9. El **problema de los límites**, problema de la relación, en su caso, con la *eternidad*, el problema del *infinito en extensión*.

10. El **problema de la continuidad**, con sus manifestaciones acerca del *infinito en división*.

11. El **problema del 'presente'**, del *ahora*, del instante.

1.2. Respecto de la medición

Entre el problema de la naturaleza, supuesto resuelto el de su existencia (*tiempo físico*), y el problema de la humanidad (el *tiempo psicológico*) surge, tras la respuesta de su natural medibilidad, el problema de la medición.

12. El problema del *intervalo tempóreo*, de la *duración* de un proceso, ¿dónde tiene lugar dicho intervalo? o ¿cuál es el contenedor de los intervalos?

13. El **problema de la medida**.

14. El problema de la consideración de la medida como *magnitud física clásica*.

15. El problema de los instrumentos de medida: de los relojes.

16. ¿Qué es lo medido?

1.3. Respecto del tiempo psicológico

La problemática del *tiempo psicológico*, del *tiempo de la conciencia*, del *tiempo humano*, del *tiempo subjetivo* también es extensa y presenta mucho interés. De momento pueden catalogarse las siguientes cuestiones.

17. Y ¿cómo incide el tiempo en la vida humana? El **problema de la percepción**.

18. El **problema del sentido** del tiempo.

19. El **problema de la subjetividad**.

20. Los problemas de la retención, de la atención y de la protención (en sus dimensiones respectivas de pasado, presente y futuro y en sus relaciones).

Estos problemas inmersos en los tres campos de clasificación citados pueden considerarse, de distintas maneras, por otra parte, respectivamente encadenados unos a otros.

Y paralelamente a esta clasificación, desde una perspectiva prioritariamente teológica, pueden hacerse otras preguntas, básicamente de dos sentidos: a) ¿*por qué* (que incluye implícitamente, en su caso, el *para qué*) creó Dios el tiempo?; y b) ¿cómo lo hizo o cómo lo hace o cómo lo va haciendo?

A pesar de tan prolija atención sobre estos problemas y tan arduas reflexiones durante tantos siglos, a principios del XX había quedado pendiente el problema general de la caracterización del tiempo, el **problema de su identidad**, integrador de todas sus características. Y, por si fuera poco, en este siglo pasado se amplió notablemente el abanico de subproblemas.

2. Problemas ‘nuevos’ del siglo XX

Las preguntas clásicas tienen precisamente esa virtualidad, la de ser clásicas, y, por tanto, más o menos vigentes a lo largo de la historia. Pero han surgido muchas otras, fruto del progresivo conocimiento humano, intelectual y experiencial, y de las perspectivas que a éste se le han ido abriendo. Y además no puede perderse de vista que no sólo han surgido nuevas preguntas o nuevos problemas sino que además se han ido dando diferentes *respuestas* a las mismas preguntas.

Los ‘nuevos problemas’ han surgido como consecuencia de las ‘nuevas físicas’ del siglo XX —Relatividad Especial y General y Física Cuánti-

ca— y de los descubrimientos observacionales cósmicos del siglo XX y de lo que va del XXI. Pueden señalarse algunos.

1. El **problema de la unicidad** o de la multiplicidad de tiempos.
2. Nuevo planteamiento del **problema de la irreversibilidad** o de la asimetría, del ‘viajar al pasado’ y/o del ‘regresar del futuro’.
3. El **problema de las diversas concepciones**.
4. El **problema del observador** o del sistema de referencia, es decir, de la *relatividad* de la medición.
5. El **problema de la pérdida de sustantividad** según su caracterización como ‘propiedad’ del Universo espacio-temporal.
6. El problema de la caracterización del **espacio-tiempo** de Minkowski.
7. El **problema del Universo unitario espacio-tiempo-materia** según la Relatividad General, donde el tiempo se presenta como nota (o propiedad) caracterizadora del Universo y no como algo en sí, radicalmente independiente.
8. El **problema del cronón**.
9. El **problema de la diferenciación de distintos tipos** de tiempo en la evolución del Universo.
Y, ¿cómo no!, las novedades filosóficas y psicológicas de diversas corrientes de pensamiento.
10. Los problemas de relación con los conceptos de alma, memoria, consciencia.
11. Los numerosos diferentes tiempos que consideran la psicología y la psiquiatría: *tiempo vivido, tiempo recordado, tiempo sentido, tiempo esperado*, etc.

3. La actualidad

La importancia actual del problema del tiempo, a mi juicio, viene marcada por dos notas relevantes:

- 1) La posibilidad de existencia, así al menos se viene considerando en Cosmología, de otros **universos antecedentes o paralelos** al que puede denominarse, en esta perspectiva, ‘Nuestro universo’, siendo éste, en su caso, el que considera hoy la ciencia física y ha sido objeto de reflexión a lo largo de la historia humana. En otros universos posibles preexistentes o paralelos, ¿existirían distintos ‘tiempos naturales’ para cada uno de ellos? Surgiría así, en su caso, el **problema del enraizamiento de un**

tiempo específico para cada universo, de la asociación de un determinado tiempo referencial a cada universo, constituyendo una nota propia de cada uno, como las constantes o como las leyes, o como sus propios constituyentes matéricos y energéticos o sus más o menos constituyentes correspondientes.

2) Los estudios presentes, y abiertos al futuro, acerca del cerebro, de la memoria y de la conciencia, a la luz del conocimiento que van ofreciendo las **neurociencias y, sobre todo, con la esperanza de que pronto aporten bastante más.**

Más bien parece que el futuro presentaría un nuevo catálogo de problemas, aunque lógicamente ofreciera algunos tipos de respuestas.

4. La persistente condición de enigma y/o de misterio

Por *enigma* se entiende aquello más o menos encubierto de difícil entendimiento e interpretación, tal que difícilmente se podría descifrar. Por *misterio* aquello que es extraño e inexplicable y muy difícil de comprender. Enigma y misterio han sido referentes utilizados con harta frecuencia en el análisis del tiempo.

Se recuerda de ordinario la clásica expresión de san Agustín acerca de su conocimiento del tiempo: «Si nadie me lo pregunta, lo sé; si quiero explicarlo a quien me lo pide, no lo sé», respuesta con la que, en positivo, manifestaba indirectamente su certeza en la existencia de un 'algo' denominado tiempo perfectamente cognoscible aunque fuera para él, en negativo, de difícil explicación.

Pero, con frecuencia, se ha ido bastante más lejos, y se ha presentado el tiempo, puede decirse que en consonancia con la exuberante problemática expuesta, que no se trata sólo de una difícil explicación, sino que más bien se presenta como 'algo' no sólo 'desconocido' sino más o menos enigmático, y, con frecuencia, se ha puesto de manifiesto su carácter de misterio.

El tiempo ha constituido para los hombres, desde la antigüedad, en las diferentes civilizaciones, en algunas ocasiones un misterio, en otras un enigma, casi permanentemente una preocupación intelectual.

Existe -se creó- la geometría euclídea como ciencia del espacio. Es una creación de la mente humana, que data formalmente del siglo III a. C. Constituye un ejemplo de claridad, integridad y belleza para todas las ciencias de la Naturaleza. Pues bien, aún no existe una ciencia del tiempo

(y, en consecuencia, no tiene nombre). El tiempo, en tanto que supuesto ente 'real', sigue siendo —¡apareciéndonos!— misterioso, enigmático.

En el ámbito propio de la actual filosofía, de la psicología y de la psiquiatría, y tras ellos las neurociencias se enfrentan directamente con el *tiempo subjetivo*, desde diferentes perspectivas.

La relación de este tiempo subjetivo con el 'tiempo real' —el verdadero, el que existiría propiamente, lo fuera o no en sí, por sí, desde sí, fundamental e independiente de todo lo demás—, en su caso, es otra de las cuestiones pendientes.

Tres tesis de fácil enunciado pero que requerirían extensa justificación aquí imposible, intelectualmente útiles, serían las siguientes.

Tesis 1. El tiempo continúa siendo misterio, ... portador de enigmas, suponiendo, por otra parte, como se ha considerado (casi) siempre, que sea único.

Tesis 2. La física es la fuente de conocimiento básica y principal.

Tesis 3. Donde no hay física no sólo puede sino que debe recurrirse a la filosofía, a la reflexión intelectual sin empiria directa.

SEGUNDA PARTE. ¿POR QUÉ ESTE TEMA SE TRAE A LA ACADEMIA?

1. Un tratado *En torno al tiempo*

Primera razón. Reconocimiento de una clara manifestación de osadía con la pretensión de actualizar la problemática del tiempo, escribiendo una especie de tratado. Así, pues, la primera razón es propiamente de interés personal: escritura de un intento de tratado con vistas a la consideración del tiempo en las previsibles *nuevas* cosmologías relativas a multiversos sucesivos y/o coetáneos o simultáneos, texto que se concibe con un título triádico aceptablemente comprensivo de su generalidad: **EN TORNO AL TIEMPO. DE LAS DIVERSAS CONCEPCIONES DEL 'TIEMPO' A LOS POSIBLES 'TIEMPOS NATURALES'. UNA REVISIÓN HISTÓRICO-FILOSÓFICA INTEGRADORA DE LOS APORTES INTELLECTUALES DE LAS FÍSICA, MATEMÁTICA, TEOLOGÍA Y PSICOLOGÍA Y ABIERTA AL FUTURO.**

El índice, con la exposición exclusiva de los títulos de sus grandes capítulos es suficientemente indicador de su contenido.

PRIMERA PARTE. CUESTIONES GENERALES

1. UNAS IDEAS CLAVES
2. TEMAS INTRODUCTORIOS FUNDAMENTALES
3. CATÁLOGO DE LOS PRINCIPALES PROBLEMAS DEL TIEMPO

SEGUNDA PARTE. LAS CONCEPCIONES DEL TIEMPO EN LA ANTIGÜEDAD Y EN EL MEDIOEVO

4. CONSIDERACIONES ACERCA DEL TIEMPO EN LAS CIVILIZACIONES ANTIGUAS
5. TIEMPO Y COSMOS. EN TORNO A PLATÓN
6. ARISTÓTELES: EL TIEMPO COMO ENTIDAD FUNDAMENTAL CONTINUA
7. TEOLOGÍA DEL TIEMPO EN *LAS CONFESIONES* DE SAN AGUSTÍN
8. EL PROBLEMA 'TÉCNICO' DE LA MEDICIÓN DEL TIEMPO: LA CONSTRUCCIÓN DE RELOJES

TERCERA PARTE. EL CONCEPTO DE 'TIEMPO ABSOLUTO'. EN TORNO A NEWTON

9. LOS INICIOS DE LA MODERNIDAD: COPÉRNICO, BRUNO, GALILEO, KEPLER
10. EL 'TIEMPO ABSOLUTO'
11. EL TIEMPO EN LAS TEORÍAS FÍSICAS NEWTONIANAS
12. EL TIEMPO COMO 'FORMA *A PRIORI* DEL CONOCIMIENTO'. EN TORNO A KANT
13. LA 'FORMALIZACIÓN MATEMÁTICA CLÁSICA' DEL CONCEPTO DE TIEMPO
14. ACERCA DEL TIEMPO EN EL SIGLO XIX. HEGEL, TERMODINÁMICA Y ELECTROMAGNETISMO
15. EL PROBLEMA DE LA MEDICIÓN: LOS AVANCES DE LA MODERNIDAD

CUARTA PARTE. LAS TEORÍAS DE LA RELATIVIDAD: EN TORNO A EINSTEIN

16. EL 'TIEMPO RELATIVISTA ESPECIAL'

17. EL ESPACIO-TIEMPO DE MINKOWSKI
18. TEORÍA DE LA RELATIVIDAD GENERAL

QUINTA PARTE. EL TIEMPO EN LA FILOSOFÍA DE LA PRIMERA MITAD DEL SIGLO XX. EN TORNO A HUSSERL, BERGSON, HEIDEGGER Y HARTMANN

19. EN TORNO A HUSSERL: EL TIEMPO EN LA *FENOMENOLOGÍA*
20. EN TORNO A BERGSON: EL TIEMPO EN LA *FILOSOFÍA DE LA VIDA*
21. EN TORNO A HEIDEGGER: EL TIEMPO EN EL *EXISTENCIALISMO*
22. EN TORNO A HARTMANN: EL TIEMPO EN LA *ONTOLOGÍA*
23. EL TIEMPO: DE LA FILOSOFÍA A LA PSIQUIATRÍA

SEXTA PARTE. EL TIEMPO SEGÚN LA FÍSICA CUÁNTICA

24. *FÍSICA CUÁNTICA*: FUNDAMENTOS
25. EL TIEMPO *DE Y EN* LA FÍSICA CUÁNTICA

SÉPTIMA PARTE. EL TIEMPO EN LA NUEVA COSMOLOGÍA

26. LA COSMOLOGÍA DEL SIGLO XX: UNIVERSO EN EXPANSIÓN, EL *BIG BANG*
27. LA 'FLECHA DEL TIEMPO' Y LAS 'FLECHAS *EN EL* TIEMPO'. DE EDDINGTON A LA ACTUALIDAD PASANDO POR PRIGOGINE
28. EL TIEMPO COMO 'FORMA GENERAL DEL DINAMISMO' O 'MODO DEL DEVENIR'. EN TORNO A ZUBIRI.
29. DESCUBRIMIENTOS OBSERVACIONALES Y CONCEPCIONES DE ACTUALIDAD PARA LA COSMOLOGÍA
30. EL PROBLEMA DE LA MEDIDA TRAS LAS REVOLUCIONES CIENTÍFICAS RELATIVISTAS Y CUÁNTICA: LOS RELOJES ACTUALES

OCTAVA PARTE. ACERCA DE POSIBLES NUEVOS Y DIVERSOS CONCEPTOS DE 'TIEMPOS NATURALES' O 'TIEMPOS REALES'. REFLEXIONES ABIERTAS

31. PROBLEMÁTICA ACTUAL

32. EL TIEMPO -O LOS TIEMPOS- EN LA HIPÓTESIS DE UNIVERSOS 'SUCEIVOS' O *UNIVERSO OSCILANTE*
33. EL TIEMPO -O LOS TIEMPOS- EN UNIVERSOS MÚLTIPLES 'PARALELOS' Y COEXISTENTES
34. EL TIEMPO -O LOS TIEMPOS- DE UNA CREACIÓN PLURIUNIVERSAL COETÁNEA Y PULSANTE

NOVENA PARTE. A MODO DE CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

2. Solicitud de colaboración

Segunda razón. A modo de ruego. Conciencia de la problemática del tiempo, sí; pero también **certeza** de la alta preparación intelectual específica en algunos de estos temas que poseen determinados compañeros que ocupan sitios relevantes en el conocimiento filosófico, físico-matemático, psicológico y, especialmente, neurológico, en sus diversas ramas. De manera singular aquí radican dos fuentes científicas principales para el conocimiento del *tiempo subjetivo*: a) la neurología; y b) la psiquiatría. Por ello, al interés personal puede añadirse un interés institucional.

En síntesis, recorro en solicitud de luz para el cierre de las reflexiones. Me atrevo a hacer una llamada colectiva que se completará después personalmente.

Tengo mayor necesidad de oír, deseo de oír, esperanzas de oír a estos maestros, con objeto de perfilar algunas consideraciones.

3. Una mirada al *Diccionario de Términos Médicos*

Tercera razón. La ausencia del *tiempo psicológico* en nuestro *Diccionario de términos médicos*, que respecto del lema *tiempo*, dice, según su reproducción adjunta:

Llama la atención, quizás sorprenda, el hecho de que el *Diccionario* no se pronuncie acerca de ninguna de las denominaciones de tiempo humano, tiempo psicológico, tiempo de la conciencia, tiempo subjetivo.

En síntesis, se han presentado tres frentes, tres razones, tres trasfondos que me han invitado a la comunicación presente: a) Dar noticia del

tiempo (lat. *tempu(s)*; docum. en esp. desde 1094)

- 1 [ingl. **time**] s.m. Coordenada de referencia que permite ordenar la secuencia de los sucesos, estableciendo un pasado, un presente y un futuro.
- 2 [ingl. **time**] s.m. Intervalo de tiempo o duración. Magnitud física fundamental asociada a la coordenada de referencia tiempo.
- 3 [ingl. **stage**] s.m. Cada uno de los actos sucesivos en los que se divide una intervención quirúrgica.
- 4 [ingl. **weather**] s.m. Conjunto de condiciones meteorológicas en un instante y lugar determinados.

tratado en avanzada elaboración; b) Solicitar criterios a los compañeros expertos; y c) Mirar nuestro Diccionario Terminológico. ¿Por qué?: 1º) Creo que alcanzo respuesta sintética, precisa, a los dos primeros problemas: el del tiempo como *referencial* de instantes y soporte de intervalos tempóreos y el de la *duración*, y medición de los intervalos, que, desde su condición algebraica, se integra como magnitud física, y como instrumentación técnica en la confección de relojes; pero 2º) No encuentro mínimas seguridades, ni apropiadas respuestas en el ámbito del tiempo subjetivo, del tiempo sentido, del tiempo percibido, del transcurso temporal, de la temporalidad, etc.

TERCERA PARTE. ALGUNAS DE LAS PRINCIPALES REFERENCIAS HISTÓRICAS AL TIEMPO SUBJETIVO

A continuación se exhibe una selección de ideas básicas de filósofos históricamente relevantes, seleccionadas en muy apretadas síntesis.

1. Agustín de Tagaste (354-430)¹

Con una orientación específica de carácter prioritariamente teológico constituye la fundamentación primera del *tiempo psicológico*.

1. Su punto de partida se refiere al *mundo sensible* en el que «aparece la **mutabilidad**, por la que los tiempos pueden **percibirse y medirse**,

¹ AGUSTÍN, San (2006) *Las Confesiones*. Madrid, Tecnos. (Trad. introducción y notas de Agustín Uña Juárez).

porque con las mutaciones de las cosas se hacen los tiempos, mientras varían y se suceden las formas, (*Confesiones*, XII, 8:8). Es decir:

a) La **mutabilidad** de las cosas es **causa**, al menos, de la **percepción del tiempo** y de la **medición del tiempo**.

b) **Los tiempos**, en plural, 'se hacen' con, por medio de, las mutaciones de/en las cosas.

2. La *razón de ser del tiempo* se expresa mediante **acciones del alma humana**, de modo que introduce así en la filosofía el considerado **tiempo humano**, tiempo psicológico y/o tiempo de la subjetividad. Propone una nueva concepción basada en la *distentio animi*, es decir, en una manera de **movimiento psíquico, en el alma**, de modo que la **medida del tiempo** se hace mediante **operaciones del alma** y no mediante movimientos en la naturaleza. Así, acerca del *tiempo humano* distingue: a) La percepción de la duración; b) La distensión del alma: tiempo y espíritu; y c) La desvelación de la subjetividad como distensión en el tiempo (*intentio-distensio*).

3. Escribirá más: «Las cosas futuras aún no son y si aún no son, en realidad, no son, y si no son, no pueden en modo alguno ser vistas. Pero pueden predecirse a partir de las presentes que ya son y se ven» (XI, 18:24).

«**Los tiempos son tres, presente de las cosas pretéritas, presente de las cosas presentes y presente de las futuras**» (XI, 20:26). Y por esta vía se 'desvía' hacia la **interioridad** del hombre donde descubrirá el '**tiempo humano**' que **se registra en el alma**.

«**Yo mido los tiempos [...] pero qué mida no lo sé**» (XI, 26:33). «Pero ¿mido de igual manera el tiempo mismo?». «Veo tres tiempos y declaro que **los tres son reales**» (XI, 20:26).

La concepción del tiempo subjetivo agustiniano se centra en la **presentización de los 'tres' tiempos citados en la memoria**: «los tiempos son tres, presente de las cosas pretéritas, presente de las cosas presentes y presente de las futuras» (XI, 20:26).

Este *tiempo humano, tiempo de la subjetividad, tiempo del alma, tiempo de la interioridad* ha dado mucho juego en filosofía a lo largo de la historia y especialmente en los ámbitos de la fenomenología y de la psiquiatría.

El tiempo del hombre, el que percibimos, **permanece en el alma** y por esta permanencia podemos **medir el tiempo, su existencia o du-**

ración ... con el alma (XI, 27:36). La percepción del tiempo del hombre se da a partir de su impresión en el alma. «**No las mido, por tanto, a ellas mismas, que ya no existen, sino algo de mi memoria que en ella queda grabado**». Y el alma «**espera, atiende y recuerda**, de modo que lo que espera pase a través de aquello a que atiende hacia aquello que recuerda» (XI, 28:37).

En resumen, para Agustín de Tagaste, **el tiempo es un movimiento psíquico** y no de la naturaleza. Los términos significativos respecto del tiempo: Alma, interioridad, subjetividad.

2. Immanuel Kant (1724-1804)²

A modo de coronación formal filosófica del newtonianismo Kant considera el tiempo como '**forma a priori del conocimiento**'. Y ¿qué es el 'conocimiento a priori'? «el absolutamente independiente de toda experiencia». Así, el filósofo ilustrado concebiría su doctrina acerca del tiempo.

a) Sobre la «*Exposición metafísica del concepto de tiempo*»

1. «**El tiempo no es un concepto empírico** extraído de alguna experiencia. En efecto, tanto la **coexistencia** como la **sucesión** no serían siquiera percibidas si la **representación del tiempo** no les sirviera de **base a priori**.

2. «El tiempo es una **representación necesaria que sirve de base a todas las intuiciones**. Con respecto a los fenómenos en general, no se puede eliminar el tiempo mismo. Sí se pueden eliminar, en cambio, los fenómenos del tiempo. Este viene, pues, dado *a priori*. **Sólo en él es posible la realidad de los fenómenos**. Estos pueden desaparecer todos, pero el tiempo mismo (en cuanto condición general de su posibilidad) no puede ser suprimido».

3. «En esa **necesidad a priori** se basa igualmente la **posibilidad de formular principios apodícticos** sobre las relaciones temporales o axiomas del tiempo en general». Tales principios no pueden extraerse de

² KANT, I. (1978) *Crítica de la razón pura* (Prólogo, Traducción, Índice y Notas de Pedro Ribas). Madrid, Alfaguara.

la experiencia, ya que ésta no suministraría ni universalidad estricta ni certeza apodíctica.

4. «El tiempo no es un concepto discursivo o, como se dice, universal, sino una forma pura de la intuición sensible».

5. «La **infinitud del tiempo** quiere decir simplemente que cada magnitud temporal determinada sólo es posible introduciendo limitaciones en un **tiempo único que sirve de base**. La originaria **representación tiempo** debe estar, pues, dada como **ilimitada**».

b) Sobre la «Exposición trascendental del concepto de tiempo»

1. «El tiempo no es más que una **condición subjetiva de nuestra (humana) intuición** (que es siempre sensible, es decir, en la medida en que somos afectados por los objetos) **y en sí mismo, fuera del sujeto, no es nada**».

2. Sin embargo, «**es necesariamente objetivo en relación con todos los fenómenos**».

3. Rubrica una «**idealidad trascendental del tiempo**», pero tal que, según esta idealidad, **el tiempo no es nada prescindiendo de las condiciones subjetivas de la intuición sensible**.

c) Sobre «Consecuencias de estos conceptos»

1. «**El tiempo no es algo que exista por sí mismo** o que inhiera en las cosas como determinación objetiva, es decir, algo que subsista una vez hecha abstracción de todas las condiciones subjetivas de su intuición. En efecto, en el primer caso sería algo que poseería realidad a pesar de **no ser un objeto real**. Por lo que se refiere al segundo caso, el tiempo, en 2) «El tiempo no es otra cosa que la **forma del sentido interno**, esto es, del intuirnos a nosotros mismos y nuestro estado interno. Pues **el tiempo no puede ser una determinación de fenómenos externos**. No se refiere ni a una figura ni a una posición, etc., sino que determina la relación entre las representaciones existentes **en nuestro estado interior**».

2. **Representamos la secuencia temporal** acudiendo a una línea que progresa hasta el infinito, una línea en la que la multiplicidad forma una serie unidimensional.

3. El tiempo no es más que la **condición subjetiva bajo la cual pueden tener lugar en nosotros todas las intuiciones**. El tiempo no es un 'algo', no es objeto.

3. Edmund Husserl (1859-1938)³

a) Intencionalidad y conciencia: **tiempo subjetivo.**

Para Husserl todo acto intencional (todo acto de conciencia) no es mera impresión de realidad en su pura actualidad. La **intencionalidad** (asunción y crítica de Brentano) no es 'puntiforme' (en la fluencia temporal) sino síntesis de tres horizontes intencionales: a) **impresión**: de actualidad; b) **retención**: del pasado; y c) **anticipación**: del futuro.

Por tanto, los actos intencionales presentan una dimensión múltiple (desde el punto de vista de la temporalidad). *Recuerdos y expectativas* son actos intencionales. Impresión, retención y anticipación son, pues, tres **dimensiones temporales de la conciencia**: pasado, presente y futuro.

b) Intuición de **tiempo objetivo.**

«En el individuo e incluso en el género humano, surge la intuición del tiempo y el espacio objetivos» (§2).

Husserl se pregunta: «¿cómo se produce la **conciencia del tiempo objetivo**» (§31), «¿cómo se llega al **único tiempo objetivo** dotado de un **orden fijo y unitario**? ... ¿cómo se constituye el **orden lineal** ... eslabón de una sola cadena ...? ... **único tiempo objetivo unitario** si se lo quiere pensar como **tiempo real**» (§33).

«el **tiempo absoluto objetivado** es necesaria e idénticamente igual al tiempo que pertenece a la sensación y aprehensión» (§33).

Ese **tiempo objetivo infinito único** es aquél en que todas las cosas y acontecimientos se sitúan. «El tiempo es rígido, y sin embargo, fluye. En la corriente temporal, en el constante sumergirse en el pasado, se constituye un tiempo no fluyente, un **tiempo absolutamente rígido, idéntico, objetivo**» (§31). Se trata del *referencial tiempo*, fluyente, pero siempre el mismo, idéntico, absolutamente rígido como trasfondo de los procesos.

c) El carácter trascendental del tiempo objetivo.

«El espacio objetivo, el tiempo objetivo y, junto con ellos, el mundo objetivo de las cosas y acontecimientos reales son trascendencias» (§41).

«En la misma conciencia en que se constituye la percepción, se constituye también, y precisamente mediante ello, lo percibido. A la esencia

³ HUSSERL, E. (2014) *Fenomenología de la conciencia inmanente del tiempo*. Buenos Aires, Prometeo.

de una conciencia así construida, pertenece el ser; al mismo tiempo, una conciencia de unidad, de índole inmanente, y **conciencia de unidad, de índole trascendente**» (§43).

Al tratar de la simultaneidad de la percepción y de lo percibido en la esfera inmanente: «el tiempo objetivo que aparece, en el que un objeto trascendente dura».

Esto puede recibir diferentes nombres: conciencia trascendental del tiempo objetivo, constitución del tiempo objetivo en la conciencia trascendental, ...

4. Henri Bergson (1859-1941)⁴

Desde su primera obra, el *Ensayo sobre los datos inmediatos de la conciencia*, **la conciencia es un tiempo** que se distiende, un tanto al modo de san Agustín, tal que en esta distensión dura, por lo que lo propio del tiempo es durar. Así, por lo que respecta al tiempo, considerará como tesis fundamental la realidad de la 'duración' o tiempo vivido.

El tiempo lo conceptualizará como 'duración real', en el sentido de **evolución creadora de la conciencia**. En consecuencia, Bergson ha de tomar caminos ajenos a la medida y a la ciencia física y matemática (a pesar del dominio que de éstas posee),

El tiempo, para Bergson, es **calidad** y es **interioridad**. El tiempo verdadero, para él, es el **fluir de nuestra interioridad**, sentido como algo cualitativo y desprovisto de toda medida. Es duración. Es intensidad. Es devenir indivisible, inconmensurable. En nuestro interior, existe la duración, proceso por el que se integran los hechos psicológicos y se fusionan como sucesión.

En sus primeras obras, la **duración** se identifica con el **tiempo real de la conciencia**, el 'ser de la conciencia', tal como se experimenta por medio de la **intuición**. Así, en la interioridad —en el yo interior—, los datos inmediatos de la conciencia se fusionan en una unidad, la duración, a modo de sucesión continua que enlaza pasado y presente, de tal manera que se produce una armonización de las vivencias.

⁴ BERGSON, H. (1972) *Mélanges*. Paris, Presses Universitaires de France.

5. Martin Heidegger (1889-1976)⁵

En el artículo «El concepto del tiempo», 1924, Heidegger exhibe unas primeras ideas significativas, entre las que pueden destacarse las siguientes.

1) Permanece en la creencia del ámbito clásico acerca del tiempo, de modo que: a) lo trata con la consideración de sustantivo; y b) le otorga el carácter de único.

2) La *temporalidad* se presenta como un radical de la *finitud* en su proyecto ontológico.

3) El *tiempo* se concibe como *sentido del ser*, de tal manera que la *finitud* afecta radicalmente al ser.

4) Ofrece así, una vinculación intrínseca entre 'tiempo finito y ser' en su concepción 'ser-tiempo'.

Finalmente, ya con la perspectiva de la 'gran obra', *El ser y el tiempo*, pueden señalarse estas otras ideas, en el contexto del más puro existencialismo, de la ocupación del centro de la filosofía, quizás más propiamente del filosofar, por la vida humana.

1. **El hombre es esencialmente un ser temporal.** En su analítica existencial del *Dasein*, se presenta al hombre como un ser incompleto e inacabado, que ha de elaborar y orientar su vida, proyectando lo que va a ser. El futuro, en tanto que posibilidad de existir, constituye una dimensión de su ser; como el pasado, otra dimensión, la de lo ya sido, que determina lo que se es en la actualidad, de manera que el presente está en relación con el pasado y con el futuro. Las tres dimensiones, a modo de notas estructurales se constituyen en unidad en el hombre, su temporalidad.

2. La **temporalidad (humana)** es, en realidad, el **tiempo originario**, donde se constituye la génesis del concepto cosmológico. Esta temporalidad no es sólo la estructura concreta del *Dasein* («ser ahí», «estar ahí», la existencia) sino su sentido último. **El hombre no sólo está en el tiempo, sino que el tiempo constituye su propia esencia.**

3. Las concepciones de **tiempo**, de **temporalidad** y de **intratemporalidad** de Heidegger se insertan, pues, en el ámbito del **tiempo**

⁵ HEIDEGGER, M. (1991) *El ser y el tiempo*. (Trad. José Gaos, 8ª reimpresión). Fondo de Cultura Económica.

psicológico. Y este tiempo es antropológico y subjetivo, para el cual no disponemos de instrumentos ni de procedimientos para manifestar la experiencia humana del mismo, ya que ésta no es unívoca sino heterogénea, múltiple y variable.

4. La 'concepción tradicional del tiempo', marco establecido en el que los acontecimientos se suceden unos a otros (el tiempo absoluto de Newton, con desconocimiento de la revolución einsteiniana), la califica como de comprensión vulgar, tal que por no surgir dicha concepción de la existencia (humana) carece, para él, de valor ontológico. Así, **el tiempo es la estructura de la existencia humana**, que cobra sentido precisamente en el tiempo, en sus tres modos de pasado, presente y futuro.

5. Así, la ontología: a) se funda en la *concepción vulgar* del tiempo, b) tiende a negar el carácter temporal del ser; y c) tiende a afirmar la atemporalidad o eternidad del ser respecto al ente (finito y contingente). El ser quedaría así como objeto separado, especie de objeto teológico ... con referencia a un Ser supremo, Dios.

6. De la Filosofía a la Psiquiatría: los 'tiempos' psicológicos y psiquiátricos⁶

El tiempo subjetivo e inmanente es el tiempo propiamente del hombre, el tiempo del «yo»⁷. Comprende los siguientes ingredientes:

a) *La temporalidad*, la organización temporal del ser humano, donde se registra la influencia ejercida por cada éxtasis (pasado, presente, futuro) del tiempo sobre la existencia;

b) *La presentificación⁸*, un modo de transformar cada momento actual en presente;

c) *El ritmo psíquico*, que se presenta como sinónimo de 'tiempo vivencial' y de 'tiempo personal', varía de un individuo a otro pero se supone aceptablemente estable durante toda la vida;

⁶ ALONSO-FERNÁNDEZ, F. (1979) *Fundamentos de la Psiquiatría actual*. Madrid, Paz Montalvo.

⁷ *Ibíd*, pág. 251.

⁸ Nos gusta más *presentización*.

- d) La *apreciación de la carrera del tiempo*, de la fluencia, de la *duración* estimada;
- e) La *memoria del tiempo*, tanto más extensa cuanto más impresiones haya; y
- f) Las *frustraciones* que el tiempo impone.

En Psicología y Psiquiatría se distinguen, entre otros, estos diferentes tipos de **tiempo subjetivo**: *tiempo vivido, tiempo recordado, tiempo sentido, tiempo imaginado, tiempo detenido, etc.*, cuyas caracterizaciones no precisan de especiales explicaciones, y que manifiestan aspectos capitales que deben tenerse en cuenta, como condición científica, para conocer y limitar la validez del considerado como *tiempo psicológico, tiempo subjetivo, tiempo de la conciencia*.

CUARTA PARTE. A LA ESPERA DE UN MEJOR CONOCIMIENTO DEL COSMOS Y DE LAS NEUROCIENCIAS

Mi impresión es que estamos a la espera, quizás mejor con la esperanza, de dos ‘saltos’ importantes para la obtención de un mejor marco de conocimiento acerca del problema del tiempo.

1) **Respecto del tiempo cosmológico**, el ‘tiempo verdadero’, pendientes de que la física pueda ‘saber’ acerca de si existen o no otros universos. Tanto la ‘realidad’ tiempo (clásica, Newton) como la ‘propiedad’ tiempo (relativista, Einstein) y ... todos los conceptos de ese *tiempo físico (real, cosmológico, filosófico)* se han referido siempre, todos, a ‘Nuestro Universo’. Pero: a) En el caso, hipotético, de universos ‘sucesivos’, ¿qué?; y b) En el caso, también hipotético, de universos ‘simultáneos’, ¿qué? ¿Sólo puede ‘pensarse’? ¿Nunca podrá saberse? ¿Y sólo haciéndolo como ‘perspectiva de Dios’?, al decir de Ortega; pero el recurso éste, por nuestra parte, de la ‘perspectiva de Dios’, no existe. Nuestra vía ha de conformarse con perspectivas humanas. Y cuando no hay ciencia ... queda otro importante recurso: la filosofía.

2) **Respecto del tiempo subjetivo**, tiempo de la conciencia, tiempo psicológico, a mi juicio, pendientes del progreso de las **neurociencias**. De nuestras mentes han surgido los conceptos de **alma, memoria, conciencia, tiempo**, etc. Hoy hablamos de **red neuronal, hipotálamo, cor-**

teza prefrontal medial e interconectividades. ¿Qué relación guardan con los anteriores? ¿Qué sabemos, o pensamos, del tiempo en las nuevas concepciones neurológicas?

Los criterios que se utilizan pueden expresarse como se hace a continuación.

Todo lo que se ‘sabe’ del tiempo: a) se refiere a ‘Nuestro universo’, y b) el saber principal radica en la ciencia, la física. Así, la física, conocimiento básico, referente radical, constituye el punto de referencia capital, casi podría decirse que propiamente único. Pero la física, al menos la actual, sabe, de momento, que no puede saber acerca de la existencia de otros posibles universos. Y, entonces, carentes de ciencia aplicable hemos de recurrir —porque es el ser humano el que reflexiona intelectivamente, concibe racionalmente, describe experiencialmente— a la filosofía. Por tanto, aunque nuestro objeto sea el tiempo físico, el tiempo real, el tiempo objetivo, ... se hace necesario el recurso a la filosofía (aquella que no debe viajar al margen de la física, aunque reflexione desde otra fuente y en otras direcciones), «cuando no hay física».

Desde Platón el tiempo se ha unido al Cosmos, es decir ha quedado atado al Universo, a ‘Nuestro universo’, que ahora podría presentarse como un universo real entre otros posibles. De tal modo que cobran nueva importancia los conceptos, más o menos precisos para su posible aplicación, de ‘forma a priori del conocimiento’ (Kant), de ‘tiempo objetivo de la conciencia trascendental’ (Husserl), de ‘modo del devenir’ de Zubiri, liberados de las cadenas de ‘Nuestro universo’, para trascender desde éste a todo lo que haya existido, exista o pueda, en su caso, existir.

Un poco más, aunque sea redundante, a modo de consideración final. Alma, memoria (¿sustantividad?, ¿substancialidad?, ¿facultad? —«Anatomía de la Memoria»—), conciencia. La memoria parece que no existe, no es realidad substancial ni sustantiva, ni siquiera cualidad; parece, digo yo con palabras mías, que lo que existe es ‘lo memoriado’ de lo ‘memorable’, ya que lo que existe, en su caso, es una red neuronal, el hipotálamo, la corteza prefrontal medial, y las conectividades. Y ‘lo memorable’ (que obviamente no es todo) ‘memorializado’ se almacena en (podemos preguntarnos ¿la memoria?, y ésta, ¿dónde está?, ¿qué es?) y por mediación de la conectividad se procesarían memorias almacenadas. ¿Dónde? ¿Y del tiempo, qué? No suele aparecer, se ha difuminado, carece de predicamento. Con la desaparición del alma y de la memoria, ¿no ha desaparecido también el tiempo? Pero, ¿qué es, entonces, eso *que es* —*sería*— el tiempo?

a) No podemos recurrir a la ciencia, ... no la tenemos.

b) Pero lo hemos de hacer nosotros ... para nosotros.

¿Qué hacemos? o mejor ¿qué podemos hacer? Recurrir, al menos de momento, a la filosofía.

Y puede hacerse en la confluencia integradora de tres perspectivas que son, digo yo, complementarias, unas prioritariamente subjetivas —Kant y Husserl—, otra propiamente cosmológica —la de Zubiri—, y de tal manera que en su confluencia permitirían, por otra parte, ‘resucitar’ a Newton. Tanto en perspectiva de Universo único como en la perspectiva de multiversos, integrándolas en una unidad de reflexión, hoy por hoy, habría que hibridar, a mi juicio, tres consideraciones.

1) **Zubiri**, con referencia en el tiempo cosmológico: el tiempo es «**modo del devenir**», «*forma* general del dinamismo». Y con expresiones directas: «El tiempo es tiempo y sólo tiempo y no le demos más vueltas» y «El mundo no está ‘en el tiempo’, es *tempóreo*», expresiones aparentemente contradictorias. De cualquier manera es absolutamente externo al hombre.

2) **Kant**, colofón y éxtasis, digo yo, del newtonianismo: el tiempo es «**forma a priori del conocimiento**». De una u otra manera pertenece al ámbito del hombre.

3) **Husserl**, el último de los preeinsteinianos y precuánticos, en su concepción, desde la perspectiva de tiempo subjetivo, que, primero, objetiviza en la conciencia personal individual, y, luego, generaliza como objetividad general humana, elevándolo a la consideración de **tiempo objetivo trascendental** o tiempo objetivo de la conciencia trascendental. Desde la interioridad a la trascendencia.

Y hemos de dejarlo aquí.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso Fernández

Mi calurosa felicitación al Prof. González de Posada, no solo por su exposición tan precisa y didáctica sino por la elección de un tema que constituye una categoría humana fundamental. Como muchas veces va emparejados el tiempo y el espacio conviene precisar que en tanto el

tiempo se cataloga como una categoría fundamental de la existencia, el espacio se enfoca como una categoría fundamental de la vida humana.

Creo que el Profesor ha tenido un gran acierto al proponer para la perspectiva universal del tiempo la designación de tiempo cosmológico.

En el día de hoy la única especie de enfermedad seguramente que ha sido investigada y estudiada desde las coordenadas de la organización del tiempo (temporalidad) ha sido las alteraciones psíquicas. Desde mediados del siglo pasado se cuenta con maravillosos estudios realizados en su mayor parte por psiquiatras fenomenólogos alemanes (Gruhle, Kurt, Schneider, Strauss, Binswanger, y otros) así como algunos otros autores como el francés Eugen Minkowski han publicado libros sobre las coordenadas del tiempo en los mundos paranoide, obsesivo, depresivo, etc., siempre distinguiendo el tiempo del enfermo como su trasfondo vivencial, conjuntamente con la conciencia y la inteligencia. De modo que su organización del tiempo se refleja en gran parte de sus vivencias y sirven como referencia para comprender al enfermo y orientar adecuadamente su tratamiento, por ejemplo en un sentido presentista o prospectivo. Tan es así, que la psiquiatría preventiva se distinguen distintos patrones de la temporalidad distribuidos entre un patrón que promociona la salud mental y modelos anárquicos que implican un alto riesgo de trastorno psíquico.

Tengo la impresión de que la mayor parte de las especialidades biomédicas no se ha tomado contacto con las vivencias del tiempo y el espacio, cuando podrían constituir una vía de acceso privilegiada para conocer mejor a sus enfermos y facilitar su proceso de curación. Por ello me atrevería a recomendar la lectura de las obras de los psiquiatras fenomenólogos centroeuropeos publicados en los dos tercios últimos del siglo pasado.

Reitero mi felicitación.

Prof. Campos Muñoz

Comienzo mi intervención felicitando al Profesor González de Posada por traernos a esta sesión académica un tema de tanto interés como es el tiempo visto desde las distintas perspectivas que nos ha contado. Es costumbre en el Profesor González de Posada traernos este tipo de temas generales de proyección física y filosófica e invitarnos a reflexionar sobre ellos en relación con la medicina. Quiero hacer un comentario

y una pregunta. Mi comentario está relacionado con el que acaba de hacer el profesor Alonso Fernández, porque tengo la impresión de que los conceptos que sobre el tiempo ha enumerado en su intervención han penetrado muy escasamente en la medicina y, por tanto, han inseminado poco a la ciencia y la práctica médica. Y todo ello a pesar de estar el tiempo tan presente en la realidad diaria de la clínica —enfermedades agudas, crónicas, situación preoperatoria, postoperatoria, vivencia del tiempo por parte de los enfermos, etc., —y también en la realidad diaria de su investigación —desarrollo ontogénico, evolución filogénica, viabilidad y senescencia celular, etc—. Desconozco si en la bibliografía que ha consultado ha encontrado algunas de las posibles razones que podrían explicar esta situación y, sobre todo, si se apuntan las posibles incidencias que dichas concepciones pudieran tener en una mejor y más acertada comprensión de la medicina. Y como pregunta concreta, y a modo de ejemplo, me gustaría saber si el novedoso y sugerente concepto del tiempo que fluye hacia atrás, postulado por el premio Nobel de Física Richard Feynman, podría tener alguna influencia en la medicina en su conjunto y en particular en la terapéutica. Muchas gracias y de nuevo mi sincera felicitación.

Prof. Rubia Vila

Muchas gracias al Prof. González de Posada por su interesante conferencia. Quería relatar en primer lugar una anécdota que me contó un amigo físico. Parece ser que hubo en Sevilla hace unos años un congreso de físicos en el que se discutió la existencia del tiempo objetivo. Como no se ponían de acuerdo decidieron votar. Al parecer, aproximadamente un 50% estaba de acuerdo y el otro en contra.

Por otro lado, desde la neurociencia me parece que el filósofo que está más de acuerdo con ella es Immanuel Kant. Para Kant, como se ha dicho, el tiempo y el espacio son formas a priori de la sensibilidad o del conocimiento, es decir, gafas innatas con las que observamos el mundo. La frase que ha mencionado: «fuera del sujeto no hay nada» me parece muy adecuada. Por eso mi pregunta es la siguiente: ¿está convencido de la existencia del tiempo objetivo? Porque el tiempo subjetivo es un hecho. Yo he tenido pacientes obsesivos que venían a la cita al laboratorio una hora antes, y pacientes con depresión que venían mucho más tarde.

De nuevo, gracias por su intervención.

Prof.^a María Castellano

En primer lugar la felicitación al Ponente por su documentada y extraordinario estudio sobre el Tiempo.

A esta Real Academia se traen a veces temas de difícil alcance para un público general y no especialmente docto en la materia. Muchos temas debatidos en este foro son inalcanzables intelectualmente para muchos. Si consideramos el abordaje expuesto por el profesor González de Posada acerca del TIEMPO y sus dimensiones, no cabe duda de que entraría dentro de esos temas reservados a unos pocos por las consideraciones teológicas, filosóficas, físicas, psicológicas, etc., desde las que se ha estudiado este concepto por parte de personalidades eminentes.

Pero junto a esa forma intelectual de ver y enfocar el tiempo, podemos ver que las personas, con independencia de la edad (niños, adultos, ancianos), de la cultura (saber o no leer y escribir), del lugar donde se haya nacido, la época en que se haya vivido y cualquier otra circunstancia, llevamos incorporado como algo absolutamente natural la dimensión del tiempo, probablemente esta palabra y su significado esté entre las más usadas cada día. ¿Cómo explicar esta forma natural en que las personas convivimos con el concepto tiempo y lo hacemos algo propio y personal, y la complejidad que alcanza el término cuando lo analizamos intelectualmente?

Muchas gracias.

**LOS MICROBIOS EN LA MEDICINA
HIPANO ANDALUSÍ (711-1492)**

***MICROBES IN THE HISPANIC ANDALUSI
MEDICINE (711-1492)***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL CASAL ROMÁN

Académico de Correspondiente

Resumen

Si bien en esta época aún no se conocía el agente causal de las enfermedades, no obstante hay numerosas referencias a muy diversas enfermedades ocasionadas, como sabemos hoy, por bacterias anaerobias y aerobias, hongos, parásitos y virus. Se hacen importantes aportaciones sobre el contagio, la manera de evitarlas y remedios terapéuticos. Todo ello se complementa con normas de higiene personal y de saneamiento ambiental para ayudar a su prevención individual o colectiva. En estos años destacan las aportaciones de médicos cristianos, mozárabes, judíos y árabes. Leyendo las muchas obras médicas que todos ellos nos han legado podemos acercarnos sin duda al conocimiento de los microbios que en aquellos años provocaban numerosas enfermedades hoy conocidas como causadas por ellos.

Abstract

While at this time still not the causal agent of the disease, was known, however there are numerous references to very various diseases caused, as we know today by bacteria, fungi, parasites and viruses. Important contributions on the spread, how to avoid them and therapeutic was made. All this is complemented with personal hygiene and sanitation standards to help individual or collective prevention. In recent years highlights the contributions of Christian, Mozarabs, Jews and Arabs physicians. Reading the many medical works that all they have left us can approach certainly knowledge of microbes that in those years caused many diseases today known as caused by them.

Los microbios en la Medicina Hispano-Andalusí (711-1492) Manuel Casal Roman. Catedrático de Microbiología Médica. Académico Correspondiente RANM.

Se entiende por Al-Ándalus, la zona de presencia musulmana en la península ibérica, que en el siglo VIII hasta finales del XV durante la edad media, entre los años 711 y 1492 llegó a comprender gran parte del territorio español, Portugal y parte de Francia, en una fusión entre hispano visigodos, árabe-bereberes y judíos. Por Andalusí se entiende, según el Diccionario de la lengua española de la Real Academia Española (DRAE). Última edición 23.^a, octubre de 2014, lo perteneciente o relativo a Al-Ándalus.

La Córdoba del siglo X viene a corresponderse a una época de gran esplendor como fue la del Califato independiente de occidente durante los mandatos de los Califas Abderramán III y al-Hakam II en la que llegaron a Córdoba los textos médicos de Galeno y Dioscórides y se creó una Escuela de Medicina y de traducción. Las ciencias de varias civilizaciones, pero sobre todo de la helénica, viajaron a España desde Oriente. España bajo el emirato de Córdoba, comenzó su labor médica propia, en el siglo X. La verdadera Edad de Oro de las ciencias en Al-Ándalus se desarrolló en los siglos X y XI, teniendo su centro cultural en Córdoba. La medicina andalusí, tendrá como base los conocimientos médicos griegos.

Con la disolución del Califato de Córdoba en 1031, el territorio se dividió en los primeros reinos de taifas, periodo al que sucedió la etapa de los almorávides, los segundos reinos de taifas, la etapa de los almohades y los terceros reinos de taifas. La medicina también avanzó durante el periodo de los Reinos de Taifas (1031-1086) y Reino Nazarí (1238-1242). En los últimos momentos del califato de Córdoba algunos de sus científicos se refugian en la recién surgida Taifa Zirí de origen bereber en Granada en el siglo XI. El periodo del reino Nazarí, fue más rico que la etapa anterior, aunque ya en él se inicia el declive. La medicina está ligada a la botánica y farmacología. Los médicos nazaríes se anticiparon a los europeos al señalar la importancia del aislamiento y los peligros de la contaminación por contacto. Los monarcas nazaríes desempeñaron un mecenazgo. Así Muhammad II (Granada, 1235-1302) impulsó la creación de una Escuela en la que se forman médicos para la corte. Suelen tener una formación adquirida en la corte de Alfonso X, en Oriente y en el Magreb. El apoyo de monarcas nazaríes se plasma en la fundación (1349), en tiempos de Yusuf I (Granada 1318-1354), de la Madraza, en

la que se imparte la medicina de modo oficial. Una iniciativa de gran trascendencia por parte de Muhammad V (Granada 1338-1391), fue la fundación del primer Maristán u hospital de Al-Andalus.

Lógicamente en estos años aún no se conocían los agentes causales de las enfermedades microbianas, si bien existen numerosas descripciones de epidemias que se denominaban genéricamente pestes y de enfermedades que nos orientan hacia las hoy conocidas como producidas por microorganismos. Así en esta época hay numerosas referencias a muy diversas enfermedades como pueden ser algunas ocasionadas, como sabemos hoy, por bacterias anaerobias como el tétanos, la gangrena o intoxicaciones alimentarias como el botulismo o enfermedades odontológicas. En otras ocasiones se refieren a enfermedades ocasionadas por bacterias hoy conocidas como aerobias. Así la tuberculosis (o tisis), la lepra, la peste, el cólera, las neumonías, las meningitis, otitis, enfermedades de transmisión sexual, las diarreas y disenterías, la tos ferina, la difteria, las infecciones por estafilococos como los forúnculos, infecciones de heridas, o el impétigo, infecciones ocasionadas por estreptococos como las anginas, la erisipela. Infecciones urinarias, tifus, tracoma y conjuntivitis entre otras. Se describen así mismo enfermedades ocasionadas por hongos como las tiñas y el muguet y por parásitos como el paludismo y fiebres, las lombrices, las pediculosis y la sarna. También se describen enfermedades ocasionadas por virus como la viruela, el sarampión, la poliomielitis, la rabia y la pericarditis.

Hay una serie de médicos Andalusies que han tratado estas patologías y que a lo largo de los años fueron cristianos mozárabes como Jalid b. Yazid b. Ruman al-Nasrani (Ibn Ruman) médico perteneciente a una noble familia cordobesa de origen hispano que en tiempos del emir Muhammad, segunda mitad de siglo IX, alcanzó gran fama. Es autor de una obra médica de farmacología botánica sobre los medicamentos vegetales.

Judíos como Hasday ben Isaac Ibn Shaprut, nacido en Jaén en 910 extraordinario médico del rey Sancho I. El judío europeo más influyente del siglo X ante el Califa Abderraman III y el rey Ramiro II de León. Fue maestro de Abulcasis. Hizo traducciones médicas de Hipócrates, Galeno y Dioscórides. También judío fue Maimónides (1135, Córdoba - 1204, Fustat, Egipto), médico hispanojudío cordobés de Al-Ándalus que tras su obligado exilio fue médico del sultán Saladino, nos legó diversas obras médicas como son los Aforismos médicos. Seguidor de Hipócrates, Galeno y Avicena que fue un ardoroso defensor de la medicina preventiva

indicando como «el objeto principal de la medicina no es tanto curar las enfermedades como prevenirlas». En su tratado sobre «El régimen de la salud» habla de higiene general y saneamiento ambiental diciendo «el aire puro y los rayos del sol evitan que el aire se vicie. En su libro «Guía de Perplejos» se refiere a la higiene personal.

Medicos hispanoárabes como Abd al-Malik b. Habib (853), quien se dice es el primer autor árabe de un tratado médico en al Ándalus (*Compendio de medicina*). De la época Omeya del Califato (929-1031) fue Abulcasis nacido en el año 936 en Madinat al-zahra, a unos diez kilómetros al noroeste del barrio real de Córdoba. Murió en Córdoba en el año 1013 o según otras fuentes 1009. Su gran obra es el Libro que permite actuar a quién quiere prescindir de otras compilaciones. Muy importante en medicina fue «El libro de la disposición médica» (Kitab al-Tasrif). Compendio teórico-práctico dividido en treinta magalas. Vivió durante el periodo mas poderoso del Califato de Cordoba con al-Hakam II del que fue su medico. Fue el médico más famoso de su época (siglo X). Ejerció como medico mas de 50 años y fue el gran maestro de la medicina andalusí. Uno de los médicos más representativos de Al-Andalus y de la España de la Edad Media. En relación a las enfermedades infecciosas habló de los «aires epidémicos» refiriéndose al contagio de las enfermedades.

Medicos de los taifas (1012-1115) Abulal-Zuhr (1060-1131) padre de Avenzoar, llamado por los latinos Aboali que tuvo gran renombre e influencia en la corte de Sevilla. De joven viajó a Córdoba donde desarrollo parte de su labor. Fue un médico eminentemente práctico. En relación con las enfermedades infecciosas destacan sus escritos sobre la poliomeilitis y el mal de Pott, así como su descripción del neumotorax espontáneo que posteriormente fue utilizado como cura de la tisis (Tuberculosis) por provocar el reposo y curación de la ulceras. Murió en Córdoba en 1131 de una nagla (antrax por diabetes). También destaca en esta época el oculista cordobés Muhammad Ibn al-Gafiqí nacido en Gafiq actual Belalcázar al norte de Córdoba que escribió Guía del oculista, describió e indicó el tratamiento de diferentes enfermedades y a él se debe el invento de las gafas.

En la época Almorávide (1086-1145) Avenzoar (Abu Marwan Ibn-Zuhr) (1073-1162). Médico hispanomusulmán nacido en Peñaflor, Sevilla. Perteneciente a la dinastía Banū Zuhr de médicos, andalusíes. Fue maestro de Averroes. En relación a las enfermedades infecciosas escribió un tratado de la lepra y el impétigo. Hizo distinción entre los bubones pestosos y venéreos. Describió reglas de profilaxis contra las enfermedades sexuales. Describió la tisis intestinal, la mediastinitis y la pericarditis como

enfermedad independiente, que el mismo padeció. Describió dentro de los parásitos el arador de la sarna (animalículos que hay que buscar con lente). Fue el primero en establecer los fundamentos científicos de la otitis. Proporcionó una serie de descripciones adecuadas de la meningitis. Murió de Pleuresia purulenta en 1162. Considerado como el mayor de los clínicos andalusíes fue médico del sultán Almoravide Ali ben Yusuf b Tasfin. Entre sus numerosas obras medicas destaca el Libro de la simplificación de la terapéutica y la dieta. Parece ser que el «Teisir» fue escrito por Avenzoar a instancias de su discípulo Averroes como complemento práctico de su «*Colliget*». Colaboraron juntos, maestro y discípulo. Contenía la descripción de enfermedades como la sarna o el absceso de pericardio, descrito por primera vez por él. Averroes le consideraba el mejor médico de la historia después de Galeno. Escribió diversas obras como El libro de las propiedades de los medicamentos, en el que se recogen tradiciones y costumbres populares respecto a forma de cuidar la salud y Libro de las experiencias médicas. El libro del justo medio, El tratado de los alimentos

De la época Almohade (1145-1229) destaca Averroes (Córdoba 1126-1198 Marrakech) Nació en Córdoba el año 1126 en el seno de una familia de ilustres juristas (tanto su abuelo como su padre fueron la máxima autoridad judicial de la ciudad, o sea cadís), gran erudito Era el médico de Abu Yaqub Yusuf, el califa almohade. Fue cadí de Córdoba y Sevilla. Discípulo de Avenzoar escribió el *Colliget*. Libro de las generalidades sobre la medicina. En esta obra, en siete partes, Averroes trata los más diversos temas médicos, abarcando la terapéutica, salud e higiene. Así en el libro sexto sobre conservación de la salud, habla de las grandes epidemias. Indicó la importancia de la profilaxis y el tratamiento precoz de las enfermedades ya que sino pueden hacerse crónicas. Otra obra es Comentarios a Galeno, cuyo manuscrito se conserva en la biblioteca del monasterio de El Escorial. También Ibn al-Baytar. (Málaga 1190-1248). Celebre médico fue uno de los fundadores de la farmacología y la botánica. Estudió en Sevilla. Escribió el libro de las medicinas y productos alimenticios simples donde se estudian 1.400 simples medicinales del reino vegetal, animal y mineral, que describió alfabéticamente lo que facilitó su consulta y de los que trescientos fueron descubiertos por él. Fue un apasionado de las plantas medicinales quizás inspirado en su predecesor Al-gafiqi.

En la medicina Nazarí sobresalió la labor realizada por los médicos con ocasión de la epidemia de la Peste, que se extendió por Europa en

el siglo XIV. La novedad más destacable fueron las medidas profilácticas a adoptar por la población propuestas por tres grandes médicos, Ibn al-Jatib, (1313-1375) Ministro del sultán Nazarí Muhammed V, que escribió El tratado de patología general y especial. Libro de la higiene y El tratado sobre la peste. al-Saquiri (1326). De Segura de la Sierra (Jaén). Escribió un tratado sobre la Peste, del contagio como causa de la difusión y como evitarla, con el título Información exacta sobre la epidemia, del que se conserva un resumen en El Escorial que lleva por título El buen consejo. En otro texto médico: Regalo del que ruega y reposo del que reflexiona, estudia todo lo relativo a la diarrea. También escribió un libro Experiencias o Recopilaciones de Medicamentos, con tratamientos. e Ibn Jatima (1324-1369). Que en la Peste del siglo XIV (1347-49) vivió la epidemia en Almería su ciudad puerto de entrada de la enfermedad. Se adelanta a sus colegas de la Europa cristiana, junto a s Ibn al-Jatib, en la hipótesis de la infección microbiana y en la importancia del aislamiento en las epidemias. En su obra, Consecución del fin propuesto en la aclaración de la enfermedad de la peste supone que las enfermedades infecciosas eran causadas por «cuerpos diminutos» que entran en el cuerpo humano y causan la enfermedad y que se transmitan a través de «organismos minúsculos» que pasan de un cuerpo a otro.

Todos estos médicos Andalusíes fueron el puente científico entre Europa y Oriente. No se limitaron a estudiar a los clásicos. Redactaron sus propios compendios médicos brillando con luz propia y realizando importantes aportaciones a la Medicina de la Edad Media.

En cuanto a las enfermedades producidas por bacterias la lepra es una de las que suelen tratar médicos como Avenzoar que escribió una epístola sobre ella. Averroes que recomienda para su tratamiento el poleo de río y la carne tierna y Abulcasis que hizo una buena descripción de la lepra en relación a la prevención.

Sobre la tuberculosis o tisis, Avenzoar describió la naturaleza de la tuberculosis y describió la tisis intestinal. Para el tratamiento de la tisis nos han quedado las recomendaciones de Abulcasis en su receta de aceite que beben los tísicos con agua de cebada y leche de burra. Abulcasis, en su tratado de polvos medicinales, se refiere a algunos beneficiosos para el esputo de sangre. Según Abulcasis, la infusión azucarada de rosas para la tisis se usaba como «efecto específico». En algunos casos se usaba en instilación intratraqueal para actuar más directamente sobre las úlceras. Se preparaba con pétalos secos de rosas rojas machacados en un mortero de piedra con azúcar blanco y colocadas luego en un vaso de

vidrio. Abulcasis trataba a tisis con un cauterio especial de tres brazos diseñado por él, haciendo cauterizaciones torácicas por debajo de las clavículas. Abulal - Zuhr describió el mal de pott y el neumotorax espontáneo que posteriormente fue utilizado como cura de la tisis por provocar el reposo y curación de la ulceras. Averroes en su repertorio de fármacos de su «colliget» recomienda para los esputos de sangre malvavisco y tierra sigilata y para las escrófulas aguajaque y coriando o culantro, mezclado con harina de avas en cataplasma.

En relación a la peste sin duda hubo epidemias de peste que han sido recogidas en textos como la que describe ibn Idari al hablar de «el hambre y la peste en el al Andalus». Avenzoar, célebre médico de Córdoba que ocupa un distinguido lugar en la historia médica, nos da noticia de una epidemia que padeció aquella ciudad, procedente de la corrupción del aire. Diferencio los bubones pestosos de los venereos En el año de la hégira 595, reinó una constitución pestilencial en la ciudad de Córdoba, en la cual el célebre Averroes médico entonces de dicha ciudad, observó, que morían todos los enfermos que se sangraban antes de purgarse. Averroes escribió un compendio médico los siete libros del «colliget», dentro de los cuales referentes a enfermedades infecciosas hemos de destacar el libro sexto sobre conservación de la salud, en el que habla de las grandes epidemias o pestes. En relación a la peste, los médicos hispanoárabes recomiendan, contra el aire pestilente, la utilidad y excelentes virtudes de los limones en tiempo de contagio. Así Ibn Albeytar, el mejor botánico que hubo hasta su tiempo después de Dioscórides en la medicina arábigo-española, escribió un libro sobre los limones en el cual se celebran las virtudes médicas de éstos y se describen sus jarabes, recomendándolos contra el aire pestilente. Sobre la peste también se escribieron diversos tratados en la medicina hispano-árabe como el de «consejo acerca de como evitar la peste, tratados sobre epidemias e información precisa acerca de la epidemia» de al-Saquri. (1326 - Segura de la Sierra. Jaén). También Ibn Jatima (Almería 1324-1369) le dedica un texto denominado «consecuencia del fin propuesto en la aclaración de la enfermedad de la peste». Otro médico andalusí del siglo XIV, Ibn al-Jatib (Loja 1313-Fez 1374), escribió un tratado llamado de la peste, en donde afirma: la existencia de contagio, es conocida por la experiencia, la investigación, la evidencia de los sentidos e informes fidedignos. Aquel que establece contacto con el afligido coge la enfermedad, mientras que aquel que no está en contacto permanece sano, y cómo la transmisión es afectada a través de prendas, vasijas y pendientes. Ibn al-Jatib escribió «el libro que

satisface al que pregunta sobre la terrible enfermedad de la peste». también en su obra «modo de evitar la peste» nos hablaba de la naturaleza contagiosa de esta enfermedad diciendo «la existencia del contagio en esta peste está absolutamente demostrada por la experiencia, el estudio y el testimonio de los sentidos, aparte de los informes dignos de confianza sobre transmisión directa a través de la ropa, vasos y arretes. Prueba también el contagio el hecho de que se extendiera entre las personas de una casa, por la infección de un puerto de mar sano a través de gente procedente de un territorio infectado. Muy novedoso fue el tratado sobre epidemiología escrito por Ibn al Jatib, a propósito de la peste, en el que incluso se dan las normativas correctas para la profilaxis.

El colera es referido en sus escritos por Averroes. Una enfermedad que podría tratarse de una neumonía la encontramos referida por ibn Idari cuando nos habla de la muerte del califa Abderramán III que indica sobrevino a consecuencia de una corriente de aire frío. Así podemos leer a este autor lo siguiente «en el año 349, el miércoles a once noches pasadas de safar, cae enfermo al-Nasir sobre el mediodía. Sobrevino su enfermedad a consecuencia de una corriente de aire frío. Su grave estado suscita una gran emoción pues se teme perderle, pero gracias a los cuidados de los médicos, se produce una mejoría, de tal modo que los cortesanos se alegran de esta mejoría aparente y piden a Dios su completo restablecimiento. Pero Dios tiene previsto el carácter mortal de esta enfermedad a pesar de los períodos de mejoría y de empeoramiento, al fin decidió llevárselo en el año 350».

Yahya ben Isaac, médico cristiano converso, favorito del Emir Abd Allah y médico de Abderramán III, visir del califa, tiene en su haber el tratamiento de una otitis al califa Abderramán tal como describe ibn Yulyul

También se refiere otra anécdota en relación a Yahya ben Ishaq relacionada con lo que podía ser un caso de enfermedad de transmisión sexual. Así comenta como un campesino llegó a la consulta de Ishaq gritando de dolor. Preguntado por él confesó tener un tumor en uretra que le impedía orinar desde hacía tiempo. Presentando un pene tumefacto. Ishaq ordenó buscar una piedra plana, encima de la cual colocó el pene del paciente, sobre el que descargó fuertemente el puño. El enfermo naturalmente se desmayó por el dolor, en tanto que comenzaba a fluir por el meato gran cantidad de pus y posteriormente la orina retenida. Según la interpretación de Reiske se habría tratado así el primer caso de sífilis descrito en Europa. Avenzoar describió reglas de profilaxis contra las enfermedades sexuales. Abulcasis describe entre los polvos medicinales

beneficiosos para la orina con ardor y sangre. Para la gonococia indicaba el aceite de rosas mezclado con leche de mujer instilado en la uretra. También Abulcasis en su «tratado de polvos tradicionales» recomienda algunos para la orina con ardor y sangre. Averroes para las fistulas de pene y ano recomendaba el acibar y para las infecciones urinarias alcahofas cocidas con vino. En Medina Zahara, ciudad palaciega del siglo IX, se puede ver un ejemplar de bide realizado en bello mármol de Maael, útil para la higiene de los genitales.

Arib Ibn Said (918-980) médico que estuvo al servicio de los califas Abderramán III y al-hakam II, que pudo vivir entre los años 918 al 990, hizo también aportaciones importantes en el campo de las enfermedades infecciosas casi todas ellas contenidas en su libro «de la generación del feto, el tratamiento de las mujeres embarazadas y de los recién nacidos» escrito en el año 965 del reinado de al-hakam II y en el que describe las enfermedades de los niños en sus diferentes períodos que él las clasifica así. En el primer período de recién nacido señala como enfermedades más frecuentes entre otras las aftas (rojas, blancas, negras), la tos, el flujo de los oídos (otitis), y las pústulas de cráneo y cara. En el segundo período de la vida del niño desde los cuarenta días de vida hasta la dentición, señala las fiebres, gingivitis, trastornos digestivos (diarreas) y las convulsiones (tetánicas, meningíticas). En el tercer período de la vida de los seis u ocho a seis o siete años, reconoce las amigdalitis, anginas, difteria, abscesos retrofaríngeos. El impétigo, los forúnculos y abscesos cutáneos. y parasitosis infantiles describiendo las lombrices largas y pequeñas. En el cuarto período prepuberal o escolar destacarían las fiebres, la viruela y el sarampión. En el quinto período de la pubertad destacaría la descripción del acné. En todos ellos indica consejos higiénicos y terapéuticos. La lactancia materna se prolongaba hasta los dos años, con lo cual se evitaban así enfermedades infecciosas que pudieran tener a los alimentos como vehículo de transmisión. La pericarditis y el impétigo fueron descritas por Avenzoar.

Abulcasis describe entre otros los polvos medicinales beneficiosos para las diarreas y disenterías. Para la disentería recomienda Abulcasis el aceite de rosas en enema. Describe un medicamento en polvo beneficioso para la diarrea. Averroes para la diarrea recomendaba tierra sigilata.

Al-Gafiqi célebre oftalmólogo nacido en Gafiq actual Belalcázar al norte de Córdoba describió e indicó el tratamiento de diferentes enfermedades contagiosas de los ojos como el tracoma, también describe enfermedades de los párpados como los forúnculos.

Maimonides previene de las intoxicaciones alimentarias por anaerobios, prohibiendo absolutamente consumir carnes descompuestas y alimentos que expidan olor putrefacto pues dice «toda comida excesivamente maloliente o agria es un veneno para el organismo».

Abulcasis para otras enfermedades bacterianas como la erisipela, recomienda el aceite de rosas solo o con clara de huevo. Averroes recomienda culantro en cataplasmas con harina de cebada.

En relación al tratamiento de las infecciones de boca y garganta. Averroes para las úlceras bucales recomienda el ciprés, para la gingivitis la sandáraca y para la amigdalitis el estiércol de perro.

Para las heridas infectadas Averroes recomienda el añilo indigo. Abulcasis trataba las heridas con cataplasma de vino mezclado con lino.

Arib ibn Said escribe también sobre el tratamiento de granos o pústulas, úlceras y abscesos.

En esta época se describen infecciones ocasionadas por hongos dermatofitos como las tiñas de piel o cuero cabelludo, o bien por hongos levaduriformes como el muguet. Denominado por los árabes alhorre, palabra derivada de al-horr que significa inflamación, y que se creía era la causa que al estar en el estómago de los niños, produciría en la boca una especie de costra de leche o muguet.

Las enfermedades Parasitarias como el paludismo también son referidas, al igual que se habla de los diferentes tipos de fiebres. Avenzoar en su libro, «el teisir» escribió sobre el paludismo. «en las proximidades de los pantanos se dan unas calenturas especiales que no curan mientras el enfermo no se traslada a un terreno seco en el que no haya agua estancada».

En relación a las fiebres son referidas por médicos como Averroes en su «tratado sobre las fiebres pútridas», «resumen del libro de las fiebres de Galeno» y «cuestiones sobre los accesos de fiebre».

También al-Gafiqi el farmacólogo, hijo del famoso oftalmólogo, escribió el «libro de las fiebres y los tumores». En un libro del médico Isaac se leen párrafos como este «en la fiebre hay que considerar que es; cual es; cómo es; por qué es; de dónde nace; cómo se cría; pues demandar sólo si hay fiebre es una gran sandez». Esta última frase indica el conocimiento de que la fiebre en sí no era una enfermedad sino una manifestación. Maimonides escribió el libro «aforismos» en el que trata sobre las fiebres en su capítulo diez. Averroes en relación al tratamiento de las fiebres en su tratado «colliget» cita diferentes preparados para los tipos de fiebres. Así para fiebre colérica recomienda ciruela o cizaña calcinada, para las

fiebres por indigestiones cuscuta y para las fiebres de verano oximiel en jarabe elaborado con raíz de apio, hinojo, endivias y regaliz. Por su parte Abulcasis para el «estremecimiento febril» recetaba aceite de mostaza.

También se conocen descripciones de parásitos como las lombrices (oxiuros y ascaris) y los piojos o la sarna. Avenzoar describió dentro de los parásitos el arador de la sarna (animalículos que hay que buscar con lente). Para el tratamiento de la sarna Averroes recomienda el azufre y el eléboro negro. Abulcasis en un tratado sobre los aceites recomienda para su tratamiento por vía tópica el aceite de huevo y el aceite de laurel. En relación a las enfermedades parasitarias aparte de las referencias al paludismo o la sarna tendríamos las referencias a las lombrices pequeñas o grandes como indica Arib ibn Said. Abulcasis también en su tratado de polvos medicinales se ocupa de ellos. En relación al tratamiento de las lombrices, Averroes recomienda el abrótnano, el ajenuz, neguilla o perifollo, altramuces, raíz de costa, mirra (en los niños) y poleo de río. Arib ibn Said indica que entre los medicamentos que matan las lombrices pequeñas y grandes dentro del vientre están los amargos pues las lombrices en tanto que están vivas se aglomeran en el intestino y cuando mueren se expulsan por las heces. Abulcasis entre sus aceites recomienda el de coloquintida, el de oliva cocido con vino, el de almendras amargas y el de laurel. Este mismo autor en su tratado de los polvos medicinales recomienda diferentes medicamentos para estos diferentes tipos de parásitos. Al Gafiqi describe parásitos de los ojos como los piojos de los párpados y oxiuros.

También se hacen descripciones de enfermedades ocasionadas por virus como pueden ser la viruela, el sarampión, el tracoma, la coriza, la poliometritis o la rabia. De entre las enfermedades ocasionadas por virus es sin duda la viruela, enfermedad desconocida por griegos y romanos y que se introdujo en Europa con la invasión de España por los árabes, de la que tenemos en la medicina árabe excelentes descripciones. Averroes describe la viruela hablando de la inmunidad que confiere el primer ataque (la viruela solo se padece una vez) y señala la diferencia entre los cuadros clínicos de la viruela en niños y adultos. Destaca la aportación del médico Arib ibn Said en su libro de «la generación del feto...» en el que hace una descripción clínica de la enfermedad distinguiendo cuatro tipos de viruelas según color y forma de las pústulas y lo que tardan en pasar las fases de: pápula, vesícula y pústula. El primer tipo de viruela sería de curso breve y benigno (varicela) y en los tipos 2,3 y 4 se encuadrarían formas más graves de viruela (con vesículas de color grasiento,

verdes o violetas, duras y de forma verrucosas) o bien formas benignas como el (alastrin). De este tipo de enfermedad denominado viruela en aquella época debió ser de lo que curó el príncipe abu-I-walid Hisham hijo del califa al Hakan, tal como es referido por los historiadores de la época, después de 43 días de aislamiento en su alcoba del alcázar de Córdoba. En relación a las enfermedades víricas Arid ibn Said recomienda una receta de una untura maravillosa que hace desaparecer las huellas de la viruela. En relación a la viruela y el sarampión que tienen numerosos síntomas no se puede prescindir de la observación y de su examen. Destacan los escritos sobre la poliomeilitis de Abulal-Zuhr (Abuali) que viajó a Córdoba donde desarrollo parte de su labor y fue un médico eminentemente práctico. La pericarditis enfermedad que suele responder a infecciones virales, de mayor o menor importancia, generalmente producidas por echovirus o virus coxsackie la describio Avenzoar.

Maimonides trata de la mordedura de perros con rabia al hombre insistiendo en el largo período de incubación de algunos casos de rabia humana que pueden confundir al enfermo y al médico. Averroes para la mordedura de perros rabiosos recomienda la quina.

En conclusión vemos pues como los Medicos hispano andalusies nos han legado numerosos textos sobre las enfermedades que hoy sabemos que están ocasionadas por microbios. De lo que podemos deducir la existencia de los microbios que en aquellos años ocasionarían dichas enfermedades, como: Clostridium tetani, Clostridium perfringens, Clostridium botulinum, Estafilococo aureus Vibrio colerae, Yersinia pestis, Neiseria meningitidis, Salmonellas, Shigelas, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus, Enterobacterias, E.coli, Bordetella pertusis, Haemophius influenzae, Neiseria gonorrae, Treponema palidum, Chamidia tracomatis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Corynebacterium difteriae, Rickettsia prowaceki, Hongos dermatofitos, Candida albicans, Virus de la viruela, virus del sarampión, Virus Echo, Virus Coxaquie, virus de la rabia, virus de la poliomeilitis, Plasmodium, Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Sarcoptes scabiei y Pthirus pubis entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

AGUIRRE DE CARCER, L F. Ibn Wafid, Abd al-Rahman b. Muhammad. *Libro de los medicamentos simples*. CSIC Agencia Española de Cooperación Internacional, Madrid. 1995.

- AL GAFIQI. *Kitab al-murshid fi-l-kuhl*. (Guía del Oculista). Edit. Inst. for the History of Arabic Science at the Johann Wolfgang Goethe Univ., Frankfurt. 1996
- ÁLVAREZ MILLAN C, Abu L-Ala Al-Iyadi Zuhr b.'Abd al-Malik. *Libro de las experiencias médicas*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid. 1994.
- ÁLVAREZ DE MORALES, C. *La medicina en al-Andalus*. Granada; Sevilla: El Legado Andalusi; Junta de Andalucía, Consejería de Cultura. 1999.
- ANTUÑA, M.: Abenjátima de Almería y su tratado de la peste. *Religión y Cultura*, I, 1928.69-90.
- ARVIDE CAMBRA, L M. Un ejemplo de medicina práctica en al-Andalus: el Kitab Muyarrabat al-Jawass de Abu-l-'Ala' Zuhr. *Dynamis*, 1987-1988, 7-8, pp. 295-346.
- ARVIDE CAMBRA, L M. «Un tratado de polvos medicinales de al-Zaharawi», Univ. Almería, 1994.
- BOUTAMMINA N. Les Fondateurs de la Pharmacologie AL-Ghafiki .Ibn Al Baytar. Edit BoD. Paris. 2014.
- CANO ÁVILA, P. Ibn Abdun. *Enciclopedia de al-Andalus. Diccionario de Autores y Obras Andalusies*. Ed. Fundación el Legado Andalusi. 2002. Vol. I. Págs. 334-336.
- CASAL M. CASAL M T. Las enfermedades Infecciosas en la Córdoba Hispano Mulsumana. Colegio oficial de Medicos. Córdoba 2000.
- CASAL M T, CASAL M. Chemotherapy of the Infectious diseases in the Córdoba of al-Andalus. Monduzzi Edit. Bologna 2000.
- CASAL M T, CASAL M. The Córdoba Califate and Infectious diseases. *Ann Ig*. 2002: 14; 15-22.
- CASAL M T, CASAL M. Maimonides and the Chemotherapy of Infectious Diseases. *Spanish Rev. Chemother*. 2004. 17, 289-294.
- CASAL M T. CASAL M. Ocho siglos de la muerte de un gran medico «Maimonides el español» *Rev. Enfer Inf Mic. Clin*, 2004;22(10):660-2.
- CASAL M T, CASAL M. Tratamiento de las enfermedades infecciosas en el al Andalus. *Rev. Esp. Quimioterapia*. 2004. 17. 350-356.
- CASTELLS, M., "La medicina en al-Ándalus". El legado científico andalusi, Madrid, 1992, 127-144.
- COLIN G. Avenzoar, sa vie et ses oeuvres. Leroux Edit. Paris. 1911.
- DOGNEE, E. «La Higiene de Abulcasis», Pub. Acad. Córdoba, 1925.
- FRANCO SANCHEZ, F. Evolución de la medicina en al-Andalus. *Revue d'Etudes andalouses*, 1994, 12;5-35.
- GIRON IRUESTE. Los medicos mozarabes y el proceso de constitución de la medicina árabe en al-andalus. Siglos VIII-X. Asclepio. *Revista de Historia y Medicina*. 1978,30:209-222.
- GIRON IRUSTE F. Medicina y ciencia en al-andalus. *Dynamis*. 2001, 21,23-25.
- GOZALO MAESO, D. Un jaenés ilustre, ministro de dos Califas Hasday IbnSaprut. *Boletin del Instituto de Estudios Giennenses*. Nº. 8, 1956, págs. 65-95.
- IBN AL-JATIB. Biblioteca de al-Andalus, Enciclopedia de cultura andalusi. vol. 3, pp. 660-697, Almería. 2004.
- IBN RUMAN. Risala fi l-Adwiya al-Shayyariya (Tratado sobre los medicamentos vegetales). Biblioteca de al-Andalus. Enciclopedia de la cultura andalusi.

- Volumen 4. De Ibn al-Labbana a Ibn al-Ruyuli, J Lirola Delgado (ed.) Almería, 2006.
- IBN YULYUL. Libro de la explicación de los nombres de los medicamentos simples tomados del libro de Dioscórides. Edit Garijo I .Area de Estudios Árabes, Facultad de F^a y Letras Universidad Córdoba. 1992.
- JAHIER H. et Noureddine A. «Le libre de la generation du foetus et le traitement des femmes enceintes et des nouveaunes», Fac. Med. et pharmacie d'Alger, 1956.
- REISKE J.J. FABER JE. Opuscula Medica. Edt Gruner. 1776
- RENAUD, H. Un medecin du royaume de Grenade: Muhammad al-Saqui.Hesperis. 1946. Larose. Paris.
- SANCHEZ GRANGEL L y GRACIA GUILLEN D. El ejercicio medico de judios y conversos en España. Real Academia Nacional de Medicina. Instituto de España. Madrid. 2003.
- SIMON I. Hasdai ibn Shaprout, Medecin et diplomate juif du X siecle promoteur des sciences et des lettres hebraiques en Espagne au moyen-aye .Archivo Iberoamericano de Historia de la Medicina y Antropología Medica. 1956; VIII:353.359.
- VERNET GINES, J. Averroes Médico. *Ciencias*, 1950, 15 (1), pp. 193-199.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por las excelentes comunicaciones que hoy hemos recibido. Por lo que les expreso ante todo mi felicitación. Para Snow hay 2 grandes culturas, la Ciencia y el Humanismo, y ambas se han desarrollado con excelente maestría

Cuando el Prof. González de Posada requería luz para abordar la definición del Tiempo, recordaba aquel poema de Juan Ramón Jiménez referido a su «*pueblo, una blanca maravilla / la luz con el tiempo dentro/ cada casa era un palacio y Catedral cada templo*». En este templo del saber hoy se ha convertido en Catedral y cátedra de Ciencia y Humanismo.

El mundo andalusí y sus escuelas de Traductores recibía los conocimientos filosóficos y médicos del oriente y las obras de Galeno, Dioscórides, Avicena. Según Ibn Hazan en «*el collar de la paloma*» es como «*el sol que brilla en el cielo del saber / mi Oriente es mi Occidente*». El pasado no pasa (Faulkner) solo es una parte o dimensión del presente». Llega la filosofía de Aristoteles y su *Ética a Nicomaco*. El hombre es materia y espíritu y surge la conciencia moral de sus actos a través de la *Ética*. Hipócrates expresa estos principios en el *juramento hipocrático*, pues no hay ciencia sin conciencia. El jeque Rais Ali Ibn Sina, que conocemos por

Avicena, expresa sus conocimientos médicos en los V tomos de su Canon, así como *La filosofía oriental* como testamento impreciso para formularse cuestiones que trata de resolver. Sufre persecución y deambula por Bujara, Samarcanda, Isfahan, muere el 428 de la Hegira, el 1037. Averroes nace en Córdoba 1126 dictaba lecciones de sabiduría a través de la doctrina de Aristoteles, con muchas obras como «*Kitad al maqal*» sobre la armonía entre Religión y Filosofía, y el «*Kital al Tibb*» sobre generalidades de la medicina. También expresa como la legitimidad del poder se basa en la *honestidad, sabiduría y prudencia*. Con estos presupuestos es expulsado por la intolerancia fundamentalista, y muere en Marrakech 1198. Maimonides judío, en 1131 con su obra «*de regimene sanitatis*» indica la importancia del agua limpia para evitar diarreas, la higiene para evitar intoxicaciones alimentarias. Antes de ir hacia sus enfermos emite su Oración «*Señor que sea modesto en todo menos en el amor a la ciencia*». Y aconseja ama a la inteligencia como a un padre y como a una hermana a la sabiduría. Se afirma «*Galeno cura solo el cuerpo, Maimonides el cuerpo y el espíritu, cura también la ignorancia con su sabiduría*». También sufrió el exilio y muere en Palestina.

Reitero mi felicitación por su excelente comunicación, pues siempre es bueno saber de donde venimos por el arte de la memoria, así mejor comprender y admirar el esfuerzo de quienes nos precedieron, su implicación en la Ética que tanto destacaron para mejor comprender el espíritu humano y actuar con ciencia y conciencia. Muchas gracias

Prof. Guillermo Suárez

Me levanto para felicitarle por su magnífica exposición, con una parte «andalusí», otra microbióloga muy original porque es Microbiología con vista hacia atrás porque los gérmenes existían puesto que existían enfermedades microbianas cuya causa se ignoraba.

Con respecto a la historia «andalusí» desearía que me informara el estado de Medina Azahara de la que tuve conocimiento a través del insigne Profesor D. Rafael Castejón y Martínez de Arizala, Ilustre Catedrático de Patología Infecciosa y gran Arabista, hombre de gran cultura. Le escuché una conferencia en León cuando era muy joven y años más tarde, en una visita a Córdoba me la enseñó su hijo A. Castejón Calderón.

¿En qué estado se encuentra actualmente esta pequeña ciudad Árabe?
Enhorabuena por su brillante exposición.

Prof. García-Sancho

En primer lugar quiero felicitar al Prof. Casal por su interesante y completa exposición sobre la medicina hispano andalusí. Como cirujano, quiero aportar algunos datos sobre uno de los profesionales de la cirugía citados por Vd. Me refiero a Abulcasis, sin duda uno de los más importantes cirujanos del siglo X-XI, considerado como el paradigma de la cirugía árabe, que influyó notablemente en el desarrollo de la cirugía y escribió una importante obra, *El Tasrif*, en 30 volúmenes, muchos de ellos dedicados al estudio de los medicamentos, y el último, el tomo XXX se dedica íntegramente a la cirugía, y a él debe su popularidad. Describe el cauterio de hierro, que prefiere al de otros metales, y aporta numerosas ilustraciones con cauterios de distintas formas y tamaños, así como su uso en el tratamiento de numerosas enfermedades y en el tratamiento de las heridas para detener la hemorragia. El texto aporta además variados tipos de incisiones, punciones y técnicas para tratar una larga serie de enfermedades (abscesos, tumores, fístulas, hernias, etc.), de muy diversa localización. Se ocupa también en este volumen de la asistencia al parto, de la práctica de la flebotomía y las sangrías y aporta una completa revisión de las fracturas y luxaciones. Diseñó numerosos instrumentos y describió muchísimas técnicas quirúrgicas, con sabios consejos para resolver los problemas presentados durante su ejecución, contribuyendo de esta forma al progreso de la cirugía. Reitero mi felicitación por su brillante exposición.

PALABRAS FINALES DEL SR. VICEPRESIDENTE

Poco puedo yo decir. En primer lugar sumarme a las felicitaciones que han hecho los que han intervenido, ha sido una Sesión distinta en los temas pero la verdad muy interesantes. El Prof. Casal nos ha hecho recordar lo que era la medicina de los árabes, una medicina empírica, una medicina basada en la experiencia en la época premicrobiana porque microbio quiere decir diminuto, un ente vivo, microscópico y todavía no se conocía entonces el microscopio. Ha sido muy interesante, yo creo que desde el punto de vista histórico y también desde el punto de vista del mensaje que nos mandó la medicina hispano-andalusí, Andalucía, hoy por hoy aunque ahora quieran todavía volver a ocuparla los países árabes.

Respecto al Prof. González de Posada, nos deja siempre con una satisfacción tremenda porque es un hombre que aparte de ingeniero, físico, filósofo, tiene una forma de expresarse extraordinaria, yo de todas maneras quería haberle dicho que el tiempo es muy difícil de definir porque hay muchas clases de tiempo, del tiempo físico nos habló de él el Prof. Alberto Galindo, es hasta difícil de medir, nos decía que en la edad media había una diferencia anual de segundos y ahora hablaba de trillones que a mí como le dije en aquél momento me pierdo en lo que es un trillón que es lo que con los relojes atómicos de Cesio pueden medir hoy.

Pero es que también hay un tiempo «tempo interior» como ha dicho el Prof. Antonio Campos, un tiempo natural que es el que rige el ritmo circadiano, el que rige y yo como le dije al Prof. Galindo arrimo el ascua a mi sardina, la semana biológica del ciclo menstrual, las 40 semanas del embarazo, etc.

Luego hay otro tiempo del que nos ha hablado el Prof. González de Posada que es el tiempo psicológico subjetivo. Es un tiempo que es muy difícil de entender porque tiene a mi manera de ver mucho de subjetivo y por lo tanto de afectivo personal. Aquí se ha hablado del alma y yo cuando hablo del alma siempre recuerdo una frase que me quedó grabada del Prof. Seoane: «el alma es lo único que no es química», es frase tuya Carlos, yo la he utilizado en muchas ocasiones y ha sido muy aplaudida. Siempre digo que es una frase tuya. Pues ahora me pasa lo mismo con el tiempo psicológico, que se mide como decía Platón en la eternidad, que difícil es medir ese tiempo, que difícil es estimarlo, yo desde mi punto de vista organicista me he visto en la obligación ahora de decir estas palabras que por supuesto que creo que a lo mejor no son congruentes pero algo tenía que decir. Muchísimas gracias a todos y se levanta la Sesión

SESIÓN NECROLÓGICA

**EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL**

DÍA 10 DE MARZO DE 2015

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

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. DIEGO GRACIA GUILLÉN

Académico de Número

INTERVENCIONES

- Prof. Manuel Díaz-Rubio García
- Prof. Miguel Lucas Tomás
- Prof. Luis García-Sancho Martín
- Prof. Juan Jiménez Colado
- Prof. Enrique Casado de Frías

NECROLÓGICA DE DON LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

Por el Excmo. Sr. D. DIEGO GRACIA

Excmo. Sr. Presidente
Hijos y familiares de don Luis Sánchez Granjel
Señores Académicos
Señoras y señores:

Todo tiene su momento, y cada cosa
su tiempo bajo el cielo;
su tiempo el nacer,
y su tiempo el morir;
su tiempo el plantar,
y su tiempo el arrancar lo plantado [...]
Su tiempo el llorar,
y su tiempo el reir.

Así se veía las cosas Cohélet, un digno discípulo del sabio Salomón a la altura del siglo III a.C., según nos cuenta el libro del *Eclesiastés*. El término griego que los LXX utilizaron para tiempo es *kairós*, generalmente traducido por *tempus*, pero también por *opportunitas* (*eukhairía*). Y es que el tiempo al que se refiere Cohélet no es el astronómico, tampoco el cronológico, el psicológico o el social, sino otro distinto que encierra la expresión castellana «tiempo oportuno». Cabe preguntarse si tiene sentido hablar de un tiempo oportuno para morir. Parece que la muerte siempre llega a destiempo. Y en algún sentido así es. Pero no en aquel en que lo toma el autor veterotestamentario. Una muerte inoportuna, de las que llegan a destiempo, es aquella que siega el proyecto vital de una persona antes de que éste haya podido verse realizado. La muerte inoportuna, prematura, es siempre una tragedia. La madre que fallece antes de ver criados a sus hijos, o el intelectual que no tiene tiempo para acabar su obra, son ejemplos paradigmáticos de muertes

prematuras. La vida biológica ha truncado en ellos su proyecto de vida biográfica. En eso consiste la tragedia. Cuando, por el contrario, la vida biológica permite al ser humano llevar a cabo su proyecto biográfico, vital, entonces no cabe hablar de muerte prematura, ni de tragedia. Será, sin duda, un suceso doloroso, porque, como dice la copla andaluza, «Algo se muere en el alma, cuando un amigo se va, / Y va dejando una huella que no se puede borrar»; sí, es un suceso luctuoso, triste, muy triste, pero no trágico.

Y es que hay varias vidas. Ortega distinguió las dos que ya citadas, la vida biológica y la vida biográfica, pero hay más. Está la vida eterna de las religiones. Y está esa que Jorge Manrique llamó «la otra vida más larga. / de la fama gloriosa / que acá dejáis». Esta última vida, la de la fama, se consigue cuando la persona ha logrado crear, construir o producir algo importante que a su muerte queda como legado para las generaciones futuras. Las personas, por más que fallezcan físicamente, viven o perviven en sus obras, en las buenas y en las malas. Ellas constituyen su herencia. Uno no es sólo lo que es sino también y sobre todo lo que hace. Eso que una vez hecho cobra vida propia, distinta de la de su autor y queda como depósito o herencia para la sociedad, para todos los demás seres humanos. Esta es la enorme trascendencia de todo acto humano, por elemental que sea o por simple que parezca. Todo acto objetiva valores, y estos, una vez objetivados, es decir, una vez emancipados de su autor, pasan a formar parte de ese depósito que Hegel llamó el «espíritu objetivo». Eso es lo que con nuestras vidas aportamos a la historia de la humanidad, bueno o malo. Pintando el cuadro de las Meninas, Velázquez aportó al depósito de la cultura un poco del valor belleza, de igual modo que los actos de corrupción objetivan ésta, hasta el punto de que cabe hablar de sociedades o de culturas corruptas. Todo se objetiva, lo bueno y lo malo. De ahí, repito, la enorme trascendencia de todos y cada uno de los actos humanos.

Me han venido a la mente todas estas reflexiones pensando en la vida y la obra de nuestro compañero académico recientemente fallecido, don Luis Sánchez Granjel. Él ha sido una persona afortunada en muchos sentidos. Ha tenido, en primer lugar, una vida larga, y en segundo, una vida muy productiva, en la que ha podido llevar a cabo su vocación, haciendo aquello no ya sólo que debía hacer sino que tenía que hacer. Ortega nos enseñó que cuando alguien consigue esto último, cuando logra hacer en la vida aquello para lo que se sentía dotado y vocacionalmente inclinado, lo que tenía que hacer, entonces nos encontramos ante una vida plena,

lograda, algo que siempre resulta admirable. Pues bien, Luis Sánchez Granjel ha sido una de estas personas.

Ha gozado, en primer lugar, de una larga vida biológica. Nacido en 1920 y fallecido en 2014, ha superado con mucho la esperanza media de vida al nacimiento de los hombres de su generación. Y el hecho de haber podido vivir todos esos años con excelente salud física y mental, es un regalo de la naturaleza que nadie valora en sus justas dimensiones hasta que lo pierde.

Pero con esa larga e hígida vida biológica, los seres humanos podemos hacer muchas cosas, llevar a cabo distintos proyectos vitales, y por tanto construir muy diversas vidas biográficas. Hay vidas logradas y vidas malogradas en el orden biológico, pero aún hay más, muchas más, en el biográfico. Son vidas fracasadas. Pues bien, Luis Sánchez Granjel ha sido un ejemplo de vida plena, porque se propuso unos objetivos biográficos y fue capaz de llevarlos a término. Eso nunca es fruto de la casualidad. Exige siempre tesón, trabajo continuo, régimen de vida austero y morigerado, así como seriedad, o si se prefiere, sentido de la responsabilidad. Sólo alcanza este objetivo quien se toma la vida con toda seriedad, con la enorme seriedad que el hecho de vivir humanamente exige y merece. Quien así piensa y actúa, no se conforma nunca con menos que con lo que Eugenio d'Ors llamó «la obra bien hecha». En su conferencia *Aprendizaje y heroísmo*, d'Ors ponía en guardia frente a lo que en su tiempo veía como un peligro y hoy es ya aterradora realidad, la pedagogía blandengue y romántica de lo espontáneo y del mínimo esfuerzo. La tesis de Eugenio d'Ors es que la pedagogía romántica «ha impuesto, en la enseñanza, la superstición de lo espontáneo, la repugnancia a los 'medios fatigosos' de aprender.» Frente a esta pedagogía de lo espontáneo, lo que d'Ors propugnaba era la pedagogía del esfuerzo y del rigor, «la exaltación del esfuerzo, de la tensión en cada hora, en cada minuto, el espíritu de veracidad, de gula intelectual, característicos del humanismo.» Esto es lo que todos cuantos estuvimos cerca de Luis Sánchez Granjel aprendimos de él. Con su ejemplo diario, él parecía estarnos diciendo esto que d'Ors plasma en unas cuantas frases: «Muchos escollos, muchos peligros, ¡oh mi querido Estudiante!, encontrará tu navegación. Este de la tentación de facilidad, es el peor, porque es una sirena. Este es el peor, porque saca sus víctimas de entre los espíritus mejores.» Luis Sánchez Granjel fue uno de los espíritus mejores, precisamente porque supo vencer esa tentación. Eso es lo que expresa el término griego «aristocracia». Aristócrata es quien no se contenta con algo distinto de lo óptimo. Eugenio d'Ors lo describió así: «Cualquier profesión es una

aristocracia. Tú, amigo aprendiz, cuando alcances la maestría en tu oficio, te convertirás con eso en un aristócrata. Más aristócrata que el señor ministro de Fomento, pongo por caso. Porque el señor ministro de Fomento no ha tenido, para el trabajo que hoy se le encomienda, ninguna técnica preparación: es en él un recién llegado, un advenedizo. En tanto que tú sólo pasarás a maestro mucho más tarde, y previa una colaboración del Tiempo con la Heroicidad. Y el fruto de la unión del Tiempo con la Heroicidad, se llama Nobleza».

Así vivió y trabajó Luis Sánchez Granjel. Bien lo sabemos en esta Real Academia, de la que formó parte durante los doce últimos años de su vida. Tuve el honor de contestar a su discurso de ingreso en nombre de la Institución. Entonces recordé cómo Luis Sánchez Granjel entró en la historia de la medicina de la mano de su maestro Laín Entralgo. Él mismo lo contó al inicio de su discurso. Y Laín también había dejado constancia escrita de ello en numerosas ocasiones. En uno de los libros que escribió al final de su vida y que él denominaba testamentarios, *Hacia la recta final: Revisión de una vida intelectual*, publicado el año 1990, escribía Laín: «Granjel, incipiente psiquiatra en Salamanca, se me acercó para que le orientara en la confección de su tesis doctoral, que versó sobre la religión en la obra de Jung. Afianzada así su dedicación a la historia de la Medicina, la decisiva intervención de Antonio Tovar, entonces rector de la universidad salmanticense, dio lugar a la creación de una cátedra de Historia de la Medicina — la primera en España, tras la de Madrid—, en aquella multiseccular universidad. Brillantemente la ganó Granjel, y durante treinta años ha ejercido con gran dignidad la docencia en las aulas salmantinas. Recién acabados los ejercicios de la oposición, le dije: ‘Luis, ¿por qué no dedica preferentemente su atención de investigador a la historia de la medicina española? A pesar de la obra de Morejón, Chinchilla y Comenge, casi todo está por hacer en este campo.’ Siguió animosamente mi consejo, y dirigiendo tesis doctorales y elaborando trabajos propios ha conseguido que en el conocimiento histórico de nuestra medicina haya un ‘antes’ y un ‘después’: antes de Luis Sánchez Granjel y después de él. A lo cual debe añadirse su valiosa y minuciosa contribución al conocimiento de los novelistas y la novelística española del siglo xx.»

En el conocimiento histórico de nuestra medicina, de la medicina española ha habido, según Laín, un «antes» y un «después» de Luis Sánchez Granjel. Veamos qué puede significar esto, si no se trata, como pienso que no lo es, de una mera figura retórica. ¿Cuál ha sido la función clásica, tradicional, de la historia, y más en concreto de la historia de la medicina?

Por extraño que hoy pueda parecernos, la función de la historia no ha sido, hasta fecha muy reciente, reconstruir del modo más exacto y fidedigno posible el pasado. Esa es una concepción muy moderna, que tiene escasamente dos siglos de vigencia. La función del cronista y del historiador tradicionales ha consistido en cantar las obras y hazañas de los personajes importantes. La tesis clásica era que todo gran personaje necesitaba de un vate que inmortalizara sus gestas. No se trataba tanto de contar al detalle lo sucedido, cuanto de exaltar las virtudes excelsas del protagonista, unas veces, y hacer pasar por excelsas las que no lo eran tanto, otras. La función ha sido siempre panegírica, retórica, moralizadora, hagiográfica, hiperbólica y para eso valía todo, incluidos el invento o la mentira, a veces, incluso, la calumnia. Historia y leyenda se identificaban. ¿Qué son los poemas homéricos, historias, leyendas? La pregunta, simplemente, carece de sentido. Son ambas cosas a la vez y ninguna de ellas en puridad. Y lo que se dice de la *Iliada* o la *Odisea*, vale exactamente igual para el poema del *Mío Cid*, para la *Chanson de Roldán*, para las *Fioretti* de San Francisco, o para el *Flos sanctorum* de Jacobo de Vorágine.

Todo héroe tiene su vate, todo santo su hagiógrafo, todo rey su cronista. Escribió don Gregorio Marañón que al historiar la vida de un gran personaje político, uno encuentra inmediatamente dos tipos de fuentes, opuestas entre sí, las de los partidarios y las de los detractores. Los cronistas de corte se han encargado tradicionalmente del primero de esos menesteres, en tanto que los partidarios del pretendiente rival, si es que lo había, tomaban a su cargo la tarea contraria. El caso de Enrique IV es buena prueba de ello.

Viene todo esto a cuento del papel que tradicionalmente ha venido desempeñando la historia de la medicina. Faltaríamos a la verdad si no reconociéramos que en buena medida, en casi toda, su papel ha sido también panegírico, moralizador y hagiográfico. ¿De qué o de quién? De las hazañas de ese héroe que es el médico y de las virtudes del cuerpo profesional de la medicina. Historia y leyenda se han mezclado de nuevo hasta hacer del médico un personaje admirable, paradigmático, heroico, mítico. El mito por antonomasia de la medicina occidental ha sido y es Hipócrates de Cos, personaje en el que tan difícil resulta hoy discernir, a pesar de todos los esfuerzos por conseguirlo, lo que hubo de realidad y lo que fue pura leyenda. No importa, todo está justificado, porque la función del cronista o del historiador no es contar las cosas tal como sucedieron sino transmitir una idea-fuerza, que en este caso es la excelencia de la profesión médica.

Las cosas comenzaron a cambiar en la época de la Ilustración, en el siglo XVIII. Entonces es cuando se descubre la historia como tal y se intenta convertirla en disciplina estricta y rigurosa. Su objetivo ha de ser la fijación de los hechos pasados, deslindando los datos objetivos de todas aquellas otras cosas que no son hechos estrictos sino invenciones. Si hasta entonces la historia había venido confundiéndose con la leyenda, ahora sucede exactamente lo contrario, que la historia se convierte en la antítesis de la leyenda. Leyenda es lo contrario de la historia, e historia lo que no es leyenda. El pensador ilustrado considera necesario llevar a cabo esta enorme tarea, que siguiendo a Rudolf Bultmann cabe denominar *Entmythologisierung*, desmitologización.

Esto exigía poner a punto un método riguroso de identificación y análisis de hechos históricos. Este método es el que adquirirá forma canónica en el siglo XIX, el llamado «método histórico-crítico». Está ya perfectamente constituido en autores como Droysen, en cuya *Historik* aparecen ya sus tres pasos preceptivos o canónicos, la Heurística, la Crítica y la Hermenéutica. La Heurística es la ciencia de las fuentes históricas, es decir, de la búsqueda, hallazgo, catalogación y manejo de los documentos en que debemos basar nuestras afirmaciones. Es el primer paso, porque inmediatamente se requiere una segunda operación, que es la del análisis crítico de esos documentos. No todo lo que ellos dicen puede aceptarse sin más. Hay que someterlos a un proceso de depuración, tanto externo (datación de la fuente, elaboración de los estemas, elección de la fuente más fidedigna) como interno (búsqueda de la *lectio brevior*, identificación de los distintos niveles redaccionales, etc.). Sólo tras este segundo paso podremos saber qué datos cabe considerar fidedignos y han de ser tenidos en cuenta en el ulterior proceso de interpretación de los hechos. Esta, la interpretación, es el tercer y último paso del método histórico-crítico, el propio de la ciencia llamada Hermenéutica. Sólo utilizando estas herramientas de modo riguroso y constante, resulta posible diferenciar con toda precisión lo que es historia de lo que es leyenda.

He expuesto lo que todo historiador sabe desde sus años de Facultad, porque permite entender algo de la máxima importancia, que la Historia es una disciplina muy reciente, nueva, y que la Humanidad sólo ha tenido sensibilidad para este tipo de saber en los últimos tiempos. El concepto de «hecho científico» es moderno. Surgió primero en el ámbito de las ciencias naturales, las que los alemanes dieron en denominar *Naturwissenschaften*. Y la aplicación del concepto de «hecho» al orden de las ciencias humanas es aún más moderno. Se inicia en el siglo XVIII y

alcanza su primera madurez en el XIX. Entonces es cuando empezaron a tomar cuerpo las que poco después, por obra de un discípulo de Droysen, Wilhelm Dilthey, se llamarían *Geisteswissenschaften*, ciencias del espíritu. Ése es el medio en que la historia se constituye en saber objetivo, dotado de un método riguroso.

¿Podrá extrañar, tras lo dicho, que la historia de las profesiones, y más en concreto la historia de la medicina, haya vivido hasta época muy reciente del paradigma que antes hemos llamado clásico o antiguo, y que la modernidad, la concepción verdaderamente moderna de la Historia haya llegado a ellas hace muy poco tiempo? Espero no mentir si digo que aún hoy una gran parte de las interpretaciones históricas que se hacen por parte de los profesionales de la salud tiene un carácter básicamente panegírico, encomiástico, hiperbólico y laudatorio, mezclando las más de las veces los hechos con los deseos, el ser con el deber ser, la historia con la leyenda.

Esto que digo vale no sólo para quienes se acercan como aficionados al mundo de la historia, sino también para algunos de los más prestigiosos representantes de nuestra disciplina. Basta hojear los densos volúmenes de Hernández Morejón, y aún más los de Anastasio Chinchilla, los dos grandes pilares de la historiografía médica española del siglo XIX, para darse cuenta de que su objetivo es a la postre tan tradicional como poco crítico, cantar las excelencias de los miembros de la profesión médica, establecer una especie de galería de médicos españoles ilustres, para edificación y ejemplo de las generaciones ulteriores, en especial de los jóvenes estudiantes de medicina. *Historia, magistra vitae*, decía el apotegma antiguo. La función de la historia es, a la postre, moralizadora. De lo que se trata no es de describir la realidad sino de presentar un modelo de profesión y de profesional que pueda ser asumido e imitado por las generaciones futuras.

Volvamos ahora al texto de Laín. Decía que Luis Sánchez Granjel divide la historia de la medicina española en un «antes» y en un «después». Ahora sabemos ya lo que significa el «antes». Y podemos tener también una idea bastante exacta de en qué ha consistido la aportación del profesor Granjel a este panorama. Él ha sido la persona que con más rigor, dedicación y empeño ha venido aplicando al estudio de la medicina española posterior al Renacimiento, las dos primeras partes del método propuesto por Droysen, la Heurística y la Crítica. Es decir, él ha sido quien más ha hecho por cambiar el estudio del pasado de la medicina española, haciéndole pasar de la prehistoria a la historia, del panegírico al

establecimiento riguroso de las fuentes y de los hechos. Todo el que haya leído sus obras sabe bien que los datos que allí se dan son completamente fiables, absolutamente fidedignos. Podrá parecer que esto es normal, pero los profesionales saben bien hasta qué punto los datos de la ciencia son manipulables. Y si esto es de sobra conocido en el campo de las ciencias de la naturaleza, las llamadas ciencias exactas, unas veces, y ciencias duras, otras, imaginemos la capacidad de manipulación que hay en el de las llamadas ciencias del espíritu o de la cultura, que por principio son inexactas o blandas.

Pues bien, abrid cualquier libro de Luis Sánchez Granjel. Allí encontraréis datos escuetos y precisos, y además completamente fidedignos. Podéis fiaros de ellos. No os decepcionarán. Y encontraréis, además, una tremenda parquedad en las interpretaciones y en los juicios subjetivos. Pienso que por reacción ante tanta verborrea incontrolada y exceso de juicio apriorístico, Luis Sánchez Granjel ha sido de una ascética franciscana, o quizá mejor, castellana, salmantina, teresiana, en la emisión de juicios de valor y de alabanzas y vituperios. Tampoco veréis allí nada que tenga objetivo moralizador o profesionalista. No trata de cantar las glorias de la profesión, ni de hacer de la historia un panteón de hombres ilustres, ni tampoco de ofrecer modelos idealizados a las nuevas generaciones. Su función es mucho más simple: reconstruir el pasado, contar las cosas tal como ellas fueron. Nada más, pero también nada menos. Él fue muy consciente de que esa labor, la de reconstruir el pasado, es a la postre imposible. Nunca seremos capaces de hacerlo de modo acabado. Y ello por dos razones poderosísimas. La primera, porque como decía uno de nuestros más veteranos y concienzudos historiadores, Antonio Domínguez Ortiz, la historia no tiene una lógica perfecta, ni es posible someterla a un esquema lógico, sea éste el que fuere; y la segunda, porque tampoco está dicho en ningún lado que la mente humana sea capaz de agotar la realidad de nada y conocerla con perfección. Nunca seremos capaces de reconstruir el pasado tal como él fue. Pero eso mismo no hace sino demostrar la importancia de la historia, pues nos obliga a reconocer que la razón humana no tiene carácter intemporal ni absoluto, sino que funciona siempre en el interior de unas coordenadas muy concretas; o dicho de modo filosóficamente más preciso, que la razón humana no sólo es lógica sino también histórica, y que si bien la historia no es del todo racional, la razón sí es formalmente histórica. Como tantas veces dijo Ortega, quien tuviera una visión supraespacial y supratemporal, es decir, suprahistórica de

los acontecimientos, no sería un ser humano; sería Dios. Los seres humanos no podemos conocer más que históricamente. La historia es un modo de conocimiento. Cuando se priva a las personas de la dimensión histórica de los problemas, se les está hurtando una de las principales herramientas que tiene la razón humana para entender y comprender las cosas. Esto es algo sobre lo que deberían reflexionar más todos aquellos que tienen responsabilidades de gobierno.

Luis Sánchez Granjel, le hemos oído decir a Laín, ha dividido la historia de la medicina española en un «antes» y un «después». Espero que ahora sea comprensible el sentido preciso que Laín quiso dar a estos dos adverbios. La comprensión histórica es tarea siempre abierta, y en tanto que tal inacabada, interminable. La teoría hermenéutica, tan desarrollada en este último siglo, lo ha demostrado palmariamente. Pero debe basarse en datos fiables, precisos, correctos, y esto exige el cuidadoso, meticuloso manejo tanto de la Heurística como de la Crítica. Pues bien, Luis Sánchez Granjel ha sido un hombre fundamental en la instauración y desarrollo correcto de estos métodos en la historiografía médica española.

Autor de 63 libros y un innumerable número de trabajos, permitidme que destaque dos de ellos, para mí los fundamentales. En primer lugar, los cinco volúmenes de su *Historia General de la Medicina España*, editados por la Universidad de Salamanca entre 1981 y 1986, con los que coronó sus treinta años de investigación en el Instituto de Historia de la Medicina España de la Universidad de Salamanca. Ellos constituyen el primer y único tratado serio de Historia de la medicina española escrito hasta el día de hoy. Y en segundo lugar, su *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina*, que vio la luz bajo los auspicios de esta institución el año 2006. Este libro fue el resultado de la simbiosis perfecta que durante los diez últimos años de su vida se produjo entre don Luis Granjel y esta Corporación, y de la que ambos salieron beneficiados. La Academia fue la gran ocupación y preocupación, yo diría que también la gran ilusión, de Sánchez Granjel en la última etapa de su vida. De ahí que lejos de asumir el nombramiento como un mero cargo honorario, dedicara desde el primer momento su enorme capacidad de trabajo y su mucho saber a la Academia. Durante estos años ha sido Bibliotecario de la institución, ha organizado la biblioteca histórica, ha trabajado denodadamente en el archivo y como resultado de ello ha compuesto esa espléndida *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina*, la primera que se escribe sobre esta institución. Y por si todo esto fuera poco, inició la enorme tarea de digitalizar su archivo, tarea aún no concluida y en la que se sigue

trabajando. El profesor Granjel ha hecho tanto por esta Real Academia, que bien puede afirmarse que no ha sido un académico al uso, y que su marcha deja entre nosotros un enorme vacío, a la vez que un recuerdo imborrable. Tenemos que felicitarnos por haber podido compartir con él esta década de su vida, a la vez que nos dolemos por su marcha. De ahí ese sentimiento ambiguo y contradictorio que probablemente nos invade, a una de gratitud y tristeza. No es ni debe ser sólo de tristeza sino también de gratitud por todo lo que nos ha dejado. Y para él, un último deseo, la paz. Luis Sánchez Granjel, descanse en paz.

INTERVENCIONES

Prof. Díaz-Rubio García

Muchas gracias. En un día triste como hoy no diría la palabra felicitar al discurso necrología que ha realizado el Prof. Gracia, pero desde luego sí mostrar mi gratitud admiración por todo lo que ha dicho y que está relacionado con el Prof. Sánchez Granjel. Nosotros tuvimos la fortuna no solamente de conocerle y compartir toda la labor que realizó en la Academia desde que ingresó, sino además también desde la Junta Directiva poder colaborar continuamente con él en todos sus afanes. Verdaderamente yo lo que puedo decir es que a mi Sánchez Granjel me causó desde el primer momento un asombro absoluto, una persona con ese compromiso con la Institución viviendo fuera de Madrid, viniendo a trabajar todos los martes a primera hora de la mañana y marchándose después de la Sesión, verdaderamente era algo que era subyugante en una persona mayor, en una persona que tenía, podíamos decir, su historia biográfica completa y que sin embargo asumió una serie de retos con un compromiso con la Institución verdaderamente espectacular.

A mí me produjo como digo la palabra asombro y desde luego yo creo que era un ejemplo continuo para los que estábamos en la Junta Directiva y para todos los Académicos. Ya nos hubiera gustado parecernos a él y mantener esa ilusión con esa edad. Ha dicho el Prof. Gracia cómo una de sus importantes obras o más importantes obras que fue la escritura, estudio y sobre todo el análisis de toda la historia de la Academia Nacional de Medicina. La verdad es que cuando él llegó siempre dijo «aquí solamente hay dos cosas escritas sobre la historia de la Academia, una de Nicasio Mariscal y otra de Matilla, una cosa muy superficial sobre la Historia,

y a mí me gustaría escribir esto», y la verdad es que la Junta Directiva de entonces presidida por el Prof. Durán, luego por el Prof. Schüller y luego posteriormente cuando estuve yo en la Presidencia, le dio todas las facilidades para que él trabajara como quisiera. Y otra vez la palabra asombro surge de nuevo, porque él empezó a ver y estudiarse absolutamente todas las Actas con un rigor y con una metodología espectacular. Me decía en ocasiones que no se podía escribir la historia y nadie podía hablar de la historia sin conocer la historia y que por supuesto la historia la estábamos escribiendo en ese momento todos los Académicos y en la Junta Directiva. Era un defensor absoluto de la correcta redacción de las actas y que se reflejara fidedignamente lo ocurrido en casa porque sabía la transcendencia que tenía luego a la hora de poder escribir la historia de lo que se podía contar.

Verdaderamente fue espectacular y fue una fortuna encontrarnos con este libro, que yo insistí desde mi presidencia en que todos los Académicos deberíamos leer. El libro está lleno de sugerencias y sobre todo es que la vida de cada uno de los trescientos años de la Academia. Ahí está todo y todo lo que está pasando ahora en el momento actual nos ha pasado en otros momentos históricos pero que como no lo conocemos creemos que somos únicos y nunca somos únicos, todo ha existido anteriormente.

Pero su labor en esta Academia no solamente fue como ha dicho el Prof. Gracia relativa a escribir la historia de la Academia sino además también a su ingente labor por ejemplo en algo tan elemental como era su colaboración en el Boletín. Siempre que se le pedía algo se ponía a trabajar inmediatamente como si fuera lo último que podía hacer en su vida. ¡Era verdaderamente fantástico! Con el Prof. Escudero, que era el responsable del Boletín también lo comentábamos, «este hombre con la edad que tiene, no para, no pone nunca ninguna mala cara, ni ninguna mala palabra para decir esto lo puedo hacer o no lo puedo hacer». También trabajó en la digitalización de la Academia, el archivo histórico de la Academia, la ordenación de todo lo que se refería a la Biblioteca. Trabajos que realizó con auténtica pasión.

Yo creo que el mejor homenaje que podemos hacerle desde esta Academia es a tener el compromiso todos los Académicos de aprender esa Historia de la Academia. Él ahí vierte cosas verdaderamente espectaculares que luego fueron motivo de conferencias que él dio en esta Academia, una de ellas sobre la Academia en los años de la Guerra Civil y en la postguerra. Es algo espectacular lo que hizo. Él, como dice Diego Gracia, se dedicaba solamente a ser un fiel cronista de la realidad vivida en cada

momento pero no dejaba también de hacer sus pequeñas interpretaciones y alguna verdaderamente de envidia, siempre basado en el hecho, siempre basado en el dato contrastado, nunca en algo que él quisiera que podía ser. Hay otra parte que yo creo que es buenísima y que él siempre le daba mucha pena: él me decía que algún día podría aparecer alguna caja en algún sitio en este país, que era lo que él denominó en su libro «los años oscuros», que fueron esos años en que desaparecieron todas las actas de la Academia cuando el Rey designó Vicepresidente perpetuo a Andrés Piquer. Y ahí, aunque decía Diego Gracia que él no hacía mucho juicio y muchas interpretaciones, las hacía porque él la hace ahí de Andrés Piquer y el gran daño que se hizo a la Academia con aquella designación de Andrés Piquer como Vicepresidente perpetuo y lo que supuso de dimisiones de Académicos, todo basado en pequeños borradores que encontró en esta Casa puesto que las actas habían desaparecido. Una labor ingente. No me cansaría de hablar de él, de hablar del ejemplo que nos dio a todos, un ejemplo que estoy convencido que permanecerá vivo en esta Real Academia. Gracias por todo cuanto dio.

Prof. Miguel Lucas Tomás

Poco o nada hay que añadir a la exposición brillante del Prof. Diego Gracia. En la historia de la Medicina de España hay un «antes de Granjel» y un «después de Granjel». Poco más se puede decir de un investigador, de un científico o de un clínico.

En toda su actividad, D. Luis Sánchez Granjel ha sido riguroso y profundo como científico; como persona fue serio y sobrio, y sobre todo, prudente, no hablaba más que donde correspondía y cuando tocaba. Mantuvo siempre un punto irónico nada agresivo.

Granjel era el nuevo y gran catedrático. Fui alumno suyo en el año 1960. Era un catedrático totalmente innovador y original, de tal manera que un nutrido número de mis condiscípulos hicieron la tesis doctoral bajo su dirección.

Catedrático «referente», como se dice ahora, se le recuerda por su prudencia y su eficacia docente. Granjel, además era uno de los catedráticos que te saludaba por la calle y con el paso de los años, te paraba para preguntarte por tus avatares profesionales.

Más de una vez le acompañé por el paseo de Carmelitas camino de una tertulia que tenían en la calle de Zamora (cerca de San Marcos) con

profesores significados y más Jóvenes que él: Emiliano Hernández Benito, Juan Antonio González, José Ángel García, Carlos Tejerizo y otros.

En personas longevas, y D. Luis lo fue, nada menos que 94 años, han tenido que acaecer muchas cosas reseñables y de interés. Hagamos un mínimo resumen siguiendo al Prof. Antonio Campos en su grafía de las postales, para comentar las etapas de su vida.

De la segunda etapa, y más larga sin duda, está la postal de su producción literaria (poco conocida por cierto), la creación del Instituto de Historia de la Medicina Española, la fundación de la Real Academia de Salamanca, etc. Toda una etapa de indiscutible capacidad innovadora, ecuanimidad y equilibrio.

La postal de los últimos años la conocemos bien en esta Casa. Obtiene el sillón de numerario y se le elige como bibliotecario en junta de gobierno. «El mejor regalo que se me puede hacer a mis ochenta años, una biblioteca». Con esos ánimos recibió la tarea.

También se encargó del borrador de los nuevos estatutos generales de la Academia, de su reglamento y de las normas del archivo general.

Su sano humor lo conocimos al aconsejarme poner en el acta de una Junta Directiva el término «nenime discrepante» que él utilizaba en los años cincuenta en el Rectorado de Salamanca. Le pregunté el origen de este término y me dijo con la mayor seriedad, que no lo conocía pero que resultaba muy gráfico. Que todo el mundo lo entendería.

En estos últimos años lo visité mucho en Salamanca, calle del Prior arriba-abajo, calle San Pablo, Alamedilla, el chalet camino de Santa Marta...

Tres semanas antes de morir hablamos por teléfono «hijo, si ya no llevo andando de la Fuentecilla al Campo de San Francisco», escasamente dos manzanas.

En el cementerio de Salamanca está la tumba de D. Miguel de Unamuno con un epitafio que bien podría aplicarse a Sánchez Granjel, y que bien podría decir:

«Don Luis, sea para ti la tierra leve»

Prof. García-Sancho Martín

Tras la espléndida y documentada exposición del Prof. Diego Gracia, permítanme unas palabras de recuerdo y agradecimiento al Prof. Sánchez Granjel, a quien conocí personalmente en esta Academia, si bien

dada mi afición a la historia de la medicina había consultado con anterioridad muchas de sus publicaciones, especialmente las dedicadas a la medicina y más expresamente a la cirugía, sobre todo a la cirugía del Renacimiento, una brillantísima etapa de la medicina española. Especial ilusión me hizo, cuando indagando sobre la Escuela de Medicina del Monasterio de Guadalupe, descubrir el texto de una conferencia suya, sobre la vida y obra de Sorapán der Rieros, el primero y más ilustre de los paremiólogos españoles, que tuvo lugar en el propio Monasterio en el curso de las I Jornadas Regionales Hispano-lusas en las que aparece una fotografía de un joven Prof. Granjel.

Pero no me corresponde a mí el análisis de la obra del Prof. Granjel, sino el comentario de algunos aspectos de su persona y mi relación con él. Cuando en 2012 obtuve el cargo de Académico-Bibliotecario no tuve en cuenta la osadía que eso representaba, pues salvo la condición de usuario de bibliotecas, no había tenido contacto con los entresijos de ninguna.

Reconozco que un poco asustado me puse inmediatamente en contacto con D. Luis, para que con su ingente experiencia, una persona que «siempre había estado entre el polvo y los libros» —como él me decía— me orientase y aconsejase en mi nuevo cargo. A lo largo de estos años, hemos tenido conversaciones en la propia Academia, y también epistolares y telefónicas, acogiéndome paternalmente, tratándome de amigo y pidiéndome el tuteo desde el primer momento.

En enero de 2010, cuando fui encargado por el entonces Presidente, el Prof. Díaz Rubio, de establecer visitas guiadas a la Academia confeccioné una pequeña guía con los aspectos históricos y arquitectónicos de la Institución, que sometí a su consideración antes de utilizarla. Se la envié a Salamanca y con elogiosas palabras sobre su contenido me dio el visto bueno.

Con respecto a nuestra Biblioteca me sugirió varias cosas:

— La confección de un Reglamento de la Biblioteca y Archivo, del que me pasó un borrador que fue la base para la elaboración del Reglamento hoy vigente.

— Para resolver el problema de las donaciones —algunas inútiles por ser libros ya existentes, deteriorados, incompletos, etc.— también me recomendó la elaboración de una normativa sobre donaciones con una serie de condiciones para su admisión.

— Especial énfasis puso en la digitalización de los fondos del Archivo, pues con muy acertado criterio, pensaba que si los documentos en él contenidos se deterioran o se destruyen, la pérdida sería irreparable.

Pues bien, gracias a ayudas ministeriales recibidas durante 2012, 2013 y 2014, este cometido ha sido posible y se ha digitalizado una parte del archivo a la que puede accederse desde la página web de la Academia

— La confección mensual de un informe por parte del bibliotecario-archivero, Ignacio Díaz-Delgado, gran admirador del Prof. Granjel, magnífico colaborador y excelente conocedor de nuestra biblioteca, para saber con precisión el número de visitas a la Biblioteca, que por cierto han pasado de 1188 en 2012 a 1760 en 2014, así como las visitas a la biblioteca virtual, con más de 6000 consultas en menos de un año.

Pues bien, todas estas recomendaciones que me hizo han sido cumplidas.

Desde el punto de vista institucional, ha sido extraordinariamente útil la reordenación del espacio físico de la biblioteca en Biblioteca propiamente dicha, con un Fondo histórico —con los libros de los siglos XVI, XVII y XVIII—, un fondo bibliográfico general y la hemeroteca, y el Archivo, con los fondos documentales de la Academia, antes dispersos, agrupados por D. Luis en la Sala Abaytúa.

Basándome en la sugerencia del Prof. Lucas en la última Junta de Gobierno de hacer algo especial para perpetuar su figura en esta Institución, a título personal me gustaría que el importante legado del Prof. Sánchez Granjel, muestra de su magnanimidad y generosidad, quedase depositado en la Sala del Fondo Histórico, donde el pasó tanto tiempo y trabajó con tanta intensidad para reunir en esta Sala los libros antiguos que estaban dispersos por la biblioteca. Esta sala, podría llevar su nombre como homenaje permanente a su entrega a la Academia, y quedaría como un lugar de referencia para la investigación en historia de la medicina.

D. Luis, con su recuerdo entrañable, quiero dejar constancia pública de mi profundo agradecimiento al trato personal que me brindó, así como a sus recomendaciones y consejos, gracias a los cuales pude dar mis primeros pasos como Bibliotecario.

Con mi más sentido pésame a sus familiares, descanse en paz.

Prof. Jiménez Collado

Conocí al Prof. Sánchez Granjel, allá por los años 80 del pasado siglo, al coincidir en un foro sobre realidad o no, de las transferencias de competencias y descentralización; ambos defendimos como algunas de

estas, en nuestro caso Educación —Universidad— y Sanidad, deberían ser inamovibles, este es, mantenerse centrales, únicas, en su programación, uniformidad operativa, responsabilidad y realización.

Luis hizo una preciosa revisión histórica en la que se apoyó, mostrando como este criterio y modo de actuación, fue útil y eficaz en tiempos pasados, mucho más que la dispersión y claudicación de su uniformidad ahora propuesta, por la valencia temporal y circunstancias sobre todo, de momento.

Todo fue muy bonito e interesante, para algunos, pero no sirvió absolutamente de nada cuanto dijimos.

Para Luis, la libertad e igualdad presentaban entonces y siempre, valencias diferentes del hombre; defendía como la *libertad* es instancia operativa de derecho, *igualdad* la magnificaba como condición constitutiva de naturaleza.

Como *instancia de derechos*, todos los hombres son iguales; como *condición de naturaleza*, la desigualdad es ley física, moral e intelectual.

Con Luis desaparece un intelectual y un investigador de primera talla, alguien que como pocos, aunó la vocación científica y la de moralista con ejercicio, para ser maestro con mayúsculas, y con la vieja acepción del término.

Fué inspirador con vocación de enseñanza, de los que transmiten valores inherentes a la labor docente y científica: como honradez, sencillez, humildad, pasión por lo que se hace, generador de líneas y patrones por un nuevo hallazgo real, entre otros, por desgracia hoy tan inusuales.

La vida se encargó de colocar en su justo lugar en el plano profesional, científico, universitario y académico al Profesor Sánchez Grangel; científicamente la cercanía del suelo por la verdad, como universitario por el amor, tiempo y espacio a la enseñanza y saber, académicamente con su labor a la creación abierta del historiador.

Juntos en tiempos diferentes, dimos origen a una bonita realidad: crear y potenciar el conocimiento y difusión de la riqueza bibliográfica de nuestra Academia, con los diez volúmenes publicados de Joyas de la Biblioteca de la Real Academia Nacional de Medicina.

En 1989 a propuesta de la Facultad de Psicología, fue designado y recibido como Doctor Honoris Causa por la Universidad Pontificia de Salamanca; fue el primer Doctor en Medicina de los tres que hemos tenido esta distinción y honor.

El Rector de la Universidad al no poder asistir a este acto académico por encontrarse fuera, me encargó que es su deseo y compromiso, dejar patente el sentimiento de él así como de los miembros de la Universidad

Pontificia de Salamanca, por la pérdida de este gran maestro universitario y hombre de fe.

Hoy, su recuerdo, es cariño y homenaje, hoy hemos elevado una oración por su eterno descanso y en la intimidad de nuestros corazones, grabamos esta súplica nuestra:

Acógelos en tu seno Señor y dale la paz.

Prof. Casado de Frías

Mi intervención en ésta sesión necrológica se halla justificada por la relación de amistad que, durante años, mantuve con Luis Sánchez Granjel. Se fraguó con motivo de mi incorporación como Catedrático a la Universidad de Salamanca. Allí conocí a Granjel, quien junto a su mujer, me distinguió con su amistad y afecto, pudiendo reconocer en ambos una gran calidad humana llena de simpatía y generosidad, cualidades éstas que adornaban la excelsa condición profesional de Granjel. Como universitario, como profesor, como historiador, como intelectual, en todo era deslumbrante.

Su entrega a la Universidad era total. Jamás omitió su concurso activo en cuantas juntas y reuniones fuera convocado y nunca regateó una hora de su vida al trabajo universitario. En su Departamento de Historia de la Medicina, primero en el viejo edificio de la Facultad de Medicina y, más tarde el fastuoso Colegio de Irlandeses, que acababa de ser rehabilitado, transcurrió enteramente la vida del profesor Granjel; preparando clases, atendiendo alumnos, dirigiendo tesis doctorales, investigando, escribiendo artículos o libros... todo ello de gran calidad. Como no podía ser de otro modo, dada tanta dedicación, Granjel fue el profesor de la Facultad de Medicina que, en los tiempos en que yo estuve en la Universidad de Salamanca, dirigió más tesis doctorales (todas ellas calificadas a nivel de excelencia) y publicó más libros que nadie, referidos todos a la Historia de la Medicina. No soy quien para juzgar su obra como historiador. Otros colegas, con más atribuciones que yo, lo hicieron numerosas veces desde hace ya muchos años, ensalzando su enorme y valiosísima ejecutoria.

Personalmente, y por obvias razones, yo leí con toda atención, mejor diría, estudié con cuidado su «Historia de la Pediatría Española». Un precioso libro. Lleno de imágenes de los libros que fueron generando la Pediatría y de dibujos antiguos de niños, unos mamando de un biberón

de terracota y otros, por ejemplo, conduciendo una especie de andador; debido a que por algún motivo perdió una pierna, etc. Y como no podía ser de otro modo en un libro de historia de la Pediatría, en él figuran los retratos de los muchos y muy ilustres pediatras, desde el que fue el primero, D. Mariano Benavente, padre del extraordinario dramaturgo, hasta los últimos que alcanzaron cátedra universitaria en el momento de la publicación del libro en 1965. Mas no es eso todo. El texto es espléndido. En él se hace referencia a no pocos aspectos sociales y patológicos referentes a la infancia del pasado, a los que no se hace mención en otras publicaciones. En él se habla de la perlesía, del famoso garrotillo, de la lactancia materna en los albores del renacimiento, donde ya se hacen distinciones sexuales, tales como que el destete de los niños debe hacerse un año más tarde que en las niñas, o como que no deben ser amamantados los bebés cristianos por nodrizas moras, etc., etc. Tan interesante me pareció este libro cuando lo leí, que subrayé no pocos de sus pasajes para reconsiderarlos en posteriores lecturas; lo que no deja de ser interesante tratándose de un libro de historia. El libro, en su conjunto, es un magnífico ejemplo de lo que fue Granjel como profesional; historiador y publicista; realmente extraordinario.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchísimas gracias a todos, y muy en particular al Prof. Gracia que ha hecho la semblanza, extraordinaria, basándose en la vida de Luis Sánchez Granjel, ha hecho una cosa fundamental y que se puede decir de muy pocos hombres, un antes y un después dentro del mundo de la historia de la medicina, yo como Presidente de esta Institución tengo que decir que también hay un antes y un después de la Academia, referido a la figura de Luis Sánchez Granjel, que tomó la Academia, la historia de la Academia como objeto de su investigación, reconstruyó en cierto sentido nuestra memoria y por lo tanto contribuyó a crear también lo que es nuestro espíritu, lo que es realmente esta Institución. Él entendió desde el primer momento que esto no es una Institución de fama sino una Institución fundamentalmente de mérito, por eso, porque reconstruyó nuestra memoria permanecerá Sánchez Granjel en la nuestra durante muchos años.

Muchas gracias a todos por su asistencia, el pésame más sentido de toda la Corporación a la familia, se levanta la Sesión.

VII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 17 DE MARZO DE 2015

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

**CONSTRUCCIÓN ARTESANAL DE BIOPRÓTESIS
CARDIACAS**

***HANDICRAFT CONSTRUCTION OF CARDIAC
BIOPROSTHESIS***

Por el Excmo. Sr. D. GABRIEL TÉLLEZ DE PERALTA

Académico de Número

**PAPEL DE LAS UNIDADES DE MAMA
EN LA MEDICINA ACTUAL**

***ROLE OF BREAST UNITS
IN MODERN MEDICINE***

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO SIERRA GARCÍA

Académico de Correspondiente

CONSTRUCCIÓN ARTESANAL DE BIOPRÓTESIS CARDIACAS

HANDICRAFT CONSTRUCTION OF CARDIAC BIOPROSTHESIS

Por el Excmo. Sr. D. GABRIEL TÉLLEZ DE PERALTA

Académico de Número

Resumen

Presentamos la construcción de prótesis valvulares cardiacas sobre diferentes tipos de soportes o anillos valvulares. Inicialmente anillos metálicos rígidos, forrados con dacrón, sobre los que se fijaban tres valvas independientes de duramadre homóloga conservada en glicerina al 98%, en un proceso de confección manual minucioso.

Posteriormente utilizamos anillos de teflón, deformables y con arbotantes flexibles. Estos anillos, de diseño original, se adaptaban armoniosamente al orificio valvular. Para la posición aurículo-ventricular mitral el anillo tenía una configuración circular y ovoidea para la posición aurículo-ventricular tricuspídea. Ambos de bajo perfil intraventricular.

Los anillos diseñados para la posición aortica reproducen la forma de nido de golondrina de los senos de Valsalva, consiguiéndose un acoplamiento suave, sin tensión, en la raíz aortica, evitando tener que instalar una estructura plana sobre un lecho receptor ondulado.

Abstract

We present the construction of prosthetic heart valves on different types of bracketts or valvular rings. Initially rigid metallic rings, covered with Dacron, on which three independent leaflets homologous dura mater preserved in glycerine 98% were sitted, in a meticulous hand made process.

Afterwards, we use teflon rings, deformable and with flexible flying buttresses. These rings, original design, were harmoniously adapted to the valve hole. For the mitral atrioventricular position the ring had a circular configuration and ovoidea for the right atrioventricular position. Both low profile intraventricular.

Rings designed for the aortic position reproduce the form of swallow's nest of the sinuses of Valsalva, getting a soft mesh, without strain, on the aortic root, avoiding having to install a flat structure on a wavy receiver.

Por razones obvias de peligrosidad, la cirugía tardó mucho tiempo en decidirse a intervenir sobre el corazón. Como afirmaba Harvey Cushing, el creador de la Neurocirugía, en los inicios del s. XX el corazón era la última ciudadela que faltaba conquistar a la cirugía. En 1883 un autor de tanto prestigio como Billroth afirmaba que *«el cirujano que intente suturar el corazón perderá el respeto de sus colegas»*.

Pero a pesar de la opinión de Billroth, un cirujano alemán —Ludwig Rehn— en 1896 comunicó el primer caso de una sutura con éxito de una herida cardiaca.

Este éxito inicial cambió la mentalidad de la época y contando con el avance de las técnicas de anestesia de Morton y Wells, de la asepsia y antisepsia de Semmelweis y Lister, que llegaron a su cenit con la introducción de los antibióticos, con las técnicas de cirugía intratorácica de Sauerbruch, el descubrimiento de los grupos sanguíneos por Landsteiner, en 1901, y posteriormente cuando Elsberg, en 1910, empleó la intubación endotraqueal para aumentar la presión intratorácica que evitaba el colapso pulmonar, la cirugía cardiaca pudo dar sus primeros pasos.

Después de una primera etapa de cirugía cardiorácica extracardiaca, como el ductus, la coartación y técnicas paliativas en cardiopatías congénitas en las décadas de 1930 a 1950 del siglo pasado, las lesiones valvulares estenóticas parecían un objetivo relativamente asequible a la acción del cirujano.

Ya en 1902 Sir Lauder Brunton señaló en la revista *Lancet* la posibilidad de abrir la válvula mitral introduciendo el dedo por la aurícula izquierda. En los siguientes años que transcurren desde 1923 a 1950 se idearon diversas técnicas para realizar con éxito la comisurotoma valvular mitral.

Pero la implantación de prótesis artificiales cardiacas para sustituir válvulas mitrales enfermas no fue posible hasta que se pudo realizar las intervenciones quirúrgicas sobre las cavidades cardiacas con el corazón exangüe, mediante la técnica de circulación extracorpórea. Ya Gibbon en 1937 había publicado sus experimentos demostrando la posibilidad de realizar una derivación cardiopulmonar en el animal de experimentación, utilizando una máquina corazón-pulmón.

Hasta abril de 1951 no se utilizó en clínica humana la máquina de circulación extracorpórea, por Dennis, sin éxito, y en 1953 Gibbon cierra satisfactoriamente una comunicación interauricular utilizando la máquina corazón-pulmón que él llevaba tantos años desarrollando y perfeccionado.

Esto permitió que la cirugía cardiaca utilizando la máquina de circulación extracorpórea, que durante los años 1955 y 1956 estaba restringida a dos centros muy importantes, la Universidad de Minnesota y la Clínica Mayo, se difundiera a otros centros y países, poniéndose en marcha la cirugía cardiaca abierta en múltiples hospitales. En España, Gregorio Rábago, en diciembre de 1959, en la Fundación Jiménez Díaz, fue el primero en utilizar la circulación extracorpórea para corregir una estenosis de la válvula pulmonar.

Estos perfeccionamientos técnicos permitieron desarrollar diversas técnicas para reparar las válvulas cardiacas enfermas. De una manera general, podemos dividir en dos grandes grupos estos métodos terapéuticos:

- A. Métodos conservadores**, que se limitan a actuar sobre la propia válvula enferma con intención de mejorar su función hemodinámica, pero preservando la válvula natural y
- B. Sustituciones valvulares** que eliminan la válvula enferma, colocando en su lugar una nueva. Al cirujano se le presentan dos opciones: utilizar las prótesis mecánicas o recurrir a válvulas biológicas.

Las prótesis mecánicas inicialmente permitían un flujo lateral, y aunque no recordasen la morfología de la válvula natural, sí realizaban sus funciones. Surgieron así diversos modelos. Hufnagel fue el primero, en 1955, en diseñar una prótesis de bola. Consistía en un cilindro rígido, en cuyo interior se desplazaba una bola, permitiendo el avance de la corriente sanguínea e impidiendo su retroceso. Se implantaba en aorta descendente para corregir la insuficiencia aortica. En hidráulica se utilizaban habitualmente dispositivos semejantes que se denominan válvulas de retención, que permiten el paso de la corriente en un sentido único. Esta idea original de Hufnagel fue posteriormente perfeccionada y se diseñaron otros tipos de prótesis de bola que podían implantarse en posición subcoronaria o aurículo-ventricular, ya con circulación extracorpórea, como los modelos de Harken en 1960 y, sobre todo, la de Starr y Edwards un año más tarde, que alcanzó gran difusión.

Uno de los problemas más importantes con este tipo de válvulas de flujo central era, precisamente, la gran resistencia que oponían la bola o el disco al flujo sanguíneo. Por eso se intentaron múltiples pequeñas variaciones con objeto de mejorar las condiciones hemodinámicas. Surgieron distintas válvulas artificiales, que suelen llevar el nombre de su diseñador, nombre que es obligado recordar porque constituyen páginas de la historia de la inicial cirugía cardíaca: Smeloff- Cutter, Hammersmith, Álvarez, Wada, Liotta, Dávila, Kay-Shiley, Beall, Barnard, etc.

Un importante avance fue la construcción de válvulas de disco pivotante, como los modelos de Bjork y de Lillehei, que se utilizaron tanto en posición aurículo-ventricular como subcoronaria.

En 1977 se introdujo la prótesis bivalva de St. Jude, con la ventaja de tener un flujo central, que se ha ido imponiendo en las preferencias de los cirujanos cardíacos y de la que han derivado otras muchas válvulas de parecido diseño, como Corbomedics, Duromedics, ATS, etc, que continúan teniendo vigencia actualmente.

Estas válvulas mecánicas presentan algunos inconvenientes. El mayor, la dependencia de por vida de la medicación anticoagulante para evitar la trombosis de la misma. Debido a esto, muchos investigadores, en la búsqueda de una válvula ideal, dirigieron sus esfuerzos hacia las válvulas construidas con tejidos biológicos.

VÁLVULAS BIOLÓGICAS

Dentro de este apartado se pueden distinguir dos grandes grupos:

1. Válvulas que utilizan tejido específico para realizar esta misión en el organismo humano o animal, como es el caso de los autoinjertos, homoinjertos y heteroinjertos, y
2. Válvulas biológicas fabricadas con material que no procede del tejido cardíaco que normalmente realiza esta función. Este material biológico puede proceder del mismo individuo (autólogo), de otro individuo de la misma especie (homólogo), o bien puede obtenerse de animales (heterólogo).

Citaremos sólo de pasada los **autoinjertos**, técnica utilizada por Ross para colocar la válvula pulmonar del propio enfermo sustituyendo a la válvula aórtica patológica, colocando a continuación un homoinjerto en posición pulmonar (operación de Ross).

Los **homoinjertos** utilizados por primera vez por Donald Ross en 1962 con buenos resultados, lográndose en algunos casos supervivencias de más de 14 años. La recogida de la válvula aórtica se hace del cadáver en condiciones no estériles, antes de que se cumplan 48 horas del fallecimiento del donante. Se conservan no sólo los velos valvulares sino también el anillo y parte de los senos de Valsalva. Su proceso de preparación y conservación ha ido mejorando: liofilización, frescos conservados en soluciones de antibióticos, irradiados y criopreservados a -60° . Es necesario disponer de un stock o banco de dichas válvulas para escoger el tamaño adecuado. Precisamente uno de los principales inconvenientes es la escasez de los mismos y sus dificultades de obtención.

Los **heteroinjertos** son prótesis que emplean tejidos de individuos de otra especie. El ocluser suele contar de tres velos, como si fuera una válvula aórtica, hechos de válvulas de cerdo o de pericardio bovino, montado sobre un soporte metálico o de plástico recubierto en las otras partes de teflón o dacrón. Actualmente también se están fabricando sin soporte (stenless), como si fueran un homoinjerto aórtico de cadáver.

Estos tejido de otras especies deben tratarse previamente con diferentes productos químicos, en general glutaraldehido, que los convierte en inertes, pero conservando sus propiedades físicas.

Las bioprótesis emplean, por tanto, tejidos muertos excepto en los autotrasplantes. Estos materiales biológicos sufren procesos de degradación, en general calcificaciones, fibrosis, retracciones y/o desgarros, que limitan su durabilidad, en general bastante menor que en las prótesis mecánicas. Estos cambios suelen ser importantes en la segunda década tras su implantación, requiriendo su sustitución. En cambio tienen la ventaja de provocar menos fenómenos tromboembólicos que las prótesis mecánicas, lo que permite evitar el uso de anticoagulantes de por vida. También son más resistentes a las infecciones cuando se emplean desprovistas de materiales artificiales.

Dentro de las válvulas fabricadas con tejidos autólogos (venas, pericardio, pared auricular, peritoneo, aponeurosis del músculo oblicuo externo del abdomen y vaina de los rectos, etc.) el único que fue ampliamente utilizado en clínica humana ha sido la válvula de fascia lata, primeramente utilizado por Senning, aunque no se popularizó hasta los trabajos de Ionescu y Ross. Inicialmente tuvieron comportamientos hemodinámicos muy satisfactorios pero los resultados a 5 años fueron muy irregulares porque el tejido de la fascia lata sufre un proceso de engrosa-

miento y retracción por fibrosis, conduciendo a la incompetencia valvular en un número elevado de casos.

DURAMADRE HUMANA

La publicación de Pigossi, en 1971, de los resultados experimentales y clínicos de duramadre homóloga, conservada en glicerina, llamó la atención sobre este tejido.

Estudios experimentales demostraron la consistencia y flexibilidad de la duramadre preservada en glicerina al 98%. Estas cualidades son consecuencia de la especial disposición de sus dos capas de fibras, que se cruzan en diferentes direcciones.

En la región temporo-parietal, la duramadre está constituida por dos capas superpuestas de tejido fibroso. La capa externa, más gruesa, está constituida básicamente por haces de fibras colágenas, dispuestas en varias direcciones, que a veces se entrecruzan formando ángulos rectos entre sí. La capa interna, más delgada, está también constituida por un sustrato de haces de fibras colágenas dispuestas en la misma dirección. Hay haces de fibras colágenas que pasan de una a otra capa y las mantiene unidas. También existen fibras elásticas, aunque en pequeño número, que se distribuyen en el tejido conjuntivo de ambas capas.

La duramadre que va a utilizarse para la confección de las válvulas cardíacas se retira de un cadáver humano, con edad comprendida entre 5 y 65 años, cuya causa de muerte no debe haber sido un cuadro infeccioso o un proceso canceroso. La mayoría procede de individuos que sufrieron muerte violenta por traumatismo. La retirada se efectuó entre las 6 y las 16 horas posteriores a la muerte.

Se desprende la meninge (duramadre) en conjunto con el seno longitudinal mediano. Se lava la duramadre con agua corriente para eliminar los restos de sangre y fragmentos de tejido y se envuelve en una compresa húmeda, que se introduce en una caja metálica estéril, que lleva adherida una etiqueta donde constan los datos y circunstancias que indican su procedencia, asignándole un número de registro, que figurará siempre en todas las válvulas que se fabriquen con este material y que, naturalmente, será el mismo para todas las prótesis que procedan de la misma unidad de duramadre.

Ya en el ambiente del centro quirúrgico se lava la duramadre con agua corriente fría en un lavabo con las máximas condiciones de higiene

durante 1 ó 2 horas seguidas. Una vez bien limpio el tejido biológico, se seca con compresa estéril y se introduce en un frasco de 150 cc. de capacidad, sumergiéndolo en glicerina al 98%, tapando el frasco herméticamente. El frasco se introduce en una bolsa de plástico, quedando la duramadre depositada, a temperatura ambiente, durante un periodo mínimo de 14 días. Tanto el frasco como la envoltura de plástico fueron previamente esterilizados con óxido de etileno.

Después de este periodo de conservación en glicerina al 98%, la duramadre puede considerarse estéril, como comprobamos siempre mediante estudio microbiológico de gérmenes. Puede procederse ya a la confección de la válvula cardiaca o permanecer almacenada a temperatura ambiente, en frasco estéril y glicerina al 98%, hasta su utilización.

A. Válvula de duramadre montada sobre anillo metálico

El empleo de un soporte o anillo es indispensable para la construcción de una válvula con tejido extravalvular. Inicialmente, hemos utilizado un anillo metálico preconizado por Ionescu y Ross para la construcción de válvulas de fascia lata. Eran anillos de titanium recubiertos de dacron, manufacturados en Inglaterra.

No era fácil el suministro de tales anillos, por lo que optamos por fabricarlos en nuestra propia clínica, en el taller mecánico del Servicio de Cirugía Experimental. Utilizamos una barra maciza de acero inoxidable AISI 316-18/10, comenzando por labrar un aro, mediante torneado de la barra y a continuación, con fresadora, modelado de tres arbotantes, que posteriormente eran pulidos y redondeados a mano, hasta conseguir un anillo equivalente al de Ionescu.

Se construyeron diferentes tamaños de anillos metálicos para poder fabricar diversos calibres de válvulas. Este anillo metálico se revestía con dacron velour n.º 6017, desarrollando una técnica para forrado a mano del mismo. (Fig. 1).

El anillo o soporte valvular tiene una sección transversal circular y tiene 3 arbotantes o astas situados a 0°, 120° y 240°, con dos orificios en sus extremos colocados verticalmente, a una distancia entre sí de 1,5 mm. Las astas tienen cierta flexibilidad, lo que permite que cedan levemente cuando se ejerce una presión o tracción moderadas. Las dimensiones del soporte varían en relación al tamaño de la válvula que se desea fabricar.

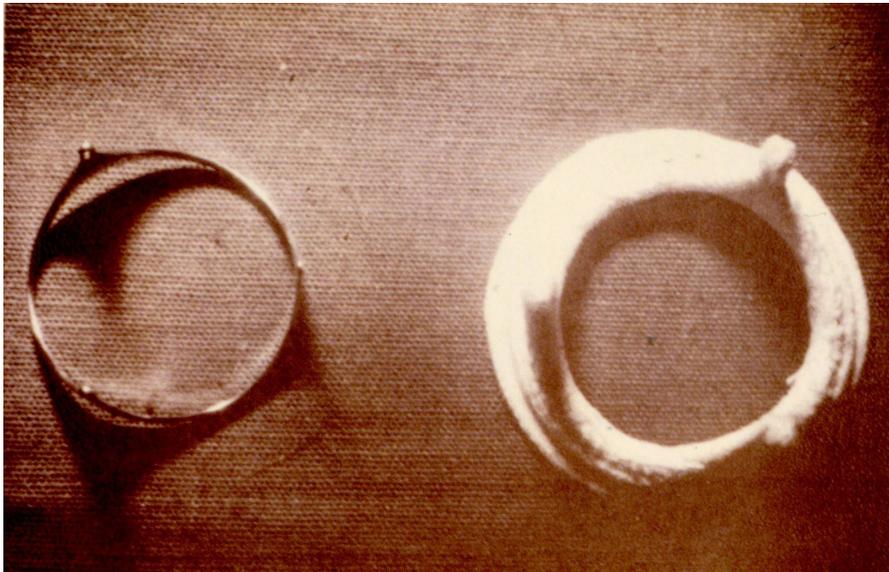


Figura 1.

Este soporte, revestido en un proceso de cosido manual con dacron velour, deja en la base del anillo una franja de tejido, a modo de faldón, por donde se pasarán los puntos de fijación de la válvula durante la implantación quirúrgica.

Cada cúspide o valva consta de una unidad de duramadre elegida de la «zona fácilmente desprendible», obedeciendo a una forma de lámina metálica adecuada a cada calibre valvular y se sutura al dacron velour que recubre el anillo metálico mediante hilo de «mersilene 000», con la ayuda de un conjunto de modeladores fabricados también en nuestro propio taller. Estos moldes se fabricaron siguiendo las bases del método utilizado para la preparación de las válvulas de fascia lata. Las dimensiones de la lámina varían de acuerdo al tamaño del anillo o soporte valvular que vamos a utilizar en la confección de la válvula.

Para confeccionar la válvula nos valemos de unos moldes que constan de dos partes diferentes: una, que se compone de 3 vástagos distintos que terminan en forma de yema de dedo (Fig. 2) y que solidarizan entre sí con unos tornillos para formar un conjunto único, el que podríamos denominar la pieza macho del molde. La otra pieza, la hembra, donde están excavados 3 senos que se adaptan perfectamente con la pieza macho del mismo calibre. Entre ambos elementos se interponen las tres valvas de duramadre ya ensambladas a cada una de las astas del anillo. Para

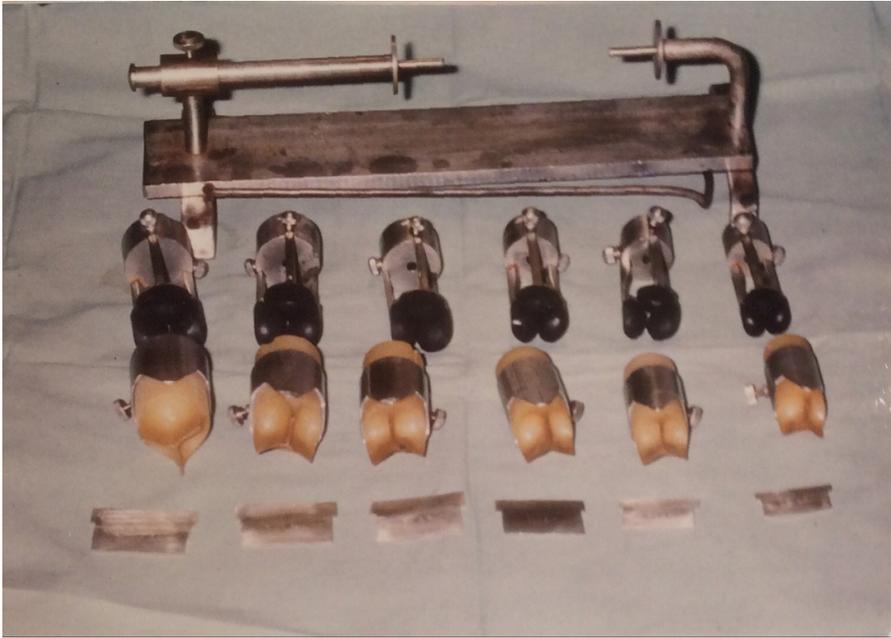


Figura 2.

asegurar el ensamblaje de las piezas se utiliza un pistón que se introduce en un conducto labrado en el centro de las mismas, y que se fija a presión mediante un tornillo. Esta pieza tiene la finalidad de fijar las unidades y evitar su deslizamiento durante las suturas.

Técnica de preparación de la válvula:

Las válvulas se montan en un quirófano con todos los cuidados de asepsia. Tanto el anillo metálico, ya forrado con dacrón, como los moldes y las láminas metálicas se esterilizan en autoclave.

La duramadre se extrae del frasco donde ha permanecido en glicerina durante un tiempo mínimo de 14 días y después de hidratarla en una solución fisiológica durante 10 ó 12 minutos, se escoge una zona ideal para recortar las tres unidades que van a constituir las futuras cúspides o valvas. Estas zonas deben ser avasculares, homogéneas y uniformes en cuanto a grosor y flexibilidad.

La duramadre se extrae y se deposita sobre compresa quirúrgica y colocando a presión la lámina metálica, se imprime su huella sobre la

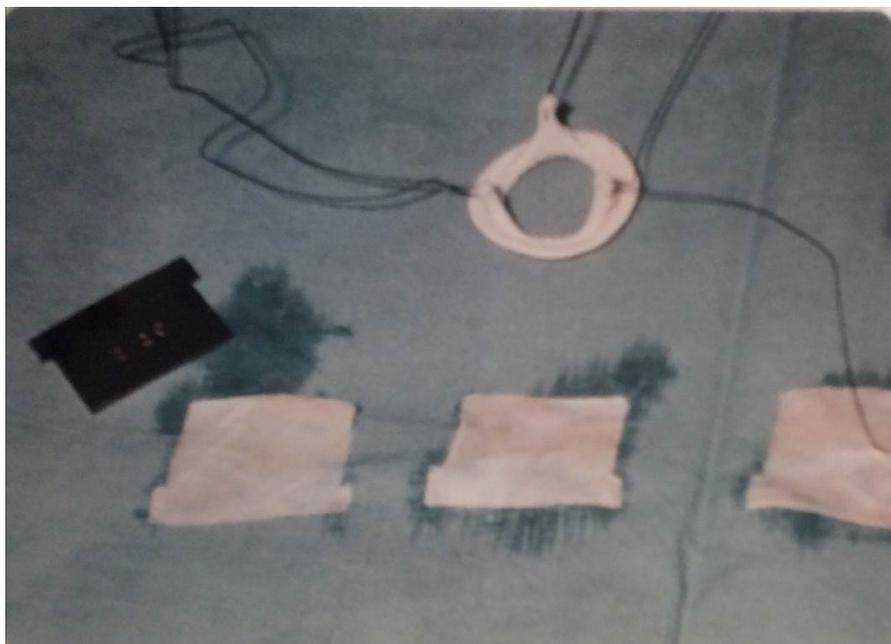


Figura 3.

duramadre. Entonces con bisturí de punta fina, del n.º 11, recortamos directamente contorneando la pieza metálica.

Con los tres velos ya recortados, cada una de las unidades se fijan por las aletas a dos astas contiguas del anillo, utilizando sutura de mersilene 000, pasado por los dos orificios existentes en cada arbotante y a una tira de teflón para reforzar cada comisura en su ángulo (Fig. 3). Este refuerzo se hace con un punto en U pasado en la tira de teflón en las dos unidades o valvas que se fijan a cada asta, junto a la cara interna de la misma.

Después de ajustado y fijado el soporte de los moldes, debe comprobarse que el borde libre de cada unidad de duramadre queda en el mismo plano que el determinado por las extremidades superiores de las 3 astas, con lo que se evita que pueda resultar una válvula con cúspide cortas o insuficientes. (Figs. 4 y 5).

El exceso de duramadre se recorta y cada una de las unidades se sutura al dacrón que recubre el anillo metálico, empleando una sutura continua que se inicia por transfixión de la tira de teflón que se apoya en las aletas. (Fig. 6).

Terminada la sutura, se retira el molde, apareciendo la válvula ya confeccionada. (Figs. 7 y 8).

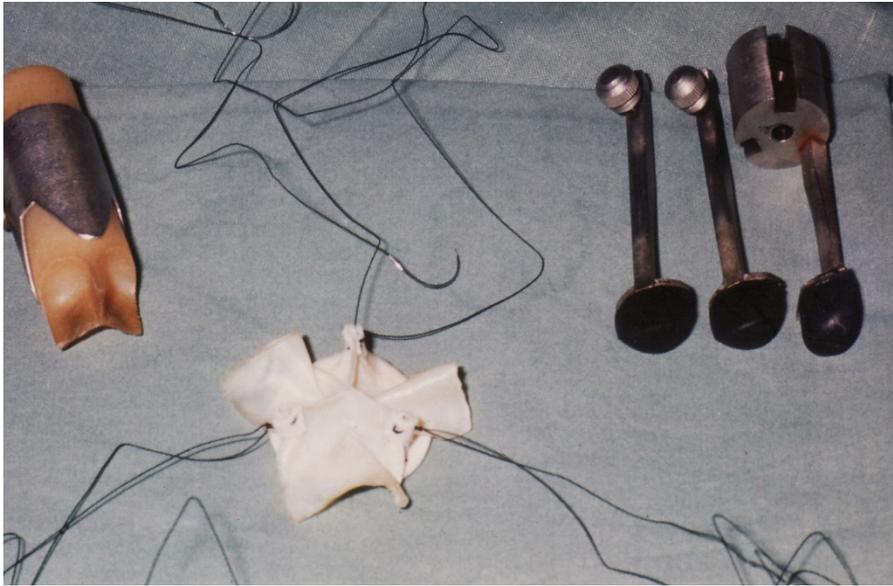


Figura 4.

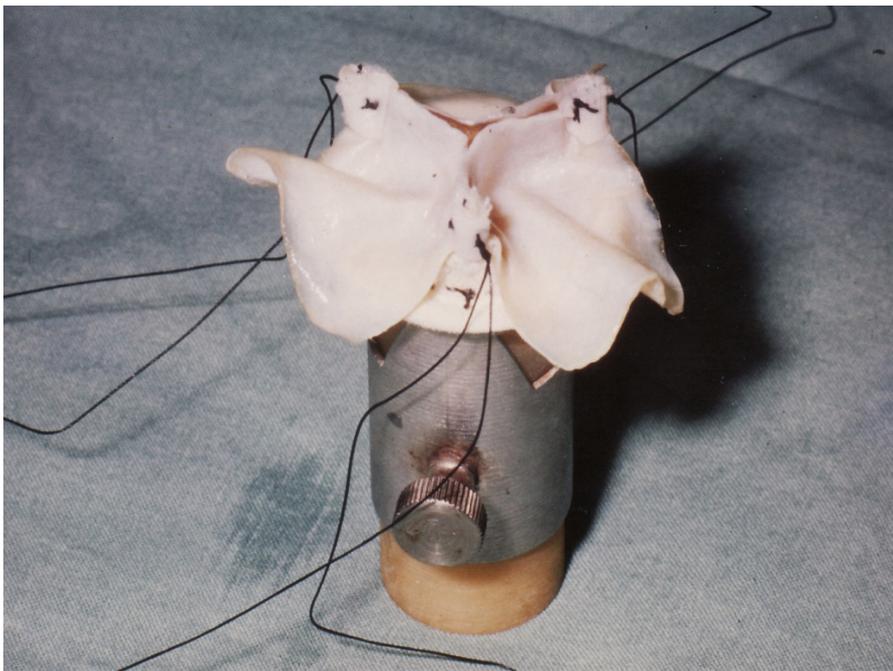


Figura 5.

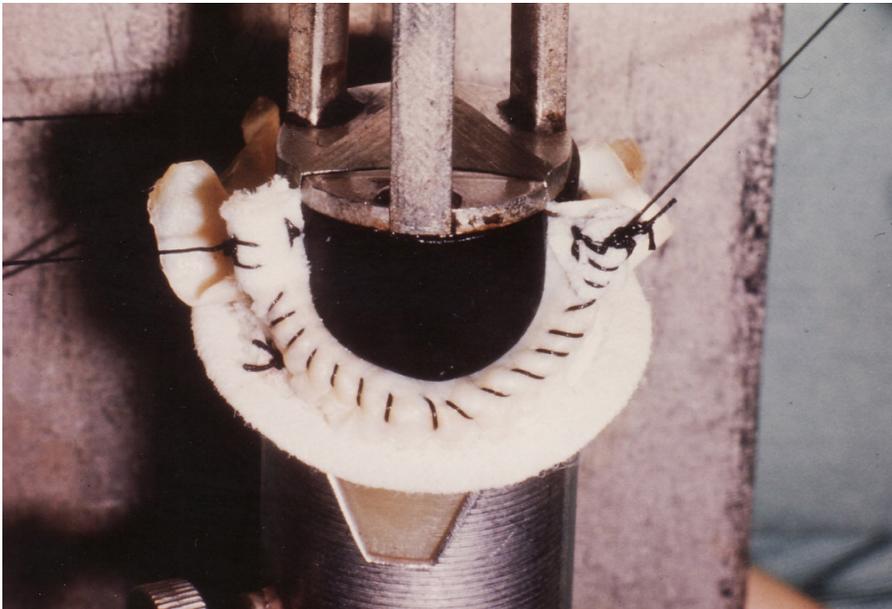


Figura 6.



Figura 7.



Figura 8.

Después de este proceso de elaboración manual, la válvula se mantiene en condiciones estériles, sumergiéndola en 200 cc. de solución fisiológica conteniendo: Cefalotina, 1 gr; Kanamicina, 0,5 gr; Anfotericina 0,1 gr.

En estas condiciones se almacena a una temperatura de 4° C durante un tiempo mínimo de 12 horas y un máximo de 48 horas. Antes de introducirlo en un frasco similar a los que se utilizan para depositar la duramadre en glicerina, se toma un fragmento de la duramadre utilizada en la fabricación de la válvula para control de esterilidad y otro fragmento, que se registra con el mismo número de la válvula, se conserva en glicerina para control de las características estructurales del tejido biológico. En el caso de que haya oportunidad de rescatar en el futuro una de las válvulas implantadas quirúrgicamente se compararía el estudio anatómopatológico de la prótesis biológica con el fragmento del mismo tejido conservado como control.

Pasado el plazo de conservación en solución de antibióticos, la válvula está en condiciones de ser implantada en uno de los orificios valvulares cardiacos, reemplazando a otra válvula humana deteriorada o puede almacenarse indefinidamente a temperatura ambiente, introdu-

ciéndola nuevamente en condiciones de asepsia en un frasco con glicerina al 98%.

B. Válvula de duramadre montada sobre anillo flexible

Consideraciones generales

Con la utilización de las válvulas montadas sobre anillo metálico, pronto nos dimos cuenta que se planteaban dos importantes problemas:

- a) Por una parte la longitud o altura de las astas hacía que en ciertos casos de ventrículos con cavidad normal o reducida, la válvula biológica se comportaba de idéntica manera a las primitivas válvulas de bola de Starr-Edwards, provocando un cierto grado de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, cuando se implantaban en posición mitral. Esto nos hizo pensar que sería deseable conseguir un modelo de anillo que evitase este gran inconveniente.
- b) Por experiencia propia, coincidente con la de otros muchos autores, sabíamos que si bien un soporte rígido facilitaba la implantación de la válvula biológica, se había visto con cierta frecuencia dehiscencia del tejido a nivel precisamente de su anclaje a las patas del anillo, produciendo consecuentemente regurgitación valvular. Por eso Hancock, Reis y Morrow propusieron el uso de un soporte flexible, que en gran manera redujera la tracción que se ejerce a ese nivel sobre el tejido biológico. Valiéndose de un medidor de tensión miniatura colocado en el borde libre de las cúspides, observaron que cuando las válvulas están correctamente fabricadas, con diseño apropiado de las cúspides, profundidad adecuada y superficie coaptiva amplia, el movimiento de las patas del anillo es mínimo, y la tensión o tracción del cierre de las cúspides se reduce en un 90%. Por tanto, la flexión requerida de las patas del anillo es mínima cuando el diseño de las cúspides y el montaje es apropiado, la fatiga a la flexión del material empleado es probablemente de poca importancia.

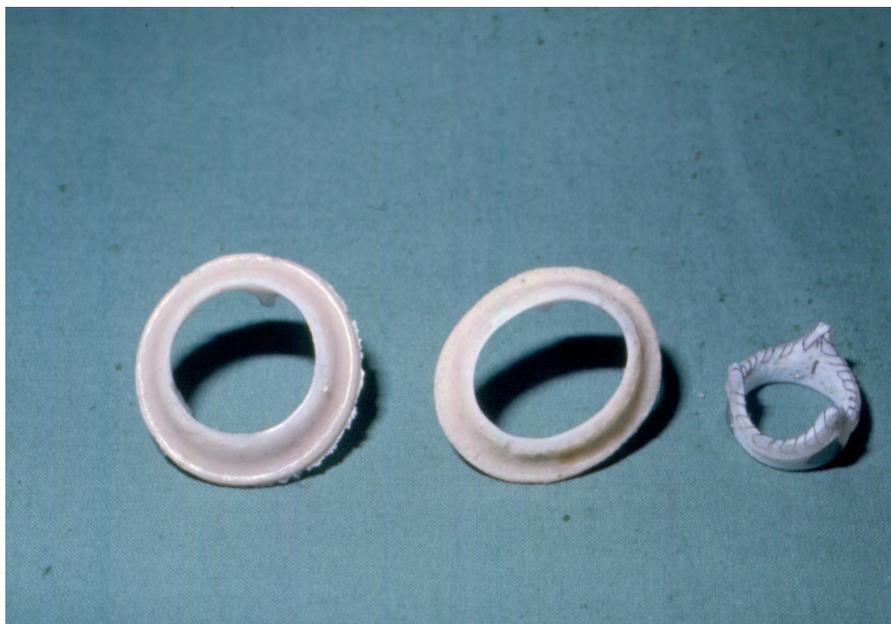


Figura 9.

Construcción de los anillos para posición aurículo-ventricular

Basándonos en las consideraciones anteriores, pretendimos conseguir un anillo que tuviera las condiciones de flexibilidad y bajo perfil que hiciera posible su implantación en todo tipo de lesiones de las válvulas mitrales o tricúspides, independientemente del tamaño de las cavidades ventriculares. (Fig. 9).

El primer anillo diseñado era circular, de teflón, y de bajo perfil porque a pesar de que la profundidad de cada uno de los senos era la adecuada para lograr una buena aposición de las valvas, el tamaño de las patas —única porción de la válvula que protruye en la cavidad ventricular— es tan solo de 10 mm. El resto del soporte valvular permanece en la cavidad auricular.

Posteriormente se diseñó un nuevo anillo, que adaptando una morfología ovoidea, se adaptaba más perfectamente a la configuración del orificio aurículo-ventricular derecho. A diferencia del anillo circular de teflón, cuyas patas o astas equidistan entre sí, el anillo de forma elíptica presenta sus arbotantes dispuestos de manera asimétrica, de forma que se obtiene una válvula que recuerda en gran parte a la válvula tricúspide

humana, con dos velos valvulares muy amplios e iguales entre sí y un tercero más reducido.

Construcción de los anillos para posición aórtica

Un hecho común en todas las prótesis mecánicas y en las válvulas biológicas montadas sobre un soporte rígido es que la superficie de sutura de las mismas es siempre plana, en tanto que la disposición del anillo aórtico que permanece en la raíz aórtica, una vez extirpada la válvula patológica que se pretende sustituir, tiene una morfología arqueada delimitando los 3 senos de Valsalva. Esto hace que siempre se encuentre discordancia entre la forma de la prótesis a implantar y la del lecho que tiene que recibirla, lo que origina excesiva tensión a nivel de los puntos en los que la discordancia es máxima, es decir, los vértices de las comisuras y las porciones inferiores, con acentuada depresión, de los senos de Valsalva, que deben deformar su diseño geométrico ondulado para adaptarse forzosamente a una superficie rígida horizontal.

Probablemente esta discordancia puede explicar algunas fugas para-valvulares y dehiscencias de sutura, no infrecuentes en las sustituciones valvulares y en cuya etiología desempeña un papel importante la producción de desgarros en el anillo por asimetría entre la arquitectura de la raíz aórtica y la morfología de la prótesis implantada.

Forrado de los anillos

En los anillos fabricados para su utilización en posición aurículo-ventricular, el teflón va recubierto de espuma de silicona (Fig. 10). Los anillos aórticos llevan un reborde de silastic cosido a mano al borde superior del anillo, formando una especie de ceja, lo que permite que pueda ser atravesada por transfixión con los hilos de sutura, cuando se procede a implantarlo en el corazón humano. (Fig. 11).

Los anillos van forrados con dacrón-1638 de Ucsi, interponiendo entre el anillo de teflón y la tela de dacrón una pasta de silastic elastomer, comprimiendo mediante unos moldes y una prensa la tela entre estos y el anillo. La adaptación perfecta del tejido de dacrón al anillo se realiza usando calor seco a 120° durante 30 minutos, introduciendo todo el conjunto en un horno Aesculap.

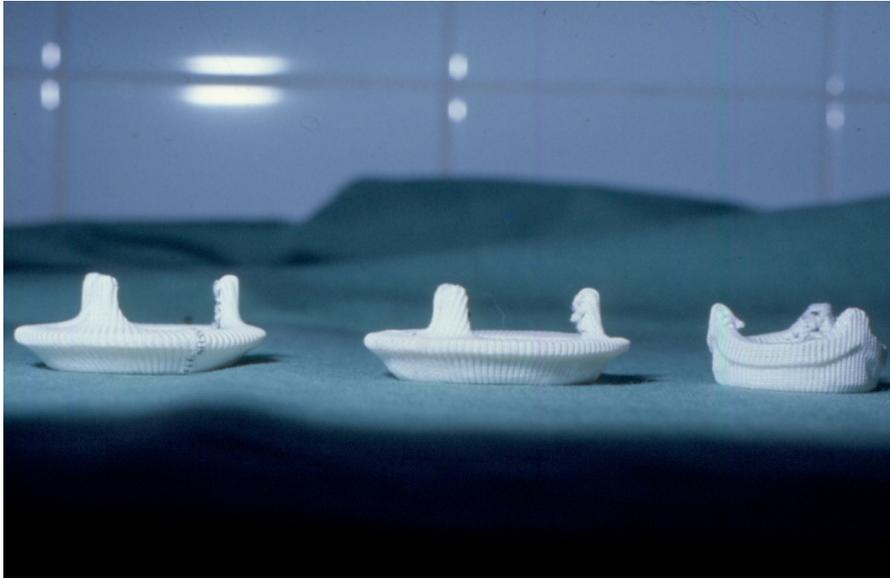


Figura 10.



Figura 11.

Confección de la válvula

Es necesario también producir en una tira de dacrón tres huellas a modo de senos de Valsalva, para lo que se utilizan unos moldes metálicos, en los que se aplica también pasta de silastic elastomer para producir una perfecta conformación de los senos, que bajo presión de ambas mitades de las piezas metálicas, en el mismo horno Aesculap, a la temperatura indicada de 120°, producen la impronta permanente de tres concavidades. (Fig. 12).

Una nueva fase de la confección de la válvula se realiza ahora con rigurosa asepsia en una cabina de flujo laminar, para evitar la contaminación durante esta fase del proceso.

La duramadre, que habrá permanecido al menos durante 14 días en glicerina estéril al 98%, se rehidrata sumergiéndola en suero fisiológico unos minutos, hasta que recobra un aspecto idéntico al que tenía recién extirpada del donante.

Sobre un plástico muy fino se coloca la tira de dacrón con los senos de Valsalva premodelados. Para suturar la duramadre a la tira de dacrón y para confeccionar las distintas valvas con la profundidad adecuada de los senos, se utiliza una uña-molde que se compone de 3 piezas. Entre las 2 piezas inferiores se sujeta la tira de dacrón, justamente en la parte correspondiente a los senos de Valsalva. La pieza intermedia tiene una superficie convexa y es precisamente sobre ella donde se coloca una tira rectangular de duramadre recubierta con una capa de plástico muy fino, con objeto de proteger el tejido biológico y facilitar el deslizamiento de la máquina de sutura mecanizada, que se fija a la uña por unos pinchos laterales en la parte más alta de las comisuras y por la tercera pieza, la superior, que tiene forma de estribo. Las diferentes piezas se fijan entre sí mediante tornillos.

Con la duramadre ya fijada por la uña-molde, se procede a coserla sobre la tira de dacrón. La técnica de sutura se realiza en zig-zag, de igual manera que las velas de los barcos, ya que este tipo de sutura tiene mejor resistencia a la tracción que la sutura lineal habitual. La máquina utilizada es una Elna tipo Lotus, que se esteriliza en óxido de etileno.

Una vez dados los puntos en zig-zag alrededor de la uña en cada una de las 3 valvas, y eliminado el plástico de ambas caras, la pieza se asemeja a 3 nidos de golondrina contiguos (Fig. 13). A continuación se recorta tanto el tejido de dacrón como la duramadre sobrante y se cierra la pieza, circularmente, mediante sutura a mano con mersilene 00000 de ethicon.



Figura 12.



Figura 13.

Queda una pieza cilíndrica, cuya cara externa es el tejido de dacrón con los senos premodelados, que aloja en su interior la duramadre, suturada alrededor de los 3 senos iguales (Fig. 14). Ya no queda más que introducir este conjunto dentro del anillo de teflón previamente forrado con dacron y suturar los bordes superior e inferior del cilindro a los mismos bordes del anillo. (Fig. 15). El aspecto final de la válvula se muestra en las siguientes figuras (Figs. 16 y 17).

Valoración de las cualidades funcionales de las válvulas

En el desarrollo de un nuevo tipo de válvula cardíaca es imprescindible el uso de unos artificios que imiten las condiciones hemodinámicas en las que tendrán que actuar estas prótesis valvulares una vez implantadas en el orificio anatómico para el que han sido diseñadas. Aunque sabemos que las condiciones hidrodinámicas de estos «duplicadores» del pulso cardíaco no son idénticas a las condiciones hemodinámicas del corazón de un ser viviente, sin embargo, durante el desarrollo de un prototipo de válvulas cardíacas, el estudio de su función «in vitro» es in-



Figura 14.



Figura 15.



Figura 16.

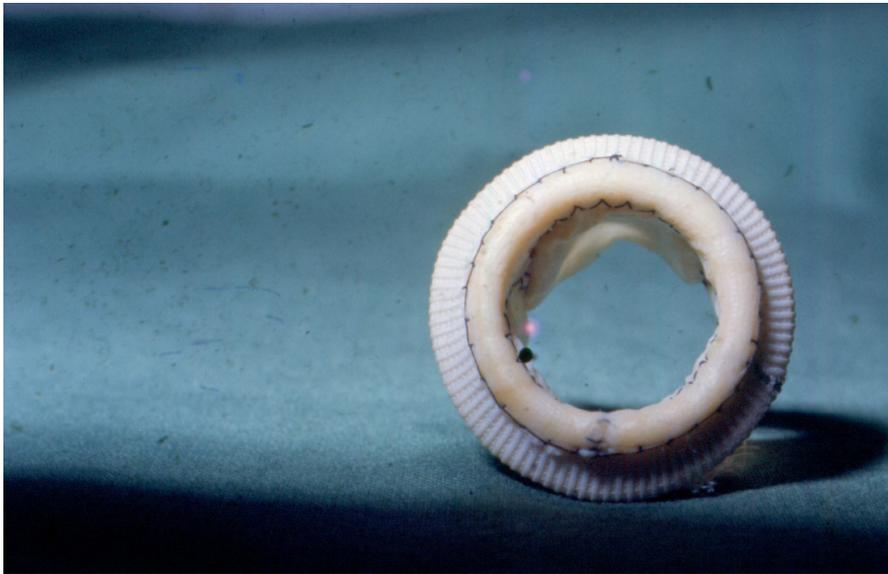


Figura 17.

dispensable para informarnos de cómo se realiza el cierre y apertura de los senos valvulares, del comportamiento ante diferentes regímenes de presión o de la respuesta ante diferencias marcadas del ritmo o frecuencia de los latidos.

Son numerosos los modelos de duplicadores de pulso existentes. Para los diferentes prototipos desarrollados hasta que se consiguió un modelo de óptima función, utilizamos un duplicador desarrollado en el Laboratorio de Cirugía Experimental de la Clínica Puerta de Hierro. Este duplicador reunía las siguientes características:

- Producía un flujo pulsátil similar al cardiaco.
- Se obtenía presiones diastólicas en la cámara ventricular ligeramente negativas o iguales a 0.
- Permitía comprobar visualmente el flujo y mediante la introducción de colorante en una de las cámaras, observar si existía o no regurgitación de la válvula probada.
- Era posible visualizar y registrar foto o cinematográficamente la dinámica valvular.
- Reproducía una onda de pulso con un perfil muy parecido al pulso aórtico.
- El anillo aórtico-ventricular del duplicador era deformable durante el ciclo cardiaco.

Duplicador manual

Cuando ya se ha obtenido un prototipo valvular que muestra un funcionamiento satisfactorio, necesitamos tener la seguridad de que cada una de las válvulas fabricadas presenta un comportamiento funcional tan adecuado como el prototipo. Para ello nos valíamos de un duplicador manual diseñado por Castillo-Olivares y Figuera, que está construido en material plástico transparente. Posee una parte auricular y otra ventricular y entre estas dos cámaras se encuentra un soporte para acoplar la válvula a probar.

Las cavidades auricular y ventricular se encuentran cerradas lateralmente por unas membranas elásticas de goma. Moviendo una de las membranas a la frecuencia deseada se puede reproducir el ciclo cardíaco. Con estos movimientos se transmite presión a las cavidades, con lo que se produce la apertura y cierre de la válvula sometida a prueba. Un nanómetro mide las presiones ventriculares. La función de la válvula se puede observar tanto desde la cara auricular como ventricular.

Este duplicador se esterilizaba en autoclave, por lo que era apto para comprobar la dinámica valvular en condiciones de esterilidad.

Casuística:

Desde 1978 hasta septiembre de 1980, se implantaron un total de 215 bioprótesis de duramadre. 108 en posición mitral, 77 en posición aórtica, 2 en posición tricuspídea aislada, 28 mitro-aórtica, 2 mitro-tricúspides y 4 triples implantaciones mitral, aórtica y tricúspide.

Conclusiones

A) En relación al tejido biológico empleado

La duramadre homóloga conservada en glicerina al 98% y almacenada a temperatura ambiente, no es productora de fenómenos tromboembólicos, no tiene tendencia a la infección y no está sujeta a más procesos degenerativos que otras bioprótesis, y es incluso menor, al menos en los primeros años tras la implantación.

B) En relación al tipo de anillos utilizados

- a) Las válvulas construidas sobre anillos metálicos mostraron buen resultado hemodinámico, flujo central y gradiente mínimo. Confección manual laboriosa, con funcionalidad dependiente de la habilidad y experiencia del constructor. Alto perfil en posición mitral, con potencial obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- b) Las válvulas construidas mecánicamente con anillos flexibles demostraron que los arbotantes flexibles reducían la tensión del material biológico sobre este punto. La construcción mecánica era más uniforme con valvas idénticas en forma y profundidad, perfectamente modeladas. La sutura a máquina de las valvas, en zig-zag, era fuerte y regular. En posición mitral tenían bajo perfil por el diseño del anillo y su alojamiento parcialmente en aurícula. Tenían perfecta adaptación a la configuración geométrica natural de los orificios valvulares cardiacos, con flujo central y mínimo gradiente. El material inerte era bien tolerado por el organismo.

Como conclusión general se puede afirmar que con el empleo de este tipo de válvulas biológicas no es imprescindible utilizar obligatoriamente medicación anticoagulante, lo que supone una importante mejora en la calidad de vida, en comparación con los enfermos portadores de otro tipo de prótesis valvulares mecánicas.

Bibliografía:

Nuevos modelos de prótesis valvulares cardiacas construidas mecánicamente con duramadre homóloga. Tesis doctoral. Gabriel Téllez de Peralta. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. 26 de mayo de 1978.

INTERVENCIONES**Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras**

En relación con la presentación del Profesor Gabriel Téllez de Peralta, sobre la construcción artesanal de bioprótesis cardiacas, quería expresar,

en primer lugar, mi felicitación al Profesor Téllez, por la magnífica exposición. Su trayectoria en los últimos 40 años, es reflejo de la evolución clínica y del desarrollo de las prótesis cardíacas. Sólo un comentario, tras su presentación, y es sobre las nuevas prótesis actuales y las vías para insertarlas a través de cateterismo, sin necesidad de cirugía abierta.

Prof. Lucas Tomás

Escuchar al Profesor Téllez me ha hecho volver atrás unos 40 años. En aquella época se trabajaba en la clínica de la Concepción con el profesor Gregorio de Rábago en los albores de la cirugía cardiovascular. La utilización de artilugios orgánicos e inorgánicos que se comportarían como válvulas mecánicas en el corazón, era en aquella época sencillamente vital. Nosotros operábamos en el quirófano vecino número siete (cirugía maxilofacial) y poníamos atención simplemente lo que se estaba diseñando en el quirófano número seis, cirugía cardiovascular.

Así que por rebosamiento o proximidad sabíamos que en el seis empezaban a implantar válvulas artificiales en el corazón y que estaban creando modelos-diseños, orgánicos e inorgánicos que cumplieran el control del flujo sanguíneo y que evitaran el reflujo.

Trabajaban como auténticos pioneros en el diseño de nuevas —mejores— más eficaces válvulas. Yo tuve la suerte de tener en mis manos algún prototipo de aquel maravilloso artilugio.

Mi pregunta es: cierto que hubo una auténtica carrera para conseguir nuevas y mejores válvulas que dirigieran el flujo sanguíneo y que evitaran el reflujo debería ser muy importante controlar la función, hemodinámica para variar la morfología de la válvula y función.

Y un comentario sobre la defensa inmunológica del paciente, dicho de otra manera, la tolerancia del organismo hacia sobre estas prótesis extraordinariamente lábiles, pero que en definitiva deberían comportarse como cuerpos extraños y que había que intentar que no fueran eliminados por el organismo. Es cierto que los conocimientos de la respuesta inmunológica en aquellos momentos, estaba en fase inicial. Esta es mi segunda pregunta: ¿qué fármacos utilizaban para ello?

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. Ramón y Cajal

Muchas gracias Prof. Ramón y Cajal por sus amables comentarios. En relación a las nuevas prótesis que se implantan de manera percutánea por los cardiólogos intervencionistas, conocidas por el acrónimo TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) son una adquisición relativamente reciente, pues la primera vez que se utilizó un dispositivo valvular alojado en un catéter fue en abril de 2002, por Alain Cribier, en Rouen (Francia).

La indicación inicial era en pacientes sintomáticos con estenosis aórticas calcificadas importantes de edad avanzada, en los que se consideraba que el riesgo quirúrgico con circulación extracorpórea era prohibitivo para una cirugía convencional con circulación extracorpórea. Esta situación acaecía en el 30% de los casos.

En el tiempo transcurrido desde entonces han ido apareciendo nuevos modelos, cada vez más perfeccionados, y los resultados pueden considerarse similares a la cirugía convencional y superiores al tratamiento médico en los pacientes inoperables. Hay algunas complicaciones, como la insuficiencia aórtica perivalvular, que será necesario mejorar en el futuro.

También los cirujanos cardiovasculares disponemos actualmente de nuevos recursos técnicos para simplificar la implantación de las prótesis valvulares aórticas. Se trata de válvulas construidas con pericardio bovino montadas en un anillo súper elástico autofijable que permite, una vez extirpada la válvula enferma, implantarse sin necesidad de suturarla en el anillo aórtico.

Con la mayor experiencia y perfeccionamiento de los dispositivos, es previsible que puedan ampliarse las indicaciones de las TAVI a pacientes con menor riesgo quirúrgico.

Al Prof. Lucas Tomás

Muchas gracias por sus comentarios que me retrotraen a una época inolvidable de los inicios de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, pues fuimos al mismo tiempo testigos y protagonistas de la consolidación de las técnicas de implantación de las distintas modalida-

des de prótesis valvulares cardíacas, tanto biológicas como metálicas, en aquella ilusionante aventura inicial.

Es de justicia resaltar que fue el Dr. Gregorio Rábago, en la Fundación Jiménez Díaz, el primero en utilizar con éxito, en diciembre de 1958, la máquina de circulación extracorpórea en España.

En septiembre de 1952 Hufnagel había implantado una prótesis valvular que consistía en un cilindro rígido en cuyo interior se desplazaba un abola que permitía el avance unidireccional de la corriente sanguínea, impidiendo su retroceso. Esta primera válvula artificial se implantó en la aorta torácica descendente, para corregir una insuficiencia valvular aortica.

Hasta 1960 no se consiguió implantar estas válvulas de bola en su posición anatómica, tanto en el orificio mitral (Harken) o en posición aortica (Starr).

A las válvulas de bola siguieron nuevos modelos con más bajo perfil, con un disco central que se desplazaba axialmente o bien con un disco oscilante.

De los diferentes modelos, se impuso especialmente en Europa la válvula de Bjork, válvula de disco oscilante utilizada por primera vez en 1969. En 1978 se introdujo la válvula de St. Jude Medical, que constaba de un elemento móvil con dos hemidiscos basculantes sobre un eje central, abriendo hasta los 85° cada una de las valvas semicirculares, permitiendo un flujo central casi laminar. Existen muchos otros modelos muy parecidos en diseño, fabricados con carbono pirolítico, todos muy fiables en cuanto a evitar el fallo estructural o en la tasa de tromboembolismo o trombosis valvular.

Desde el principio de la cirugía del reemplazo valvular ha existido interés en conseguir sustitutos valvulares biológicos, inicialmente homoinjertos de válvula aortica en la década de 1960-1970, pero por la dificultad de obtener un número adecuado a las demandas existentes los esfuerzos se dirigieron a conseguir heteroinjertos preservados o a fabricar sustitutos valvulares con otros tipos de tejidos, consolidándose especialmente tanto las válvulas porcinas como las construidas con pericardio bovino, acuñándose en 1979 el término "bioprótesis" para los heteroinjertos montados sobre un soporte.

Después de ensayar diferentes productos, desde 1968 se utiliza el glutaraldehilo como método de curtido y preservación del tejido biológico. Prácticamente no existe antigenicidad porque tras el curtido, el injerto queda reducido a un mero esqueleto o armazón biológico inviable, pudiendo con toda propiedad considerarse como una verdadera prótesis biológica con muy bajo grado de antigenicidad.

PAPEL DE LAS UNIDADES DE MAMA EN LA MEDICINA ACTUAL

ROLE OF BREAST UNITS IN MODERN MEDICINE

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO SIERRA GARCÍA

Académico de Correspondiente

Resumen

Para poder comprender como se ha llegado en la medicina actual a la aparición de las Unidades y concretamente a la de la Patología de la Mama, es necesario retroceder en la Historia de la Medicina de los últimos años y estudiar la evolución de la misma tanto en el ámbito general como en nuestra RANM. El conferenciante basándose en 50 años de ejercicio profesional y de cerca de 40 años como Académico Correspondiente, expone su punto de vista como testigo y actor de esta evolución.

Las Unidades de Patología Mamaria (UPM) nacen como necesidad de poder dar a las mujeres una medicina global y actual en todos los aspectos que abarca la patología mamaria. La abrumadora cantidad de descubrimientos, diagnósticos y terapéuticos que día a día van apareciendo, hace casi imposible que una persona pueda abarcarlos si no se dedica únicamente a esta rama de la medicina. Igualmente requiere dedicación estrecha en lo que se refiere al manejo y dominio de las técnicas, tanto diagnósticas como terapéuticas que cada día acontecen y que muchas de ellas pueden realizarse en Hospital de Día y en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria.

Se exponen dentro de las UPM sus protocolos, sus fuentes, los componentes de la misma, los circuitos preestablecidos, sus fines, las sesiones clínicas periódicas junto con los aspectos docentes y de investigación del grupo multidisciplinario que las integra. Por último, se señalan los requisitos y las normas que la Comunidad Europea (EUSOMA) exige para su formación y funcionamiento y el derecho de la mujer de hoy a poder ser atendida en la patología de la mama dentro de estas unidades.

Abstract

The ponent argues that in current medical practice, the creation of units has appeared in response to the need of different medical specialist to group

for the diagnosis and treatment of pathologies that require a multidisciplinary approach. In this way, there are pathology of sleep units, hypertension, etc.

The Breast Unit groups more than twelve specialists who diagnose and treat breast disorders under a uniform protocol that is current and upon in order to achieve the best results.

INTRODUCCIÓN

Para conocer que son a día de hoy las Unidades de Patología de la Mama, hemos de retroceder en el tiempo y ver a cuál ha sido la evolución de nuestra especialidad, la cirugía general respecto a la patología mamaria en los últimos años. Como quiera que el autor de este artículo ingresara tras un concurso nacional en el año 1979 como académico correspondiente, pienso que estos casi 40 años en la RANM nos posibilitan ver cómo ha sido la evolución de nuestra especialidad, la cirugía general dentro de las paredes de esta institución. Desde el momento que tomamos posesión hemos desarrollado durante los años sucesivos distintas conferencias que prácticamente han abarcado todos los campos de la cirugía general. Así pues, ingresamos a través de un trabajo de investigación titulado «La linfoblebostomía interna del conducto torácico en el tratamiento de la ascitis», cuatro años antes habíamos obtenido el premio libre de investigación Conde de Cartagena de la RANM con un trabajo titulado «La tirolinfografía en el estudio de la afecciones ganglionares del cuello». En los años posteriores las conferencias y trabajos publicados fueron sobre «Cirugía endocrina», «Cirugía de las patologías congénitas», «Cirugía abdominal», «Cirugía del Cáncer de piel», «Cirugía de los traumatismos», «El politraumatizado» y un largo etc... También durante estos años el Presidente de la RANM Profesor Botella tuvo a bien presentarnos el libro que escribimos sobre «Infecciones quirúrgicas» y años más tarde, el entonces Presidente Profesor Hipólito Durán nos presentó el «Manual de Cirugía de Urgencias» que también habíamos escrito.

Sin embargo, en los últimos años nuestras intervenciones se han ido dedicando a la patología de la mama y las novedades diagnósticas y terapéuticas que a lo largo de los años han ido apareciendo.

LA PATOLOGÍA DE LA MAMA

Referente a este campo de la medicina, los avances que han ido apareciendo en los últimos años han hecho que, poco a poco, los médicos que

han actuado dentro del mismo tengan que dedicarse casi por completo a este apartado de la medicina. Por otra parte, el tratamiento multidisciplinario que exige algunas enfermedades mamarias y fundamentalmente el Cáncer hacen necesario que varias especialidades actúen conjuntamente en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama.

Fue a finales de los 70 cuando se creó la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (figura 1). De la que formamos parte desde su creación y en su junta directiva durante más de 10 años. Por primera vez en nuestro país se crea una sociedad dedicada exclusivamente a la mama y formada por más de una docena de distintas especialidades que conjuntamente entrarán a formar parte de esta sociedad.

Por aquellos años nosotros habíamos realizado creemos, por primera vez en nuestro país, la primera cirugía conservadora en el tratamiento del cáncer de mama y este hecho fue objeto de una intervención en esta



COMITE EDITORIAL

(Junta Directiva de la Asociación)

Presidente:	Dr. Miguel Prats Esteve
Vicepresidente:	Dr. Alfonso Fernández-Cid Fenollera Dr. Enrique Fuster Diana Dr. Juan M. San Román Terán
Secretario:	Dr. Eduardo Basilio Bonet
Vicesecretario:	Dr. Albert Biete Solá
Tesorero:	Dr. Andrés Fresnadillo Raso
Bibliotecario:	Dr. Gerardo Zornoza Celaya
Vocales:	José G. Díaz Faes <u>Antonio Sierra García</u> Félix Checa Ayet Armando Tejerina Gómez Pascual Molina Faus Antonio Herrero Giménez

Figura 1.



Junta Directiva AEC

Presidente

A. Gómez Alonso
Correhuela, 17.
37001 Salamanca.

Vicepresidente 2.º

R. Trullenque Peris
Gran Vía Marqués de Turia, 64.
46005 Valencia.

Vicesecretario

A. Larrad Jiménez
Avda. Felipe II, 17.
28009 Madrid.

Vicepresidente 1.º

E. Moreno González
Velázquez, 91, bajo dcha.
28006 Madrid.

Secretario general

J.I. Landa García
Ferraz, 71.
28008 Madrid.

Tesorero

A. Muñoz-Calero
Príncipe de Vergara, 90, 5.º B.
28006 Madrid.

Revista Cirugía Española

Director

J.L. Balibrea Cantero
Urbanización Los Sauces.
Ctra. Plantío, 19.
28220 Madrid.

Jefes de Redacción

A. Suárez García
Urbanización Monte Alto, 19.
28400 Collado Villalba, Madrid.

Secretario de Redacción

P. Rico Selas
F.C. Sáinz de Robles, 1.
28035 Madrid.

X. Rius Cornadó
Teodora Lamadrid, 41, 3.º 2.º
08022 Barcelona.

Asesor bibliográfico
J.L. Pardo
Trav. C. Artillería, 9.
30002 Murcia.

Secciones

Investigación

J. Arias Pérez
Ayala, 84, 3.º B.
28001 Madrid.

Infección Quirúrgica

M. Cainzos Fernández
Lugar de Sebe, 28.
Cacherías-Teo.
15886 Santiago de Compostela.
La Coruña.

Cirugía Endoscópica

E. Laporte Roselló
Calvet, 31, 4.º 1.º
08021 Barcelona.

Coloproctología

S. Lledó Matoses
Plaza Palencia, 4, 4.º
46021 Valencia.

Pared abdominal y suturas

M. Hidalgo Pascual
P.º de la Castellana, 134, 3.º
28036 Madrid.

Formación Posgraduada

J. Fdez.-Llamazares Rodríguez
Buenos Aires, 11-13.
08029 Barcelona.

Cirugía Hepatobiliopancreática

D. Casanova Rituerto
Urb. Univ. 44.
39110 Soto Marina. Santander.

Cirugía Torácica

G. Ramos Seisdedos
San Ildefonso, 3.
47005 Valladolid.

Patología de la Mama

A. Sierra García
Ródano, 2. Urb. Ciudadcamp.º
28700 San Sebastián de los
Reyes, Madrid.

Cirugía Endocrina

S. Sancho Fornos
Plaza Tetuán, 6.
46003 Valencia.

Cirugía Esofagogástrica

M. Sans Segarra
Aragón, 174-176.
08011 Barcelona.

Figura 2.

Real Academia bajo el título de «Evolución de la Cirugía del Cáncer de Mama». Años más tarde, con más de 200 casos de cirugía conservadora en el cáncer de mama demostramos que obteníamos los mismos resultados que con la amputación, ponencia que llevamos al Congreso Mundial de Houston y que luego volvimos a presentar en esta Academia en una conferencia con el título de «La Cirugía Conservadora del Cáncer de Mama después de 17 años de experiencia».

Por aquellos años, (figura 2), en la Asociación Española de Cirujanos creamos, entre otras secciones, la Sección de Patología de la Mama por primera vez en su historia y se nos encomienda la dirección y coordinación de la misma, comenzando la organización de reuniones anuales en distintas provincias de nuestra geografía.

Ya por entonces, la sociedad española empieza a preocuparse de la necesidad del diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer de mama. Por entonces es la publicación del libro nuestro titulado «Manual de exploración del Cáncer de Mama» (1) y también intervenimos en otros libros publicados por la Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid dedica-

dos a la formación de médicos generales y que llevaban el título de «Guía de formación del personal sanitario de autoexploración» (2) y «Manual oncológico del Cáncer de Mama» (3).

¿Qué estaba pasando? La mujer estaba concienciándose del problema, se les estaba formando en el conocimiento de la importancia de la autoexploración, del diagnóstico precoz y fueron apareciendo campañas de screening en mujeres sanas para la detección del cáncer de mama en estadios precoces subclínicos que permitirían cada vez operar el cáncer de mama en estadios más tempranos.

UNIDADES DE MAMA

Las Unidades de Mama (UM) van a nacer de la necesidad por una parte por parte de nuestros profesionales de dedicarse a la Patología Mamaria (PM) como única manera de poder adquirir los conocimientos necesarios para poder aplicar las técnicas diagnósticas y terapéuticas que día a día van a aparecer en la medicina mundial y que la mujer así se lo demandan. Por otra parte, la necesidad de aunar varios tipos de distintos especialistas que actúen conjuntamente y bajo el control de protocolos consensuados, actualizados y contrastados con otros protocolos a nivel mundial, hacen necesario la aparición de estas UM. Dichas unidades se van a formar siguiendo las normas de la sociedad europea de patología mamaria (EUSOMA) y de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM).

Por aquel entonces, no como UM, sino como Grupo de Trabajo en Patología de la Mama, creamos en el Hospital 12 de octubre el primer Protocolo en PM y bajo nuestra dirección reunimos a más de treinta profesionales y así empezó en nuestro hospital la andadura.

CUADRO 1. MOTIVOS APARICION DE LAS UPM.

- Preocupación autoridades sanitarias.
- Demanda por parte de la mujer.
- Facultativos dedicados a Patología Mamaria.
- Adquisición nuevos conocimientos.
- Manejo nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas.
- Actuación siguiendo protocolos multidisciplinarios.
- Necesidad coordinación de especialistas.
- Sesiones semanales. Medicina personalizada.

En el Cuadro 1 se exponen los motivos a que han dado lugar la aparición de estas Unidades y que han sido los que tanto las autoridades sanitarias como a los facultativos han movido para la creación de estas unidades, sin olvidar la demanda por parte de la mujer.

CUADRO 2. OBJETIVOS DE LAS UPM.

- Unidades Multidisciplinarias.
- Ubicadas en hospitales o centros.
- Prevención. Diagnóstico. Tratamiento. Seguimiento.
- Conexiones con fuentes de ingresos.
- Disponen de CMA. Vías clínicas y Hospital de Día.

En el Cuadro 2 están reseñados los objetivos de las unidades. Así, en primer lugar su ubicación, las tareas que les están encomendadas, las conexiones con las fuentes de donde provienen los ingresos, así como la

relación con los departamentos de cirugía mayor ambulatoria y el hospital de día.

CUADRO 3. GENERALIDADES DE LAS UPM

- **Estructura y ubicación.**
- **Cartera de servicios.**
- **Registro entradas-salidas.**
- **Información. Libro Acogida.**
- **Base de Datos propia.**
- **Gestión y Objetivos propios.**
- **Circuito de pacientes.**
- **Protocolo consensuado. Actualizado. Contrastado.**
- **Reuniones semanales.**
- **Indicadores de resultados.**
- **Gestión y objetivos propios.**
- **Aspectos operativos: vertical-trasversal.**

En el Cuadro 3, están reflejados los componentes de las unidades. Están reseñados todos los departamentos y aspectos de que se componen y la sistemática que se lleva a término, así como los controles que se realizan en las distintas reuniones tanto en lo referente a las sesiones como en la puesta en marcha y actualización de los protocolos.

CUADRO 4. VENTAJAS PARA LA MUJER.

- **EUSOMA: derechos de la mujer. 1 UPM x 300.000 hab.**
- **Confianza. En manos de expertos.**
- **Centro Integrado que actúa protocolariamente.**
- **Centralización. No desplazamientos.**
- **Circuito establecido. No pérdidas.**
- **No lista de espera. Tiempos contrastados.**
- **Tratamiento personalizado.**
- **Técnicas modernas menos agresivas.**
- **Posibilidad de CMA y de Hospital de Día.**

En el Cuadro 4 se exponen todas las ventajas que para la mujer suponen las unidades de mama en lo que a seguridad y confianza se refiere evitando retrasos y molestias innecesarias y reduciendo notablemente los tiempos de espera. En cualquier caso, la sociedad europea de patología mamaria (EUSOMA) recomienda la existencia de una UPM por cada 300.000 habitantes.

CUADRO 5. GESTIÓN

- **Beneficio de pacientes.**
- **Menor consumo recursos materiales.**
- **Mejora costes/beneficios.**
- **Controles de Calidad Continuados y Contrastados**
- **Respaldo por vías de investigación clínica.**
- **Componentes con formación continuada.**
- **Programas de formación anual**

En el Cuadro 5 se detallan desde el punto de vista de la gestión los detalles necesarios de que constan las unidades y los beneficios dentro de este apartado que las unidades proporcionan.

CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA EN LAS UNIDADES DE MAMA

La Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA) en las UM ha llegado como consecuencia de la aparición de las técnicas mínimamente invasivas que han logrado minimizar enormemente el traumatismo causado por la cirugía, junto con los progresos logrados en anestesia y reanimación, las conexiones del centro con los domicilios, dentro de una buena relación médico paciente y de unos protocolos de actuación con circuitos preestablecidos. Como puede apreciarse en los cuadros expuestos estos procedimientos de CMA en las UM han incluido prácticamente casi todas las patologías de la mama con gran satisfacción por parte de la mujer al haber desaparecido el impacto y la problemática de la hospitalización y además con la ventaja de disminuir la lista de espera, las estancias hospitalarias y los costos de los procesos.

Las Vías clínicas expuestas, representan un control detallado que nosotros hemos puesto en marcha y que controlan nuestro buen hacer tanto en la UM como en las CMA realizadas. En ellas se plasman los planes asistenciales dentro de los procesos de curso clínico predecibles tanto en objetivos generales como en las referentes a la patología mamaria y a la cirugía mayor ambulatoria.

Sin embargo, si conviene recalcar como cirujano dedicado a la mama que soy, que estas técnicas mínimamente invasivas que van a permitir operar los cánceres de mama iniciales en los primeros estadios a través de incisiones mínimas que van a dejar la mama después de la operación prácticamente igual que estaba, requieren una gran destreza por parte del médico que opere que ha de saber manejar la cirugía detectando los tumores milimétricos con ayuda de isotopos radioactivos que los marcan y guiados por una sonda de registro difícil de manejar si no se tiene gran experiencia.. Igualmente en la detección del ganglio centinela a través de una mínima incisión y que puede estar en lo más profundo de la axila (nivel 3) o en la cadena de la mamaria interna junto a las pleuras, recordar que la mama no está en un sitio cualquiera del organismo, que está en el tórax, y por lo tanto íntimamente unida y relacionada con órganos y estructuras torácicas, tanto la glándula en si como sus venas, arterias,

linfáticos y estructuras ganglionares que durante el acto quirúrgico han de manejarse y que los componentes torácicos pueden verse afectados durante la intervención, lo cual demanda una actuación inmediata sobre las posibles estructuras dañadas. Por todo ello, no vamos a entrar en el litigio de quien debe operar la mama. Pues bien, cualquier facultativo dedicado a este apartado de la medicina puede hacerlo, pero eso sí, es imprescindible que quirúrgicamente sepa manejarse en las estructuras y procedimientos de la cirugía torácica, que es donde íntimamente está ubicada la mama y que sería una temeridad, que si no es así, tenga la osadía de meterse a operar en un campo que no domina.

En un libro titulado «Técnicas Quirúrgicas en Cirugía Menor» escrito por nosotros y editado por EDIMSA (4) exponemos todas estas técnicas con el detalle que precisan.

CUADRO 6. CARACTERÍSTICAS DE LA CMA.

- **Técnicas mínimamente invasivas.**
- **Progresos en anestesia y reanimación.**
- **Nivel cultural de pacientes.**
- **Relación médico-paciente. Flujo información.**
- **Conexión hospital-domicilio.**
- **Hospital de Día. Circuito.**
- **Control calidad. Vías clínicas**

En este cuadro se exponen cuáles han sido los adelantos y adquisiciones para llegar a este tipo de cirugías, así como las sistemáticas y los controles por las que han sido tipificadas.

CUADRO 7. VENTAJAS DE LA CMA.

- **Menor trauma quirúrgico.**
- **Alta en el día.**
- **Agrado del paciente.**
- **Vigilancia domiciliaria. Personal adiestrado.**
- **Solución ausencias domésticas.**
- **Mejoría impacto emocional (hospitalización).**
- **Disminución de L.E. , estancias hospitalarias y costos.**

En este cuadro se detallan las múltiples ventajas para la paciente, también para los médicos y también para el hospital y organización sanitaria, eficiencia y gestión.

CUADRO 8. PROCEDIMIENTOS EN PM. EN CMA.

- **Tumores benignos.**
- **Biopsias quirúrgicas.**
- **Biopsias radioguiadas- ROLL.**
- **Patologías congénitas.**
- **Patología Árbol Canalicular.**
- **Infecciones y fístulas.**
- **Tumorectomías amplias por cáncer.**

En este cuadro podemos apreciar como hoy día, siendo la mayoría de cirugías en PM mínimamente invasivas, casi todas pueden ser realizadas en CMA.

CUADRO 9. VÍAS CLÍNICAS

- **Planes asistenciales-Procesos de curso clínico predecible.**
- **Objetivos Generales:**
 - ▶ Máxima calidad
 - ▶ Ajustes de recursos
 - ▶ Evitar retrasos innecesarios
- **En Patología Mamaria:**
 - ▶ Alta prevalencia
 - ▶ Variabilidad conocida
 - ▶ Procesos predecibles
 - ▶ Indicadores de medida
- **En CMA:**
 - ▶ Informe de alta
 - ▶ Encuestas de satisfacción
 - ▶ Post operatorio en domicilio
 - ▶ Citas. Revisiones. Teléfonos de contacto

Estas vías clínicas son muy importantes tenerlas en cuenta en estos planes asistenciales en patología mamaria y en los procesos de curso clínico predecibles, con unos objetivos de relevancia no solo en las UPM sino también en lo que se refiere a los procesos en CMA.

La Asociación Española de Cirujanos, en el año 2006 pone en marcha la publicación de las Guías Clínicas sobre los múltiples campos de nuestra especialidad y es así como, a nosotros nos encarga que realicemos la publicación de la «Guía Clínica en Patología de la Mama» (5) que se publicó con éxito y fue presentada en Sesión Ordinaria en esta RANM. En ella a lo largo de 50 extensos capítulos se exponen todos los últimos acontecimientos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama.

INVESTIGACIÓN Y FORMACIÓN

Es fundamental que tanto la unidad en si como cualquiera de sus componentes se recicle anualmente y estén al tanto de los cambios que día a día acontecen en este campo de la medicina tanto en lo que al protocolo se refiere como a las disciplinas de cada uno de sus componentes. Por ello la SESPM ha creído conveniente en las normas de aplicación a la UPM que al menos un miembro de cada especialidad sea miembro de la sociedad para así está al tanto de los consejos o advertencias que la sociedad comunique a las unidades.

Las sesiones clínicas de discusión de casos periódicas serán imprescindibles para que consensuadamente se apliquen a cada caso tratamientos personalizados y también los seguimientos. Las sesiones monográficas serán también imprescindibles para actualizar temas y formar a futuros especialistas en las distintas especialidades que tocan la patología de la mama. Así, también los protocolos serán periódicamente actualizados al igual de los controles de calidad y vías clínicas de actuación.

En la UPM de la Clínica Ruber que nosotros coordinamos, tenemos a este respecto publicaciones propias con «Folleto de Acogida a la Paciente», «Libro de Preguntas y Respuestas a la paciente con cáncer de mama» (6) y desde hace seis años organizamos unos «Cursos de Actualización sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama «que están integrados en los programas de formación Continuada del Colegio de médicos de la comunidad de Madrid y auspiciados por la Asociación Española de Cirujanos en donde anualmente los componentes de esta unidad exponen y forman a los médicos interesados en las novedades diagnósticas y terapéuticas dentro de este campo de la medicina que cada día más interés ocasiona.

CUADRO 10. INVESTIGACIÓN Y FORMACIÓN

- **Sesiones semanales multidisciplinarias.**
- **Sesiones monográficas.**
- **Sesiones de control de calidad.**
- **Actualización protocolos y vías clínicas.**
- **Publicaciones: revistas y libros.**
- **Formación de especialistas en P.M.**
- **Cursos Anuales de Actualización.**

Las Unidades de Mama son hoy día una realidad imprescindible, la medicina actual así lo exige y la mujer de hoy así lo demanda.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) *Exploración Básica de la Mama*. A. Sierra García. Editorial Aula Médica Edic. CEA. S.A. Madrid.1987.
- (2) *Guías de Formación del Personal Sanitario en Autoexploración*. Oficina Regional de Coordinación Oncológica de la Consejería de Salud de la CAM.1991.
- (3) *Manual Oncológico de Cáncer de Mama*. Oficina Regional de Coordinación Oncológica de la Consejería de Salud de la CAM. 1992.
- (4) *Técnicas de Cirugía Menor*. A. Sierra García. Edimsa. Madrid 1995.
- (5) *Cirugía de la Mama*. A. Sierra García. Arán Editores. Madrid 2006.
- (6) *Cáncer de Mama. Las Preguntas y Respuesta Imprescindibles*. A. Sierra García y Cols. Editado por Rúber. Madrid 2012.

INTERVENCIONES**Prof. García-Sancho Martín**

Mi felicitación al conferenciante por su brillante y completa exposición sobre la conveniencia de la existencia de unidades mamarias. La

mayoría de las reflexiones y preguntas que ha sugerido su exposición ya han sido hechas por quienes me han precedido en uso de la palabra y no procede repetirlas. Únicamente me queda preguntarle por su actitud terapéutica frente al cáncer de mama llamado triple negativo, es decir, carente de receptores par estrógenos, para progesterona y para HER-2\neu.

Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras

En relación con la ponencia presentada por el Profesor Antonio Sierra García sobre el papel de las unidades de mama en la medicina actual, felicitar al Profesor por la magnífica exposición y la enorme experiencia que tiene en el estudio de la patología mamaria desde todos los ángulos, desde hace ya varias décadas.

Y en relación con su presentación y con la problemática de los tumores de mama, quería hacerle 2 comentarios:

El primero es que, aunque ha habido enormes avances en los últimos años en relación con el conocimiento del cáncer de mama, las expectativas de supervivencia en pacientes con tumores avanzados, con metástasis a distancia, sigue siendo muy semejante a la que acontecía hace 30 años. El avance ha sido sustancial, fundamentalmente en tumores pequeños y en el diagnóstico precoz con las Unidades de Patología Mamaria, mamografías... Los estudios genéticos, de genes de predisposición familiar al cáncer, como los genes BRCA1 y BRCA2, son muy importantes pero sabemos que su detección se observa solamente entorno al 20% de los casos con fuerte carga familiar. Es decir, hay casi un 80% de casos de cáncer de mama «familiares» donde aún desconocemos el gen o genes responsables.

Yo tenía una pregunta que hacerle al Profesor Sierra, y es en relación a un tema que a nivel personal me interesa y preocupa mucho. Es la problemática de la heterogeneidad intratumoral. Los patólogos sabemos la gran variabilidad morfológica que hay en los tumores y entre las diferentes áreas del mismo tumor, así como la enorme heterogeneidad genética intratumoral.

Por tanto, mi pregunta es que cómo ve usted, la información que se puede obtener de pequeñas biopsias o trucuts de un tumor de mama, donde el patólogo tiene que decir el diagnóstico anatomopatológico, las características citológicas y el grado de malignidad, así como estudiar los factores moleculares y hormonales que puedan ser relevantes a nivel

de pronóstico y tratamiento. Y digo esto porque dicha información puede estar sesgada al reflejar las características de una pequeña parte del tumor y dado que sabemos la alta frecuencia de heterogeneidad en otras áreas del tumor.

Y en relación con esta heterogeneidad, también preguntarle y comentar cómo vislumbra el Profesor la correlación entre las imágenes mamográficas o de resonancia con la heterogeneidad intratumoral. Muchos patólogos, pensamos que las técnicas de imagen, que reflejan cada vez más y mejor las aéreas de heterogeneidad, tienen que correlacionarse con la biopsia

Prof. Escudero

Yo obligatoriamente tengo que hablar.

En primer lugar tengo que felicitar al Dr. Sierra por traer a la Academia un tema tan importante como es el de las Unidades de Patología de la mama en la Medicina actual.

Como premisa fundamental quiero decir que la mama es un **órgano del aparato genital femenino**. La mama en su patología, que no siempre es cancerosa, el primer médico que la ve es el ginecólogo. A él acuden en primer lugar las adolescentes, las embarazadas con problemas mamarios o con mastitis puerperales o una posiblemente maligna o realmente un cáncer. Es decir el ginecólogo es al que primero consultan las mujeres.

En las unidades de Patología mamaria el cirujano es uno más del equipo multidisciplinar que la componen: los ginecólogos, los endocrinólogos, los oncólogos médicos y radioterapeutas, los radiólogos, patólogos, etc.

Por otra parte hoy día las mujeres son muy conscientes de que deben hacerse un chequeo ginecológico rutinario en el que siempre va incluida la mamografía, que por cierto es menos desagradable que la colonoscopia tan rutinaria también.

Por todo ello pienso que los cuidados de la patología mamaria los debe coordinar un ginecólogo y con esto contesto en parte a lo que ha preguntado el Prof. Sánchez, sobre la supuesta controversia ginecólogo-cirujano. Aunque creo debe hacerlo el conferenciante. En quien debe operar el cáncer de mama, si el ginecólogo o el cirujano, yo le contesto que el que lo haga mejor, pero le puedo decir que después de muchos

años de experiencia y de muchos cánceres operados con todo tipo de cirugías agresivas, conservadoras, con o sin linfadenectomía, la cirugía del cáncer de mama es la más fácil de la cirugía oncológica genital, aunque es verdad que requiere como toda cirugía una experiencia previa.

Las Unidades de Patología mamaria son hoy día fundamentales en los hospitales. El Hospital Clínico de San Carlos fue, hace ya muchos años, uno de los primeros en crear esa unidad en el Servicio de Ginecología y aunque creo que recientemente ha adquirido cierta independencia administrativa, sigue siendo dirigida e integrada por ginecólogos en estrecha relación y dependencia con las demás especialidades.

El cáncer de mama, como ha dicho el Prof. Eduardo Díaz Rubio hoy tiene expectativas de curación del 86% de los casos y con una excelente calidad de vida. Ello es en gran parte por la función de las Unidades multidisciplinarias de Patología mamaria.

Vuelvo a felicitar al Dr. Sierra por la oportunidad de traer este tema a la Academia.

Prof. Rodríguez Rodríguez

Hemos escuchado con gran interés, su larga trayectoria que nos ha mostrado en el cáncer de mama.

La utilización metodológica pluridisciplinar sobre un proceso definido, es sin duda uno de los avances de la medicina de los últimos tiempos. Hoy día son habituales los protocolos consensuados, y los comités de decisión y un ejemplo de ello, es precisamente en el cáncer de mama.

La utilización en el diagnósticos del ganglio centinela ha evitado las grandes adnoganglectomias radicales, y con ello los linfedemas postoperatorios, siguiendo sin tener relación con la utilización de quimioterapia y radioterapia.

Los programas de Medicina Física y Rehabilitación toracomamarias, sin y con implante, postquirúrgicos y de miembros superiores son norma en el proceso.

Tal vez, lo que queda fuera de las unidades de mama, son los tratamientos del linfedema del miembro superior cuando, aparecen frecuentemente a los seis u ocho años de la intervención, cuando, valvulas, insuficiencia linfática derivada, presencia de cadenas linfáticas, concurren aparentemente de forma esporádica, o a veces tal como señalan los pacientes, después de haber efectuado sobreesfuerzos repetitivos. Dada

nuestra larga experiencia en este campo, si llevan estos procesos diferidos me gustaría conocer que metodología de drenaje linfático manual desarrollan y si además efectúan técnica compleja con vendaje de doble capa, si contraindican la linfoterapia mecánica y la presoterapia, y que modelos de apoyos técnicos de manguitos emplean.

Muchas gracias por su aportación.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

La conferencia de Téllez sobre las prótesis biológicas nos ha hecho recordar a Tamames y a Figuera y a toda la gran escuela de cirugía cardiaca de Puerta de Hierro, ha escrito páginas brillantes en la historia de la cirugía cardiaca española.

Respecto a Antonio Sierra ha puesto de relieve el valor de la experiencia quirúrgica y sobre todo ha puesto en valor la necesidad de trabajo multidisciplinar, lo cual en una Institución como la nuestra es un valor asumido por su propia constitución.

Los dos conferenciantes tienen en común haber sido pioneros en sus áreas respectivas y nos han ofrecido una sesión llena de enseñanza clínica.

Muchas gracias a todo por su asistencia y se levanta la Sesión.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 24 DE MARZO DE 2015

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

**LA MISTERIOSA ENFERMEDAD DE ÉBOLA
UN ENIGMA ECOLÓGICO**

***THE MISTERIOUS EBOLA DISEASE.
AN ENIGMA IN ECOLOGY***

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

**GRUPOS PRIORITARIOS DE VACUNACIÓN CONTRA
EL HERPES ZÓSTER**

***PRIORITY GROUPS VACCINATION AGAINST HERPES
ZOSTER***

Por el Ilmo. Sr. D. ÁNGEL GIL DE MIGUEL

Académico de Correspondiente

LA MISTERIOSA ENFERMEDAD DE ÉBOLA UN ENIGMA ECOLÓGICO

THE MISTERIOUS EBOLA DISEASE. AN ENIGMA IN ECOLOGY

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

La enfermedad de Ébola es una enfermedad infecto-contagiosa de origen viral y caracterizada en su comienzo por una elevación térmica superior a 38°C, seguida de hemorragia generalizada de carácter agudo y grave con pérdida rápida de toda clase de fluidos orgánicos, con abundante pérdida sanguínea, que lleva a un descenso de esta presión, deshidratación, desequilibrio orgánico general. Todo ello puede originar un shock hipovolémico o un fallo multiorgánico. Es una enfermedad de origen animal transmisible al hombre, cuya letalidad varía de 50 a 80 por cien, según el tipo de brote epidémico. Es originada por un Filovirus o Ebolavirus. En este momento es una enfermedad «estrella» por encontrarse en plena actividad epidémica lo que supone un gran peligro africano para la Sanidad Mundial.

Es esta exposición se valoran todos los aspectos mencionados y, en especial, se valora el ciclo de infección y contagio, que parte de un reservorio animal, a fin de evitar el contagio inicial reservorio-hombre, tan necesario sin antivirales ni vacunas efectivas por el momento.

Abstract

Ebola disease is a contagious viral disease characterized initially by a temperature increase above 38°C, followed by generalized acute and severe hemorrhage, with rapid loss of all types of body fluids, with abundant blood loss, leading to a decrease in blood pressure, dehydration, general organic imbalance. All this can lead to hypovolemic shock or multiorgan failure. It is an animal disease transmissible to man, whose case-fatality rate varies from 50 to 80 percent, depending on the type of outbreak. It is caused by a Filovirus or Ebolavirus. Presently, it is a «star» disease, as it is an active epidemic which is a great African threat for the health of the rest of the World.

In this lecture all mentioned aspects are valued and, in particular, the cycle of infection and contagion, which originates from an animal reservoir, in order to prevent initial infection reservoir-human, so necessary without antivirals or vaccines effective at the moment.

PREÁMBULO

El título elegido para nuestra comunicación referida a una enfermedad viral de carácter hemorrágico agudo y grave, variable el índice de letalidad para el hombre, alcanzando un 95% en ciertos brotes infecciosos, hace referencia a su aparición y desaparición con variables periodos silentes repetidos 26 veces durante 39 años, incluida la actual epidemia que aparece en diciembre de 2013 en Guinea Conakry, extendiéndose rápidamente a Sierra Leona, Liberia, Nigeria y Senegal, si bien se ha podido controlar el contagio en estas dos últimas naciones.

La historia natural de esta enfermedad, próxima a los 40 años, nos revela que el misterioso enigma ecológico de esta temida enfermedad y su aparición en forma de brotes esporádicos en la especie humana, podría estar en el mundo animal en su papel de facilitar la existencia de hospedadores, reservorios y vectores para la transmisión infecciosa. En ésta pueden estar implicados tanto los animales de renta y compañía, tan cercanos al ser humano, como la fauna silvestre con animales vertebrados, invertebrados artrópodos o no artrópodos, e incluso ciertos vegetales, todos ellos tan abundantes en un ambiente típico de un bosque tropical húmedo africano y cuya degradación de este biotipo viene a ser un importante factor de riesgo para la salud humana [10].

La enfermedad producida por el virus ébola concita la atención de miles de investigadores y de todo el mundo, que buscan el reservorio en donde se esconde el virus durante el periodo silente de la infección.

En este sentido se ha logrado señalar, tras extensos programas de investigación, a los murciélagos frugívoros, de un mayor tamaño que los murciélagos insectívoros, como reservorios del virus ébola, si bien en escasos porcentajes, pero capaces de albergar el filovirus ébola sin padecer la infección, siendo considerados, por tanto, como un reservorio primario o natural para dicha infección viral.

Animales receptivos al virus ébola y, por tanto, pudiendo significar un peligro para la salud humana, son el chimpancé, gorila, orangután, macaco y monos antropoides, perro y cerdo, entre los animales domésticos, antílopes diversos y el puerco espín africano, como fauna silvestre [1].

Es evidente que el brote epidémico actual de la enfermedad de ébola, con su origen en Guinea Conakry y ampliamente difundido durante el primer trimestre del año 2014 en los citados países del África Occidental, ha producido una gran preocupación a nivel mundial, dado el fácil contagio y la extensión de la enfermedad siguiendo una escala geométrica de decenas a centenas y miles de enfermos contagiados, si bien con niveles de letalidad más bajos que en los brotes epidémicos anteriores.

Sin duda el estado de ánimo de la presente situación, el del temor a una pandemia a nivel mundial, ha impulsado el nivel de investigación especialmente manifiesto en el estudio del ciclo de infección y contagio inicial mediante reservorios y agentes de trasmisión con el fin de controlar la aparición de nuevos brotes epidémicos.

En segundo lugar y con gran urgencia tanto para las multinacionales farmacéuticas como para los organismos internacionales, en especial la OMS, es conseguir una vacuna eficaz con la mayor rapidez posible, sin olvidar el tratamiento de la enfermedad por medio de antivirales de forma principal [3].

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS ÉBOLA

La enfermedad del ébola aparece por primera vez en agosto del año 1976 en la región africana del Zaire, hoy República Democrática del Congo, cruzada por el río Ébola, del que toma su nombre. Este río es afluente del río Mongala, que a su vez desemboca en el río Congo, que bañan una región húmeda y frondosa, típica del bosque tropical africano. En ese mismo año, con carácter independiente en su simultaneidad, aparece en Sudán un nuevo foco producido por el mismo virus, desconocido hasta entonces. Estos virus eran un tanto cercanos al virus Marburgo que, nueve años antes, en 1967, se aisló en la ciudad alemana de este nombre a partir de científicos de un laboratorio donde estaban trabajando con células de mono verde preparando vacuna de la polio. Ambos virus, ébola y Marburgo, presentaban una gran similitud morfológica, de aspecto filamentoso, que daría lugar a un nuevo grupo de virus, los Filovirus [5].

El descubrimiento e identificación del hoy llamado virus ébola tuvo lugar en el Laboratorio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas de Antwerp (Amberes, Bélgica) en donde se recibió a finales de septiembre un embalaje que contenía un termo con sangre procedente del Zaire, recogida de un grupo de monjas belgas infectadas. La autoría personal

del descubrimiento del virus ébola se debe a un pequeño grupo de investigadores jóvenes treintañeros, con Peter Piot, belga, y David Hayman, norteamericano. Es lógico pensar, sin embargo, que para clasificar un nuevo virus de elevada patogenicidad para el hombre y su extraordinaria morfología microscópicoelectrónica, el grupo investigador necesitaría de la presencia de expertos en taxonomía y microscopía antes de crear un nuevo género con dos especies, Ébola y Marburgo.

El mundo latino cita al Dr. Piot como descubridor del virus ébola, y la vertiente anglosajona a Hayman. Ambos ya veteranos, están calificados como grandes epidemiólogos a los que todavía prestan gran atención los medios de comunicación y de esa manera sabemos sus pensamientos más recientes. Peter Piot nos ha manifestado recientemente que «la tragedia del ébola era evitable», mientras David Hayman nos dice que mientras no se disponga de antivirales y de vacunas apropiadas, «lo más adecuado es mantener un equilibrio entre los fluidos internos del cuerpo humano para mantener con vida al paciente, y que así su propio sistema inmunológico pueda generar anticuerpos para combatir el virus ébola». La valoración de la importancia y profundidad de sus ideas queda a juicio del lector.

RELACIÓN TEMPORAL Y SIGNIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES BROTES DE LA ENFERMEDAD DE ÉBOLA

El número de brotes de la enfermedad de ébola asciende a 26 en los 39 años transcurridos desde 1976, separados por periodos variables de tiempo, y con una letalidad oscilante entre 50 y 95 por ciento.

El número de personas infectadas en cada brote infeccioso varía entre 1 y 425 enfermos a excepción de la epidemia actual de 2014 que se aproxima a 20.000 enfermos y 10.000 fallecimientos, lo que supone una letalidad aproximada del 50%.

El número de epidemias se repite hasta nueve veces para la República Democrática del Congo, antes Zaire, doce en Sudán, cuatro en Gabón, cuatro en Guinea, mientras que en Sierra Leona, Uganda, y Costa de Marfil ha existido una en cada caso.

Los periodos de silencio entre brotes epidémicos varían entre dos y seis años, a excepción del virus Zaire, y nos señalan la existencia de reservorios naturales que no padecen la enfermedad y de vectores de infección y contagio para la fauna animal y para el hombre.

El hecho de que el virus ébola no haya salido por sí mismo fuera del continente africano, así como su repetición en los mismos lugares de la selva ecuatorial africana, nos trae a un primer plano el interés del reservorio natural del virus y, en consecuencia, completar el conocimiento del ciclo biológico de infección y contagio a fin de romperlo por el eslabón más fino. El segundo punto a considerar sería el determinar el caso índice de contagio a fin de controlar la epidemia en su comienzo de difusión interhumana, acercándonos a la fuente animal del contagio primigenio en el hombre [7].

Hasta comienzos del año 2014, la valoración sanitaria y social de la enfermedad de ébola, con su mayor atención para el ser humano, ante el incremento de contagio interhumano, su variable patogenicidad, atención médica africana, apoyada por organizaciones misioneras tales como Médicos Sin Fronteras con su sede internacional en Ginebra, Médicos del Mundo en Nueva York, la Misión Hospitalaria de los Hermanos de San Juan de Dios, Cruz Roja, diversas ONG, etc., la enfermedad de ébola era calificada como evidente factor de riesgo sanitario para la salud humana y limitada a un bosque tropical y húmedo. Este temor localizado en ciertas zonas del continente africano se transformó en gran amenaza para toda la humanidad al aparecer casos en otros continentes como el europeo y el americano.

El grado de preocupación a nivel mundial, tanto en investigación científica a nivel básico y aplicado, como en lo industrial y económico, era inimaginable hace años [4].

LA EPIDEMIA ACTUAL EN EL MUNDO Y EN ESPAÑA

La epidemia actual de la enfermedad de ébola ha presentado un cambio radical con el historial epidémico anterior al año 2014, Alcanzando en el primer trimestre del año un número de enfermos superior a la suma de enfermos de los 25 brotes anteriores y que, siguiendo en el contagio y difusión una escala de carácter geométrico, se aproxima a 20.000 casos, con un aproximado 50 por ciento de letalidad, muy inferior a las cifras históricas de la enfermedad de ébola, próximas al 80 por ciento de mortalidad [6].

¿Cuál es la causa o razón del brusco cambio de virulencia y contagio infeccioso para el hombre por parte del Filovirus de ébola? En primer lugar cabría pensar en un cambio mutacional rápido. Según investigaciones

recientes, el virus ébola no muta con la rapidez que se presumía y la secuenciación del virus no permite establecer una relación entre la secuencia obtenida de los virus y la patogenicidad de dichos agentes infecciosos, en opinión del investigador español Luis Enjuanes, virólogo del CSIC.

En torno a esta problemática sobre el cambio en virulencia y difusión en el contagio del virus ébola, la revista *Science* en su versión on-line del mes de agosto de 2014 publica una investigación llevada a cabo por científicos de los Estados Unidos, Reino Unido y Sierra Leona en la que se ha logrado secuenciar 99 muestras del virus causal de la actual epidemia de la enfermedad de ébola.

En opinión del Profesor Prodisc Sabel de la Universidad de Harvard y uno de los principales investigadores del proyecto, el hacer públicos los datos obtenidos facilitará el mejor conocimiento de diversos aspectos científicos en torno al nuevo virus, tales como origen, caracteres, transmisión, diagnóstico, prevención y tratamiento.

Sin embargo, no se ha podido establecer una relación entre alguna de las 500 mutaciones encontradas en el virus de Sierra Leona en el mes de mayo 2014 con la mayor facilidad de la transmisión de persona a persona a partir del hecho inicial reservorio natural a persona ni nos aclara la pérdida de virulencia del agente infeccioso [8].

Según el *New England Journal of Medicine*, la actual epidemia producida por el virus ébola tipo Zaire, fue declarado en Guinea en África Occidental, antiguo Conakry, en el mes de diciembre de 2013, desde donde la infección se extendió en el primer trimestre 2014 a Sierra Leona y Liberia, países con una fácil intercomunicación entre poblaciones, costumbres y comercio. La epidemia fue declarada también en Nigeria y Senegal, de donde se logró eliminar en un corto plazo.

La principal forma de contagio fue de persona a persona, sin descartar animal-persona y reservorio natural-persona, difundiendo el mismo tipo de virus a otro diferente, con la posibilidad de crear un nuevo foco de contagio, cosa que no parece haber sucedido, al persistir el tipo de virus Zaire como agente de infección de la actual epidemia por el virus ébola.

En este momento, la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) estima que con la creación de nuevas vacunas y antivirales, así como a través del mejor conocimiento de la epidemiología de la enfermedad, la actual epidemia de ébola debería ser controlada a lo largo del año 2015. Esta opinión es apoyada y compartida por países tales como los Estados Unidos, Reino Unido, Alemania y España, que han vivido muy de cerca

esta enfermedad, típica del continente africano por su clima tropical, bosque húmedo con una flora y fauna que, por su variedad, facilita la presencia de reservorios naturales y vectores de contagio de todo tipo, tanto animales vertebrados como animales invertebrados artrópodos y no artrópodos, sin olvidar a la variada masa vegetal ecuatorial.

LA ENFERMEDAD DE ÉBOLA EN EUROPA Y AMÉRICA

La enfermedad de ébola, que había permanecido en el continente africano por espacio de 39 años, aparece en Europa (España) y en América (Estados Unidos) de forma simultánea, y no se debe a una extensión del contagio infeccioso de forma natural sino a decisiones humanitarias de los gobiernos norteamericano y español de repatriación nacional de personas de carácter misionero y benefactor de la humanidad [7].

La decisión de repatriación fue muy similar y coincidente en el tiempo, de manera que en la prensa norteamericana y europea consideraron indistintamente el caso español y el norteamericano como el primero que se había manifestado fuera del continente africano. Ambos casos, americano y español, fueron un calco el uno de otro y con similar resultado. Tanto la magnitud de la epidemia como la amenaza pandémica reactivaron la investigación a nivel mundial, ya que las principales compañías farmacéuticas y organismos sanitarios de varios países y organizaciones programaban experimentos y ensayos para evaluar la seguridad y eficacia de terapias con fármacos, plasma y vacunas.

Puede decirse que España, con el primer caso de ébola contagiado fuera de África, ha contribuido de forma ejemplar al mejor conocimiento y control sanitario de tan temido proceso viral como es la enfermedad de ébola [13].

Por lo que respecta al problema de repatriación a España de dos misioneros pertenecientes a la orden de los *Hermanos de San Juan de Dios*, de carácter hospitalario, en concreto los médicos españoles Miguel Pajares Martín y Manuel García Viejo, en España se originó una larga discusión sobre esta decisión que significaba transferir una temible epidemia a otro continente, cuando la enfermedad había permanecido durante casi 40 años sin salir por sus medios del continente africano.

La discusión del hecho no acabó de considerarse nunca un tema político cuando se trataba de tener enfrente dos hechos primordiales: por una parte, hacer propio el deseo de regresar a España de dos misioneros

españoles que han honrado España como benefactores de la humanidad frente al principio sanitario de aportar todos los medios posibles para ofrecer la debida atención sanitaria; y al tiempo, tratar de combatir en su propio lugar de origen el foco de infección.

Las organizaciones *Médicos Sin Fronteras*, con sede en Ginebra y en la que predominan médicos españoles, *Médicos del Mundo*, con sede en Nueva York, varias ONG, Cruz Roja, etc. en ocasiones han llegado al límite de sus fuerzas en combatir al temible filovirus ébola, y en casos determinados el estado puede y debe dar el apoyo necesario a estas organizaciones humanitarias. En este caso ¿debió primar el principio sanitario de intentar neutralizar el foco infeccioso o de premiar el deseo de un patriota benefactor de la humanidad? Creo que cada uno tiene su respuesta y puede hacer o no uso de ella.

En España, el caso de la enferma de ébola, Teresa Romero, auxiliar de enfermería, ha terminado felizmente con su curación tras un exitoso cuidado médico aplicado en el hospital de la Paz-Carlos III. Esto ocurrió a pesar de la escasa medicación disponible, que hasta que no se disponga de algo más específico, está enfocada al mantenimiento del equilibrio de los fluidos internos del paciente, tanto de carácter ácido - básico como rehidratación permanente, por hidratación oral y transfusión de sangre para compensar la pérdida hemorrágica, a la espera de una reacción inmunológica con formación de anticuerpos. Aun tratándose de un solo caso de infección con tan favorable resultado, tanto el equipo sanitario como la Sanidad española se han apuntado un éxito [7].

Sin embargo nunca se conocerá el motivo por el que Teresa Romero pudo contraer la infección por el agente productor de la enfermedad ébola.

¿Ha tenido el traje protector la culpa? Según describe la fundación hospitalaria de *Médicos Sin Fronteras* que actúa en gran escala en la epidemia que asola a los países del África Occidental, el traje aislante tarda 30 minutos en ponerse de forma correcta y solamente puede usarse una hora seguida por el calor y la humedad que genera, lo que obliga a trabajar con una gran tensión y stress constante.

En el caso español de la enfermedad hemorrágica de ébola sobró valor, decisión y humanitarismo pero, tal y como ocurrió también en los Estados Unidos, faltó experiencia. Lo que es muy claro es que el control y dominio y erradicación de la enfermedad de ébola debe realizarse en África, en donde debutó la infección en 1976, y en donde se viene repitiendo periódicamente, y con la amenaza de cambios genéticos que afectan a su condición patógena.

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ÉBOLA

Ébolavirus es el agente de la grave enfermedad de carácter hemorrágico que le da su nombre. Perteneció al orden *Mononegavirales*, familia *Filoviridae*, género *Filovirus*, que comparte con la especie nominada *virus Marburgo*. Posee una extraña morfología viriónica, de forma filamentososa de gran longitud, que puede alcanzar hasta 14.000 nanómetros, con un diámetro uniforme de unos 80 nanómetros o milimicras, aproximadamente.

El genoma del virus consiste en una molécula única de ARN monocatenario lineal y de polaridad negativa, que contiene la información codificada para siete proteínas estructurales que conforman el virión. El nucleoide está formado por dos tipos de proteína: la NP estructural, y la L o polimerasa de ARN. La cápsida está integrada por varias proteínas: P, VP35, vp 24 y VP40, que forman una matriz de unión nucleoide-cápsida [4].

Afecta al hombre y a determinados animales mamíferos. Se trata de un virus muy agresivo, mutante con significativos cambios en el comportamiento infeccioso. La patogenicidad del virus parte de su afinidad por las células endoteliales que recubren el interior de los vasos sanguíneos, al tiempo que frena la actividad plaquetaria y, con ello, el fenómeno de la coagulación de la sangre. Los pacientes pierden sangre y fluidos orgánicos, lo que conduce a un transitorio shock hipovolémico de marcado carácter multiorgánico.

El tropismo del virus por las células endoteliales, en primer lugar, y su actuación sobre monocitos y plaquetas, en segundo término, representa algo así como el «Santo Grial», revelando el secreto que sostiene en torno a la gravedad el virus causante de la enfermedad del ébola. Parece ser que viene determinado por una región de 17 aminoácidos en P (GP1), de tal manera que la envoltura del virus y su anclaje se desprenden ante ciertos mecanismos de acción inmunosupresora. La investigación en este punto está en un momento álgido y en comparación con otros procesos infecciosos de carácter hemorrágico.

En armonía con esta afirmación existen algunas contribuciones recientes que aportan nuevos conocimientos de carácter inmunológico, como es la posible infección de macrófagos que producen inflamación que interfieren con la respuesta inmunitaria, así como a cuyo fin contribuyen también las células dendríticas neutralizadas por la acción del virus.

Es claro que cualquier interferencia que retrase la respuesta inmunológica del organismo ha de incrementar el índice de letalidad propio del virus ébola [4]. Recientemente, *Science* (27-2-2015, vol. 347:947-949) aporta un nuevo modelo de invasión celular con activación del canal del calcio, con una serie de mecanismos moleculares que liberan el genoma viral en la célula invadida.

SINTOMATOLOGÍA DUDOSA, GRAVE Y DIAGNÓSTICO

La enfermedad del ébola se caracteriza por la aparición repentina de un síndrome hemorrágico grave, que puede confundirse con otras enfermedades, tales como otros procesos de origen vírico, disentería, meningitis, o cólera, frecuentes en África y Europa, y también con la malaria o la gripe.

El periodo comprendido entre el contagio y la aparición de síntomas va de dos a 21 días y la mayor frecuencia de presentación de síntomas está entre 5 y 10 días.

La enfermedad se caracteriza por la aparición febril súbita, superior a 38 grados centígrados, con debilidad muscular y articular y dolor de cabeza y garganta, con vómitos y diarrea, erupciones cutáneas y hematomas. En casos graves, se aprecian hemorragias externas o internas con pérdidas de sangre por la nariz, oídos o por la boca. La pérdida cuantiosa de sangre y fluidos orgánicos conducen a la deshidratación con shock hipovolémico con fallo multiorgánico, afectando similarmente a pulmón, riñón e hígado.

Ante la falta de garantía de la medicación usada saltando los «clinical trials», no queda otra salida que moderar la sintomatología del enfermo, restableciendo en la medida de lo posible la normalidad funcional mediante la aplicación de sueros, transfusiones y medicamentos estabilizadores de las constantes orgánicas, en espera de la aparición en el enfermo de la reacción inmunitaria [13].

Al tratarse de una enfermedad cuya sintomatología es confusa hasta en estado grave, solamente el análisis de laboratorio puede aclarar las dudas, y esto es necesario cuando el enfermo ha tenido alguna relación directa o indirecta con algún punto de un país africano en que esté declarada la enfermedad.

Para valorar el peligro de contaminación a nivel hospitalario, se anuncia en un prestigioso rotativo:

CÓMO SE CONTAGIA (en personas con síntomas) Contacto de persona a persona a través de	COMO NO SE CONTAGIA
<ul style="list-style-type: none"> • Sangre • Sudor • Saliva • Otros fluidos • Órganos 	<ul style="list-style-type: none"> • Por el aire • Por el agua • Por picadura de mosquitos

Después de leer la información paso a consultar el *Medical Journal of Medicine* de Octubre 11, 2014, y leo en la página 8, entre las vías de contagio la palabra «*cough*» y en la página 9, la palabra «*bloody cough*» referencia citada. Mi opinión personal queda reservada hasta el acto académico del 24/3/2015. En este momento no haré sino manifestar que en mi opinión las revistas científicas de gran nivel que se han ocupado con mayor acierto de la enfermedad del ébola son las siguientes: *New England Journal of Medicine*, *Science*, *Nature*, y *Lancet*, así como la OMS en su plano informativo.

Volviendo al diagnóstico de laboratorio como pieza fundamental de la vigilancia y control sanitario, es imprescindible dotar laboratorios con niveles de bioseguridad adecuados [13].

Hoy en día se tiende a usar técnicas a nivel molecular por su exactitud, aislamiento por cultivo, en células Vero, RT-PCR, ELISA IgM o de captación antigénica, o bien detección de ARN viral mediante hibridación *in situ*.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La propia organización mundial de la salud (OMS), ante la gravedad de la epidemia de ébola en 2014 por el tipo Zaire del virus ébola, ha difundido una serie de medidas sanitarias de carácter preventivo, con el fin de controlar la extensión de la enfermedad en las regiones africanas en las que la enfermedad se presenta con carácter endémico y, en especial, en lugares donde es repetitiva, alternante con periodos silentes. Este patrón hace pensar en la importancia de reservorios animales de movimiento estacional en el primer contagio inicial animal reservorio - persona.

En consecuencia la OMS señala una serie de medidas preventivas en relación con el mundo animal, tanto silvestre como doméstico, en relación con enfermos y destino de cadáveres.

En segundo lugar y con un carácter general, la OMS se viene preocupando de la obtención de una vacuna eficaz para la prevención de la enfermedad [4].

De hecho, se ha ensayado ya una vacuna probada en África, pese a que cumplió su cometido de proteger frente al virus no desarrollando una inmunidad suficientemente permanente en la persona vacunada. Todo parece indicar que la OMS podrá disponer de una vacuna en tiempo breve. Parece ser que en los Estados Unidos, una de las vacunas sometidas al *clinical trial* en sus distintas fases está cerca del éxito final para su aplicación. No cabe ninguna duda que la actual epidemia del ébola con cerca de 20.000 enfermos y 10.000 fallecidos fuerza la búsqueda de una vacuna eficaz [7].

Los casos de ébola en España, Estados Unidos, Alemania, Rusia han sido el aldabonazo definitivo para poner manos a la obra y al interés normal se une el de la industria farmacéutica de carácter mundial, con laboratorios tales como Glaxo Smith Kline, NIAID-NSX, Johnson & Johnson, New Link Genetics, Instituto de la Salud (NIH) en Maryland, EE.UU., Instituto Pasteur de París, etc.

Es claro que la enfermedad de ébola es un enigma ecológico, interesante para la ciencia, pero sin tentar a la industria cuando la suma de 26 epidemias en 40 años no alcanzó a las 1000 bajas humanas. Por el contrario, en la actual epidemia en un solo año, la cifra de bajas se ha aproximado a 10.000, con 20.000 enfermos, lo que explica el cambio de actitud empresarial que haya variado y no haya ido acorde con la actitud científica sanitaria predominante, desde la aparición del brote de ébola en 1976.

Algo parecido ha pasado con el tratamiento de la enfermedad en cuestión, autorizando con medidas urgentes el uso de medicamentos sin la garantía del «ensayo clínico», autorizando su uso por razones de urgencia ante la gravedad del proceso infeccioso.

Lo que no deja duda es la actitud de la OMS en relación con la enfermedad de ébola desde su debut en 1976 y hasta nuestros días, así como de la propia ONU en su condición asamblearia mundial en problemas de Salud, defendiendo la idea de «un mundo único y una única salud» [2].

En armonía con lo expuesto, la ONU celebró un Congreso Mundial sobre Ébola el día 3 de marzo de 2015. Si en la cuestión de prevención todavía no se dispone en el día de hoy de una vacuna contrastada frente a la en-

fermedad de ébola, tampoco se dispone de un antiviral de garantía frente a la enfermedad. Ante esta carencia, la OMS ha autorizado por medio año el uso de suero de personas que han logrado superar la enfermedad debido a la formación de anticuerpos en el transcurso del proceso infeccioso. En España existe un caso en que se aplicó suero donado por una misionera alemana, Paciencia de nombre, que, sin ser española, cedió el suero de su sangre después de haber superado la enfermedad en África, a la auxiliar de enfermería española, Teresa Romero, único caso de la enfermedad de ébola en España. Recientemente vino a visitarnos en Madrid, en donde fue recibida con cariño y admiración por tan generoso acto.

Independientemente del uso de este suero en el mencionado caso español se siguió un tratamiento compensatorio de la deshidratación, pérdida de sangre y fluidos orgánicos, lo que provoca un estado volémico determinante de un fallo multiorgánico. El mantenimiento de los niveles de oxígeno, así como el equilibrio ácido-básico, presión arterial con una hidratación por vía oral o transfusión sanguínea, son los pasos necesarios para prolongar la vida del paciente, en espera de la formación de anticuerpos capaces de lograr la recuperación del enfermo [4].

TRATAMIENTO POSTERIOR AL DIAGNÓSTICO¹

Es doctrina de la Organización Mundial de la Salud (OMS), brazo ejecutor de la Asamblea Mundial de la Salud (AMS), en nombre de la Organización de Naciones Unidas (ONU), que hasta el momento presente no existe un tratamiento estandarizado frente a la enfermedad de ébola.

Únicamente se recomienda el restablecimiento del equilibrio electro-lítico por pérdida de agua e iones, con desequilibrio ácido-básico típico de estos enfermos tratados por vía oral y transfusiones.

Como agente viral más ensayado con permiso de la OMS está la Ribovirina, que ha resultado ineficaz y algo parecido ha ocurrido con el interferón. En la actualidad sigue probándose en el hombre con resultados un tanto positivos un anticuerpo monoclonal, el ZMapp, cuando en experiencia en monos «*Macacus rhesus*» infectados con el virus ébola cinco días antes han sobrevivido después de su exposición al virus en su totalidad [4].

¹ El perfeccionamiento de la técnica de secuenciación genómica de la estirpe del Filovirus facilita el conocimiento de la estirpe y ruta del contagio.

CONSIDERACIONES FINALES

El 26 de agosto de 1976 se declara en el Zaire africano, hoy República Democrática del Congo, una nueva enfermedad infectocontagiosa para el hombre, con carácter hemorrágico y febril graves.

En el mes de septiembre de ese mismo año pasé a ocupar la plaza de Catedrático de Microbiología, virología e inmunología en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, procedente de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, en donde desempeñaba idéntica disciplina. Como quiera que en la Universidad Complutense no existía ninguna otra disciplina con el título de Virología, y dado que era una enfermedad nueva de carácter zoonótico y grave, todo un problema para un profesor, el número de consultas externas de origen periodístico o privado pasó a convertirse en preocupación académica y docente [11].

La enfermedad llamada fiebre hemorrágica del Zaire aparece con 318 enfermos y 280 fallecidos, lo que supone una letalidad del 88%. Al mismo tiempo aparece en Sudán un segundo brote pero, a diferencia del anterior, con 284 enfermos y 151 fallecidos, con el 53% de letalidad [1]. El tipo de virus Sudán vuelve a reaparecer tras un silencio de tres años después, el 1979, con similares características. De la misma forma, tras un periodo de silencio entre 8 y 9 años, reaparece en 1995 el tipo de virus Zaire con cifras similares a las de 1976.

Estos dos tipos, Zaire y Sudán, se iban a convertir en los dos principales entre los cinco conocidos en la actualidad.

- Ébola virus Zaire
- Ébola virus Sudán
- Ébola virus Reston
- Ébola virus Costa de Marfil (también conocido como Tai' Forest)
- Ébola virus Bundibugyo

El virus ébola del Zaire continúa extendiéndose a Gabón y al África del Sur y hacia el cambio de siglo reaparece en Uganda el tipo Sudán, con cifras de 425 enfermos, 224 fallecidos, y un coeficiente de letalidad del 53% [6].

Estos hechos, junto a la aprensión de una nueva enfermedad llena de incógnitas y temores, unido al cambio de siglo y milenio, originaron una situación confusa y de creciente miedo a nivel general.

En esa época y en torno a la enfermedad de ébola, se urdían curiosas fantasías y relatos más o menos extravagantes. La versión más extendida en Kikwit, assolada por la epidemia del ébola de 1995 originada por el tipo Zaire de virus, era la de que el virus había llegado a la ciudad desde una mina de Angola por un trabajador que ingirió un diamante para no ser descubierto. Al encontrarlo los vigilantes, fue sometido a una operación quirúrgica, a fin de extraer la piedra preciosa y así se originó el primer contagio que se difundió en cadena.

Se llegó a decir que el virus de la enfermedad ébola era «el virus del apocalipsis», señalando así el próximo fin del mundo y cosas de este jaez [10].

A fin de informar al gran público en el año 2000 consideré conveniente escribir dos artículos sobre la enfermedad del ébola en dos periódicos de gran difusión a nivel nacional. El primero fue en el ABC «salud biomedicina microbiología», el domingo, 26 de marzo de 2000, página 56. El segundo artículo fue publicado en el Diario 16, el 25 de octubre de 2000, página 6. La finalidad de estas publicaciones no era otra que serenar los ánimos en momentos de falsos temores en el mundo popular [13].

En el último trimestre del pasado año 2014, España disputó con los Estados Unidos el primer caso de ébola fuera del continente africano. Este hecho de comparable evolución y resultado ha sido un auténtico aldabonazo para el resto del mundo y está activando los aspectos económicos y de ayuda humana, investigación científica encaminada a un mejor conocimiento del ciclo biológico del proceso infeccioso y contagioso, la prevención y tratamiento de la enfermedad [3].

En otro orden de ideas pienso que se ha avanzado, aunque no lo suficiente, en cuanto afecta al papel del reservorio primordial, posibles vectores de contagio y función que desempeñan en el mundo animal, tanto doméstico y de renta, como la fauna silvestre [5].

LA ENIGMÁTICA INCÓGNITA INICIAL EN LA ENFERMEDAD DE ÉBOLA

El 1976 aparece por vez primera la hoy llamada enfermedad de ébola en Zaire, y casi al mismo tiempo se descubre en Sudán otra enfermedad similar, ambas producidas por un filovirus género ya conocido desde 1967 como enfermedad en Marburgo en Alemania, afectando a un grupo de primates importados. Pronto se vio que los brotes de Zaire y Sudán

eran producidos por el mismo o semejante virus, pero claramente diferentes en el grado de agresividad. Así, el ébola Zaire presentó un índice de letalidad del 88%, y el ébola Sudán de 53 por ciento, por lo que se considerarían tipos diferentes dentro de la misma especie de filovirus.

La estirpe Zaire permanece en silencio por espacio de diecinueve años y reaparece en el mismo lugar, República Democrática del Congo (antes Zaire), con muy parecidos números a los de su debut y 81% de mortalidad [4].

El impacto social y científico fue enorme y una pregunta asoló al mundo científico: ¿en dónde permaneció el virus durante tan largo periodo silente? ¿Cuál puede ser su escondite o reservorio natural? Ante estas cuestiones se puso en marcha, o se aceleró, la investigación para definir el ciclo biológico y de infección y contagio.

La respuesta se activó en África del Sur, en el Instituto Nacional de Virología, con el análisis de 50.000 muestras procedentes de la zona del Ébola en las que figuraban vertebrados y micro vertebrados, de la fauna silvestre tales como musarañas, murciélagos, roedores, topillos etc., invertebrados artrópodos, insectos, mosquitos, invertebrados no artrópodos y plantas [12].

Al Instituto de Investigación de Sudáfrica se suman importantes centros de investigación de los Estados Unidos y de Europa, investigando no sólo al virus ébola, sino también a la especie Marburgo, hasta llegar a determinar el reservorio del género filovirus. Según nos dice el investigador norteamericano David T. Hayman, considerado como uno de los descubridores del virus ébola, el hallazgo del reservorio natural de las enfermedades tardó 40 años, partiendo, eso sí del virus Marburgo, descubierto en 1967 [2].

Hace ocho años de que científicamente se demostró que el murciélago frugívoro era portador de los filovirus y su reservorio primordial. Hace años que se sospechaba pero no se le encontraba el virus. En realidad, todavía existen dudas y vacilaciones para completar el ciclo biológico del virus ébola, y que ponen en duda los sanitarios.

No cabe duda que los monos antropoides en general, y muy especialmente el chimpancé (*Pan troglodytes*), el gorila (*Gorila gorila*) y el orangután (*Pongo pygmaeus*). El orangután asiático es también receptivo al filovirus y un equipo internacional de investigadores está secuenciando su genoma con participación española del Profesor Carlos López Otín [9].

En la fauna silvestre se cree que los antílopes, el puerco espín y los cánidos podrían entrar en los ciclos de infección y contagio del virus ébola,

y de los animales domésticos y de renta solamente podrían ofrecer algún peligro el perro y el cerdo.

La relación de especies de murciélagos frugívoros de los que se han aislado anticuerpos o virus ébola son los nueve siguientes [7]:

- *Eidolon helvum*
- *Epomops franqueti*
- *Epomophorus gambianus*
- *Hypsignathus monstrosus*
- *Micropteropus pusillus*
- *Tadarida condylura*
- *Myonycteris torquata*
- *Rousettus aegyptiacus*
- *Rousettus leschenaultii*

Cuesta trabajo pensar que siendo una arraigada costumbre de la población rural africana que considera la carne de murciélagos frugívoros de gran tamaño y la de chimpancé como una auténtica delicadeza alimentaria se tardase tanto en demostrar su papel primordial en ciclo de contagio humano por los filovirus.

Enfermedades como Marburgo, Ébola, Sudán, Reston (no patógeno para el hombre), agentes de procesos infecciosos graves para el hombre y fauna antropoide, necesitase 40 años para acercarse a determinar el ciclo biológico de los filovirus y su difusión por el murciélago [12].

En la preparación de esta modesta comunicación científica nos ha impresionado un trabajo de investigación titulado «Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. Viruses, pp. 1759-1788. ISSN 1999-1915.

Los autores Kevin J. Olival y David T. Hayman, descubridor del virus de ébola.

No deja de ser curioso que en la relación de ocho murciélagos reservorios del virus Marburgo y los nueve para virus Ébola solamente exista una misma especie de murciélago frugívoros: el *Hypsignathus monstrosus*. Exhaustivo trabajo científico.

BIBLIOGRAFÍA

1. BAIZE, S., PANNETIER, D., OESTEREICH, L., et al. 2014. Emergence of Zaire Ébola virus disease in Guinea. N Engl J Med. 371:1418-25.

2. BAUSCH, D.G., TOWNER, J.S., DOWELL, S.F., et al. 2007. Assessment of the risk of Ébola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J Infect Dis.* 196 Suppl 2:S142-7.
3. WHO Ébola Response Team. 2014. Ébola virus disease in West Africa. The first nine months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med.* 371:1481-95.
4. DE GUINDOS, I., GONZÁLEZ, S., DE JUAN, L. et al. 2015. Revisión importante zoonósica y actuación veterinaria en España. *Revista del Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid*, pp 6-19. Enero 1915.
5. GIRE, S.K., GOBA, A., ANDERSEN, K.G. et al. 2014. Genomic surveillance elucidates Ébola *virus* origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science.* 345: 1369-72.
6. MARSH, G.A., HAINING, J., ROBINSON, R., et al. 2011. Ébola Reston virus infection of pigs: clinical significance and transmission potential. *J Infect Dis.* 204 Suppl 3:S804-9.
7. OLIVA, K.J., HAYMAN, D.T. 2014. Fūoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses* 6:1759-1788.
8. OLSON, S.H., REED, P., CAMERON, K.N., et al. 2012. Dead or alive: animal sampling during Ébola hemorrhagic fever outbreaks in humans. *Emerg Health Threats* 5: 9134.
9. ALÍELA, L., BOURY, O., POUILLON, R., et al. 2005. Ébola virus antibody prevalence in dogs and human risk. *Emerg Infect Dis.* 11:385-90.
10. SUÁREZ, G. 2000. Virus Ébola: un enigma ecológico. *ABC*, 26 de marzo. Domingo/Sanidad/Biomedicina/Microbiología. Solicitado.
11. SUÁREZ, G. 2000. La misteriosa enfermedad de Ébola. *Diario 16 Biomedicina*, 25 de octubre. Solicitado.
12. WEINGARTL, H.M., EMBURY-HYATT, C., NFON, C., et al. 2012. Transmission of Ébola virus from pigs to non-human primates. *Sci Rep.* 2012;2:811.
13. WHO (World Health Organization) Ébola Response Roadmap. Update. 10 October 2014.

INTERVENCIONES

Prof. Escudero Fernández

Muchas gracias Sr. Presidente.

Yo me levanto para felicitar al Prof. Guillermo Suárez por traer a la Academia este tema tan importante como es el del virus del ébola que como ha dicho ha sido llamado el virus del Apocalipsis.

Verdaderamente hay muchos interrogantes, uno muy importante es saber cual es el reservorio del virus en las etapas silentes de la enfermedad. El Prof. Suárez ha hablado de los murciélagos, los orangutanes, los chimpancés etc, pero la verdad es que no se sabe donde está el reservorio si en vertebrados, invertebrados o vegetales en las épocas silentes, por lo

que ha dicho el Dr. Piot que no cree que se llegue a producir una pandemia de la enfermedad.

Yo quiero hacer, aprovechando la oportunidad de poder hablar, y abundando en lo que ha dicho el Prof. Suárez, una alabanza a las Órdenes religiosas, a los Médicos sin fronteras y como no a la Sanidad Nacional y por último a la Sanidad de Madrid que en cierta manera no ha sido bien tratada y alguna importante persona ha sufrido un injusto escarnio habiendo cumplido perfectamente con su deber.

Solo le voy a hacer una pregunta relacionada con mi especialidad. ¿Que se sabe, pues yo no he leído nada, sobre la acción del virus del ébola en el embarazo, el feto y el recién nacido?

Nada más felicitar otra vez al Prof. Suárez que me consta que ha hecho un gran esfuerzo para dar esta conferencia tan brillante y darle las gracias por ello.

Muchas gracias

CONTESTACIÓN A LA INTERVENCIÓN DEL

Prof. Escudero Fernández

En cuanto a la primera cuestión el Ciclo Biológico que explica el mecanismo de infección y contagio por el virus del Ébola del género Filovirus, se va cerrando y así como reservorio natural o primario estaría en Quiropteros o murciélagos preferentemente frugívoros y son varias las familias y géneros en las que se ha comprobado la presencia del virus o de sus anticuerpos.

El Filovirus Ébola, extraordinariamente patógeno para el hombre y diversos animales receptores, en especial para la especie Zaire, no afecta a esta clase de murciélagos frugívoros de mayor tamaño que los insectívoros y parece ser objeto de gran atracción alimentaria en el África Central y Occidental. Aquí estaría el secreto del primer caso «índice» en el hombre o bien a través de un animal sensible al virus ébola.

Los intermediarios más frecuentes y sensibles son los primates no humanos, chimpancé (*Pan troglodytes*), gorila (*Gorila gorila*) y Orangután (*Pongo pygmaeus*) en Asia y Filipinas, Virus Ébola Reston. A estos animales se van añadiendo otros bien de la fauna silvestre tal como el Puercoespín y diversos antílopes de la fauna silvestre, así como el cerdo y perro como animales de renta y compañía.

El investigador David Heymann, americano, uno de los descubridores del virus Ébola ha contribuido de forma destacada a orientar y conocer el ciclo biológico del contagio por el virus Ébola (*New England Journal of Medicine*, 1914).

El otro descubridor Peter Piot, europeo belga, también descubridor en el grupo de Anwert (Bélgica) ha manifestado que el virus Ébola no será nunca causa de una Pandemia.

Esto puede aceptarse hoy en día pero no en el futuro si sigue cambiando la etiopatogenia en la enfermedad de Ébola, cuyo primer cambio se ha producido en el año 2014 cuyo poder de difusión y contagio humano es muy superior a los brotes previos de la enfermedad del Ébola.

La última cuestión, la acción del virus Ébola y el parto humano, hay que considerar que la enfermedad es grave, con elevado índice de letalidad y variable entre 50 y 90% (Zaire, 2003).

La posible supervivencia y nacimiento del feto depende de una temprana aparición de anticuerpos en el sistema inmune de la madre y del propio feto y esto sucede por tanto de la respuesta del feto y de la madre.

El caso de niños abandonados por miedo a contraer la enfermedad es un hecho comprobado por Médicos sin fronteras y otras instituciones benefactoras.

La imagen de un médico o enfermero con su niño recién nacido de madre enferma en los brazos es bien conocida a través de los medios de comunicación.

En este momento la OMS como brazo ejecutivo para la Salud de la ONU tiene muy claro que la enfermedad del Ébola debe controlarse por todos los medios en el propio continente Africano.

GRUPOS PRIORITARIOS DE VACUNACIÓN CONTRA EL HERPES ZÓSTER

PRIORITY GROUPS VACCINATION AGAINST HERPES ZOSTER

Por el Ilmo. Sr. D. ÁNGEL GIL DE MIGUEL

Académico de Correspondiente

Resumen

El HZ y la NPH suponen una carga considerable para los pacientes, los sistemas sanitarios y la sociedad. La vacuna contra el HZ y la NPH, es una vacuna de virus vivos atenuados varicela-zóster que ha sido aprobada por la FDA la EMA y la AEMPS, e indicada para la prevenir el herpes zóster y la neuralgia post-herpética (NPH) en personas de 50 años de edad o mayores. Desde un punto de vista de salud pública, la vacunación es más rentable en grupos de edad más avanzada y se podría proponer su inclusión en calendario del adulto, para determinados grupo de riesgo.

Abstract

The HZ and PHN a considerable burden for patients, healthcare systems and society. The vaccine HZ and PHN, is a live attenuated vaccine varicella- zoster has been approved by the FDA and the EMA and the AEMPS, and indicated for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia (PHN) in persons 50 years of age or older. From a standpoint of public health, vaccination is more profitable in older age groups and could be proposed for inclusion in adult schedule for certain risk group.

INTRODUCCIÓN

Antes de entrar directamente en el tema que nos ocupa merece la pena hacer un breve recordatorio básico que nos ponga en situación. Como todos conocemos la infección primaria por el virus varicela-zóster

(VVZ) produce la varicela, pudiendo quedar posteriormente como infección latente persistiendo en los ganglios nerviosos sensoriales. La infección recurrente puede producir un herpes zóster (HZ). El agente etiológico es un virus ADN de la familia *herpesviridae*.

La transmisión del virus se produce principalmente por vía respiratoria, replicándose en el área de entrada, en nasofaringe y en los ganglios linfáticos regionales. La viremia primaria es corta difundiéndose a diversos órganos y ganglios sensoriales para posteriormente producir la infección viral de la piel. El envejecimiento o el inmunocompromiso pueden incrementar el riesgo de padecer un episodio de HZ. Una de las consecuencias posibles más dolorosas es la aparición entre 1 y 3 meses después del HZ de una neuralgia postherpética (NPH) en la zona afectada. De hecho más del 95% de los adultos tienen evidencia serológica de infección por el virus varicela-zóster, por lo que están expuestos a desarrollar HZ. Aproximadamente un 25% de las personas tendrán un HZ a lo largo de su vida y hasta un 50% de los que viven hasta los 85 años.

No parece haber grandes diferencias en la incidencia de HZ en los distintos países. Distintos estudios estiman que la incidencia anual de HZ en España es de 1,2-5,2 casos por 1.000 habitantes. El riesgo de padecer HZ aumenta de forma continua a partir de los 50 años, registrándose incidencia de 6-7 casos por 1.000 a los 45-65 años y mayor de 11 casos por 1.000 en las personas de 80 o más años. La incidencia también es más alta en personas inmunocomprometidas.

Entre las personas con HZ, un 15-40% padecerán NPH, dolor crónico y recurrente que aparece después de que las lesiones cutáneas se hayan curado y persiste al cabo de 1-3 meses (a veces hasta años); la duración y la intensidad de NPH aumentan con la edad. Un 5-20% de los enfermos desarrollarán un HZ oftálmico, que afecta a la rama oftálmica del nervio trigémino y que puede provocar complicaciones graves como la ceguera.

No solo el riesgo, también la gravedad del HZ aumenta con la edad: las dos terceras partes de los casos de HZ ocurren en personas de 50 años o más, y dos tercios de los casos de NPH, ocurren en personas de 70 años o más. La población en riesgo es cada vez mayor por el envejecimiento de la población (1) y por la presencia de comorbilidades y plurimedicados. En estos pacientes la enfermedad puede producir un anciano frágil y dependiente. Por otro lado, el tratamiento es complejo e insatisfactorio (insuficientes resultados, efectos secundarios, interacciones medicamentosas,...)

El HZ y la NPH suponen una carga considerable para los pacientes, los sistemas sanitarios y la sociedad como se puede apreciar en los datos

que figuran en el gráfico 1 y en las tablas 1 y 2 que aportan datos epidemiológicos de la Comunidad de Madrid obtenidos a través de la red de médicos centinelas (2).

Gráfico 1. Incidencia de herpes zóster y su distribución según sexo. Años 2001 a 2013. Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid.

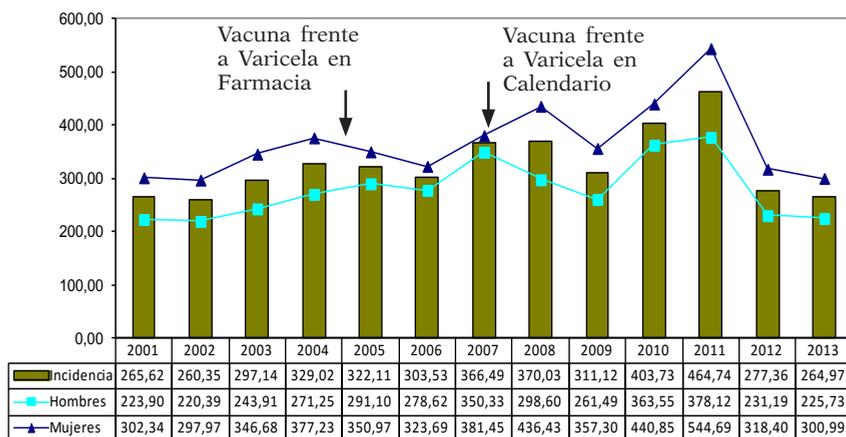


Tabla 1. Incidencia de herpes zóster y su distribución según sexo. Años 2007 a 2013. Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid.

Año	Casos	Incidencia	IC95%	RR (IC95%)
2007				
Total	211	366,49	317,13 - 415,85	--
Hombre	97	350,33	280,74 - 419,93	--
Mujer	114	381,45	311,56 - 451,34	--
2008				
RR_{2008/2007}				
Total	355	370,03	331,61 - 408,46	1,01 (0,85-1,20)
Hombre	138	298,60	248,86 - 348,35	0,85 (0,66-1,10)
Mujer	217	436,43	378,49 - 494,37	1,14 (0,91-1,43)
2009				
RR_{2009/2008}				
Total	353	311,12	278,71 - 343,53	0,84 (0,73-0,97)
Hombre	143	261,49	268,32 - 304,29	0,88 (0,69-1,11)
Mujer	210	357,30	309,06 - 405,54	0,82 (0,68-0,99)

					RR _{2010/2009}
2010					
Total	407	403,73	364,58	442,87	1,30 (1,13-1,50)
Hombre	176	363,55	309,94	417,17	1,39 (1,12-1,73)
Mujer	231	440,85	384,12	497,57	1,23 (1,02-1,49)
2011					RR _{2011/2010}
Total	571	464,74	426,71	502,77	1,15 (1,01-1,31)
Hombre	223	378,12	328,59	427,66	1,04 (0,85-1,27)
Mujer	348	544,69	487,61	601,76	1,24 (1,05-1,46)
2012					RR _{2012/2011}
Total	317	277,36	246,87	307,85	0,60 (0,52-0,68)
Hombre	127	231,19	191,03	271,35	0,61 (0,49-0,76)
Mujer	189	318,40	273,07	363,72	0,58 (0,49-0,70)
2013					RR _{2013/2012}
Total	287	264,97	234,36	295,59	0,96 (0,81-1,12)
Hombre	117	225,73	197,46	253,99	0,98 (0,76-1,25)
Mujer	170	300,99	268,37	333,62	0,95 (0,77-1,16)

Tabla 2. Incidencia de herpes zóster por año de notificación. Años 2001 a 2013. Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid.

Año	Casos	Pobl	Incidencia	RR (IC95%)
2001-2003	692	253096,58	273,41	1,00
2004-2006	670	210107,10	318,88	1,17 (1,05-1,30)
2007-2009	919	266971,92	344,23	1,26 (1,14-1,39)
2010-2011	978	223675,63	437,24	1,60 (1,45-1,76)
2012-2013	604	222606,10	271,33	0,97 (0,87-1,08)

Se conoce el estado vacunal frente a varicela del 95,0% de los casos de HZ declarados en 2012 y 2013, de ellos, el 5,2% estaban vacunados. En el período 2012-2013, la presencia o no de inmunosupresión se conoce en el 97,8% de los casos; de ellos, el 6,4% padecían algún tipo de patología inmunosupresora. Los motivos más frecuentes de inmunosupresión son diabetes, tratamiento con inmunosupresores, corticoterapia crónica e infección por VIH. No se aprecia un patrón estacional en la incidencia semanal de casos de herpes zóster durante el periodo 2007-2013.

VACUNA FRENTE A HERPES ZÓSTER

La evidencia obtenida a partir de los estudios epidemiológicos pone de manifiesto que cuanto mayor haya sido la exposición al VVZ salvaje a lo largo de la vida, menor es la probabilidad de ocurrencia del HZ en la edad avanzada: a mayor número de veces de exposición al virus salvaje, mayor refuerzo de la inmunidad celular y menos probabilidad de ocurrencia del HZ en la edad madura. Pero a pesar de estos refuerzos, los estudios que han medido la evolución de la inmunidad celular específica frente al VVZ, han puesto de manifiesto un declive progresivo de la misma con la edad en los individuos inmunocompetentes, que se correlaciona de forma estrecha con el incremento de la incidencia de HZ según la edad.

La inmunidad frente al VVZ se refuerza por la exposición al virus salvaje o por una reactivación silenciosa del virus latente, sin producir cuadro clínico de HZ. Al reforzar la inmunidad mediada por células específica del VVZ, la vacuna contra el HZ controla la reactivación del VVZ latente, reduciendo la incidencia del HZ, y la replicación del VVZ y los daños neurológicos posteriores, reduciendo la gravedad del HZ y la incidencia y gravedad de la NPH. (3,4).

La vacuna contra el HZ y la NPH, es una vacuna de virus vivos atenuados varicela-zóster (cepa Oka/Merck) con más de 19.400 UFP preparados en células diploides humanas y de formulación refrigerada estable. La vacuna fue aprobada en EE.UU. por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2006 (Zostavax, Merck). En Europa la vacuna está autorizada por la *European Medicines Agency* (EMA) e indicada para la prevenir el herpes zóster y la neuralgia post-herpética (NPH) en personas de 50 años de edad o mayores. En España, la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) autorizó la vacuna Zostavax en junio de 2006, y recientemente comercializada.

Según la ficha técnica la vacuna está indicada para la prevención del herpes zóster y de la neuralgia post-herpética relacionada con el HZ para individuos de 50 años de edad o mayores, se administra vía subcutánea, preferiblemente en la región deltoidea. Los datos de eficacia (5-7) se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 3.- Eficacia estimada de la vacuna frente a HZ: SPS, STPS, SPS+STPS.

Periodo de tiempo de actualización (años)	Eficacia vacunal en la reducción de la incidencia de HZ. Estimación puntual (IC 95%)	Eficacia vacunal en la reducción de la incidencia de NPH. Estimación puntual (IC 95%)	Eficacia vacunal en la reducción de la CdE. Estimación puntual (IC 95%)
SPS Años 0,0-4,0	51,3 (44,2-57,6)	66,5 (47,5-79,2)	61,1 (51,1-69,1)
STPS Años 3,5-7,0	39,6 (18,2-55,5)	60,1 (-9,8-86,7)	50,1 (14,1-71,0)
SPS+STPS Años 0,0-7,0	48,7 (42,0-54,7)	64,9 (47,4-77,0)	58,6 (48,6-66,6)

La eficacia de la vacuna frente a HZ es más alta entre las personas de 50-59 años y se reduce al aumentar la edad. La eficacia en la prevención del HZ en personas de 50-59 años de edad es de un 70% (IC 95%: 54-81), para el grupo de personas de 60-69 años de edad es de un 64% (IC 95%: 56-71) y de un 38% en el grupo de personas de 70 años o más (IC 95%: 25-48). (7-8).

La seguridad de la vacuna se ha puesto de manifiesto en las bases de datos de seguridad (estudio de seguridad y tolerabilidad, en alrededor de 12.000 adultos de 60 años de edad o mayores) (9) y en la experiencia observada en la vida real tras más de 15 millones de dosis de vacuna frente al HZ administradas en todo el mundo, desde su autorización en 2006.

Se han realizado estudios de seguridad e inmunogenicidad en sujetos de diferentes edades (10), con diferentes condiciones medicas subyacentes (diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (11), en personas con antecedente de HZ (12), en personas seronegativas para el VVZ (13), pacientes con tratamiento crónico con corticosteroides (14), así como estudios para valorar la administración concomitante de la vacuna frente a HZ (Zostavax®) con la vacuna inactivada frente a gripe (15) y la vacuna frente a neumococo 23-valente (16-18).

La vacuna está contraindicada en las embarazadas, en los pacientes con tuberculosis activa no tratada y con inmunodeficiencia primaria y adquirida. (2).

En cuanto a la persistencia de la eficacia vacunal y la necesidad de dosis de refuerzo a los diez o más años de la primera, son aspectos que están siendo evaluados. (2,19).

ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN EN SALUD PÚBLICA

Los estudios que evalúan la eficiencia de los programas de vacunación de HZ en EE.UU., Canadá y Europa (Inglaterra y Gales), no son extrapolables a nuestro país, ya que aunque la carga de la enfermedad no varía mucho entre unos países y otros, sí lo hacen los costes directos e indirectos (estos últimos son menos importantes, ya que la franja etárea a la que iría dirigida la vacuna incluiría mayoritariamente población no activa o próxima a la jubilación) por lo que se necesitaría llevar a cabo un estudio de evaluación económica en nuestro país. (20-25).

Las recomendaciones de los distintos organismos oficiales en Europa respecto a la vacunación por HZ son dispares:

- **Reino Unido.** El *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) del *Department of Health* (DOH) recomienda la vacuna para personas entre 70 y 79 años. Está financiada públicamente desde 2010. (26).
- **Francia.** El *Haut Conseil de la Santé Publique* (HCPH) recomienda la vacuna desde 2013, para personas entre 65-74 años y para mayores de 74 a 79 años de edad, durante el primer año de implantación del programa de vacunación. (27).
- **Alemania.** El *Empfehlungen der Sächsischen Impfkommision* (SIKO; Comité de Vacunación de Sajonia) recomienda la vacuna desde el 2010, para mayores de 50 años. Sin financiación pública. (28).
- **Austria.** El *Impfausschuss des Obersten Sanitätsrates* (Consejo de la Salud) recomienda la vacuna desde 2007 para mayores de 50 años. Sin financiación pública.
- **Suecia.** El TLV la recomienda desde 2011 para mayores de 50 años. Con financiación pública desde 2012.
- **Grecia.** La Comisión Nacional de Vacunación recomienda la vacuna desde diciembre de 2011 en mayores de 60 años, pero se considera necesaria sólo para grupos de alto riesgo y no tendrá financiación pública, salvo para estos grupos.

Desde un punto de vista de salud pública, la vacunación es más rentable en grupos de edad más avanzada y se podría proponer su inclusión en calendario del adulto, para determinados grupo de riesgo (pacientes que vayan a pasar por periodos de inmunosupresión, por ejemplo enfermos que vayan a ser sometidos a quimioterapia, a tratamiento con biológicos, inmunomoduladores, corticoides a altas dosis; ancianos frágiles...).

En lo que se refiere a los grupos de riesgo y en base a la bibliografía consultada, y a la situación epidemiológica de nuestro entorno, el Comité Asesor de vacunas de la Comunidad de Madrid considera los escenarios de grupo de riesgo prioritarios para ser vacunados frente al HZ en primera opción podrían ser:

1. Los pacientes con una diabetes tipo II pero como en el momento actual no se podría abordar por temas de costes, si que sería prioritario incluir al menos a los diabéticos cohorte de 65 años con neuropatía diabética, su justificación se basa en los siguientes puntos. (29-34).
2. Lo mismo sucede con los pacientes con EPOC, por lo que también en este caso nos centraremos en los pacientes en los que de alguna forma no podrían quedar sin vacunar, estos paciente serían aquellos de 65-70 años con EPOC III-IV y/o Diabetes con neuropatía diabética. (35-41).
3. Finalmente, es obvio que hay paciente que no pueden quedar sin vacunarse y estos serían los pacientes Pluripatologicos de rango 65-70 años con: Diabetes en tratamiento + Enfermedad Cardiovascular Crónica*+ EPOC III-IV (42-47).

BIBLIOGRAFÍA

Instituto Nacional de Estadística (INE). Proyección de la Población de España a Corto Plazo 2013-2023. 22 Noviembre 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np813.pdf> [12 Junio 2014].

Datos ED. Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid.

European Medicines Agency. Zostavax: EPAR (European public assessment reports) – Product Information (last updated 14/05/2014). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf.

- FRAZER I.H., LEVIN M.J. Paradigm shifting vaccines: prophylactic vaccines against latent varicella-zoster virus infection and against HPV-associated cancer. *Curr Opin Virol* 2011; 1 (4): 268-79.
- OXMAN M.N., LEVIN M.J., JOHNSON G.R., SCHMADER K.E., STRAUS S.E., GELB L.D., et al; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent Herpes Zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352 (22): 2271-84.
- SCHMADER K.E., OXMAN M.N., LEVIN M.J., JOHNSON G., ZHANG J.H., BETTS R., et al; Shingles Prevention Study Group. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (10): 1320-8.
- ZOSTER vaccine (Zostavax): A guide to its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Drugs Ther Perspect* 2011; 27 (7): 1-5.
- SCHMADER K.E., LEVIN M.J., GNANN J.W. J.R., MCNEIL S.A., VESIKARI T., BETTS R.F., et al. Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (7): 922-8.
- MURRAY A.V., REISINGER K.S., KERZNER B., STEK J.E., SAUSSER T.A., XU J., et al. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults ≥ 60 years old. *Human Vaccines* 2011; 7 (11): 1130-6.
- SCHMADER K.E., JOHNSON G.R., SADDIER P., CIARLEGLIO M., WANG W.W., ZHANG J.H., et al; Shingles Prevention Study Group. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related quality-of-life measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58 (9):1634-41.
- SCHMADER K., BOBROVE M., LEVIN M.J., OXMAN M., TUCKER R., REISINGER K., et al. Immunogenicity and safety of varicella-zoster virus (VZV) vaccine administered to older adults with or without diabetes mellitus (DM) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American Geriatrics Society Annual Meeting. Chicago, May 3-7, 2006. Abstract n° 26.
- MILLS R., TYRING S.K., LEVIN M.J., PARRINO J., LI X., COLL K.E., et al. Safety, tolerability and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine* 2010; 28 (25): 4204-9.
- MACALADAD N., MARCANO T., GUZMAN M., MOYA J., JURADO F., THOMPSON M., et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low- seropositive healthy adults. *Vaccine* 2007; 25 (11): 2139-44.
- PARRINO J., MARQUEZ J., FISHER J.R. F., SPIELER C.L., TOMALA W., STEK T. et al. Safety, Tolerability and Immunogenicity of Zoster Vaccine in Patients on Chronic/Maintenance Corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (Suppl 10): 2071.
- KERZNER B., MURRAY A.V., CHENG E., IFLE R., HARVEY P.R., TOMLINSON M., et al. Safety and Immunogenicity Profile of the Concomitant Administration of ZOSTAVAX and Inactivated Influenza Vaccine in Adults Aged 50 and Older. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55 (10): 1499-507.
- MACINTYRE C.R., EGERTON T., MCCAUGHEY M., PARRINO J., CAMPBELL B.V., SU SC, et al. Concomitant administration of Zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin* 2010; 6 (11): 894-902.
- US National Institutes of health. ClinicalTrials.gov. ZOSTAVAX™ Safety Study in Subjects ≥ 60 Years of Age. Last updated: 20 April 2010. Disponible en:

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00550745?term=zóster+vaccine+safety+older+adults&rank=23>
- VERMEULEN J.N., LANGE J.M., TYRING S.K., PETERS P.H., NUNEZ M., POLAND G., et al. Safety, tolerability and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2012; 30 (5): 904-10.
- US National Institutes of health. *ClinicalTrials.gov*. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Booster Dose of Zoster Vaccine, Live (V211-029). Last updated: 31 March 2014. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01245751?term=Zostavax&rank=7>.
- HORNBERGER J., ROBERTUS K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med* 2006; 145 (5): 317-25.
- VAN HOEK A.J., GAY N., MELEGARO A., OPSTELTEN W., EDMUNDS W.J. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine* 2009; 27 (9): 1454-67.
- BRISSON M., PELLISSIER J.M., CAMDEN S., QUACH C., DEWALS P. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Hum Vaccin* 2008; 4 (3): 238-45.
- NAJAFZADEH M., MARRA C.A., GALANIS E., PATRICK D.M. Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada. *Pharmacoeconomics* 2009; 27 (12): 991 - 1004.
- EDMUNDS W.J., BRISSON M., ROSE J.D. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2001; 19 (23-24): 3076-90.
- MÁRQUEZ-PELÁEZ S., RUIZ-ARAGÓN J. Revisión sistemática de estudios económicos sobre la vacuna contra herpes zóster y neuralgia postherpética en adultos. *Vacunas* 2009; 10 (4): 118-24.
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Statement on varicella and herpes zoster vaccine. 29/03/2010. Disponible en: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_133599.pdf
- Haut Conseil de la Santé Publique (HCPH). Vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax®. 25/10/2013. Disponible en: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=389>
- BIGL S. Mitteilungen der Sächsischen Impfkommision (SIKO). *Ärzteblatt Sachsen* 2010; 1: 13-17. Disponible en: https://www.slaek.de/de/04/aerzteblatt/archiv/2010/archiv/01/pdf/0110_013.pdf
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Madrid, 2012. Disponible en: http://www.observatorio.naos.aesan.mssi.gob.es/docs/docs/documentos/ESTRATEGIA_EN_DIABETES_DEL_SISTEMA_NACIONAL_DE_SALUD_2012.PDF
- VIDAL M.A., MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ E., MARTÍNEZ-VÁZQUEZ DE CASTRO J., TORRES L.M. Neuropatía diabética. Eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 38-52.
- GUIGNARD A.P, GRENBERG M., LU C., ROSILLON D., VANNAPPAGARI V. Risk of herpes zoster among diabetics: a matched cohort study in a US insurance claim database before introduction of vaccination, 1997-2006. *Infection* 2014, 42: 729-735.

- HATA A., INOUE F., YAMASAKI M., FUJIKAWA J., KAWASAKI Y., HAMAMOTO Y., et al. Safety, humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in subjects with diabetes mellitus. *J Infect* 2013; 67: 215-219.
- HATA A., KUNIYOSHI M., OHKUSA Y. Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection* 2011; 39: 537-544.
- ALDAZ P., DÍAZ JA., LOAYSSA J.R. et al. Incidencia de herpes zóster en pacientes diabéticos. *An Sist Sanit Navar* 2013; 36: 57-62.
- MIRAVITLLES M., SORIANO J.B., GARCÍA-RÍO F., MUÑOZ L., DURAN-TAULERIA E., SANCHEZ G., et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863-868. doi:10.1136/thx.2009.115725.
- YANG Y.W., CHEN Y.H., WANG K.H., WANG C.Y., LIN H.W. Risk of herpes zoster among patients with chronic obstructive pulmonary diseases: a population-based study. *CMAJ* 2011; 183 (5): 275-280.
- WOLFE F., MICHAUD K., CHAKRAVARTY E.F. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (11): 1370-1375.
- GUPTA G., LAUTENBACH E., LEWIS J.D. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (12): 1483-1490
- PESEK R., LOCKEY R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy* 2011; 66: 25-31.
- CISTERNA R., editor. Documento de Consenso sobre Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética. AMYS: Bizkaia, 2014. pp. 83-89. ISBN: 978-84-942393-0-4.
- JOHNSON R.W., BOUHASSIRA D., KASSIANOS G., LEPLÈGE A., SCHMADER K.E., WEINKE T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Medicine* 2010; 8:37.
- JOESOEUF R.M., HARPAZ R., LEUNG J., BIALEK S.R. Chronic Medical Conditions as Risk Factors for Herpes Zoster. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (10): 961-967.
- CISTERNA R., editor. Documento de Consenso sobre Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética. AMYS: Bizkaia, 2014. pp. 83-89. ISBN: 978-84-942393-0-4.
- ANGUITA M., CRESPO M.G., DE TERESA E., JIMÉNEZ M., ALONSO-PULPÓN L., MUÑIZ J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (10): 1041-1049.
- KANG J.H., HO J.D., CHEN Y.H., LIN H.C. Increased Risk of Stroke After a Herpes Zoster Attack: A Population-Based Follow-Up Study. *Stroke* 2009; 40: 3443-3448. Disponible en: <http://stroke.ahajournals.org/content/40/11/3443>
- SREENIVASAN N., BASIT S., WOHLFAHRT J., PASTERNAK B., MUNCH T.N., NIELSEN L.P., et al. The Short- and Long-Term Risk of Stroke after Herpes Zoster - A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 2013; 8 (7): e69156. doi:10.1371/journal.pone.0069156.
- BRICOUT H., BEHR S., HILLEBRAND K., SCHINK T., GARBE E. Risk of Stroke after Herpes Zoster: a Self-Controlled Case-Series Analysis (SCCS) on a German database from 2005 to 2011. *European Geriatric Medicine* 2014; 5 (Suppl 1): S53-S54. <http://dx.doi.org/10.1016>.

INTERVENCIONES

Prof. García Sánchez

Felicito al Dr. Gil de Miguel por su presentación clara y ordenada. Quisiera hacerle dos preguntas:

1ª.- ¿Es recomendable la vacuna para las personas que han sufrido previamente un brote de Herpes Zoster y pertenecen a alguno de los grupos de riesgo?

2ª.- ¿Existe explicación para el incremento de accidentes vasculares en pacientes que han sufrido algún brote de Herpes Zoster y, con independencia de la explicación, se conoce si la vacuna puede prevenir la aparición de esos accidentes?

Muchas gracias y repito mi felicitación.

Prof. Seoane Prado

En su densa, pero clara, conferencia aparecen dos datos llamativos en sendas tablas: un extraordinario factor, de más de 38, para el riesgo de Herpes Zoster en pacientes sujetos a trasplante de células troncales hemáticas y una curva de riesgo-edad que crece hasta los 75 años, pero decrece después. ¿Cuáles son las razones de estos hechos? Por otra parte, ¿cuál es la situación respecto a vacunación para el pequeño porcentaje de adultos que no han sufrido varicela?

Prof. Carreras Delgado

Felicito al Profesor Gil de Miguel y le agradezco sus presentaciones en esta Academia que siempre son actuales, interesantes y muy didácticas.

Nos ha comentado que la frecuencia de presentación de infección por Herpes Zóster en algunas enfermedades como la Artritis Reumatoide o la Enfermedad Inflamatoria Intestinal es más alta que en la población general. Se da la circunstancia que estas enfermedades y otras como la Artritis Psoriásica, están siendo tratadas frecuentemente con los nuevos tratamientos biológicos como los anti-TNF alfa, que son inmunosupresores. Las preguntas concretas son:

1. ¿Podrían estos tratamientos biológicos incrementar la incidencia de infección por Herpes Zóster en estos pacientes ¿
2. ¿Es conveniente o recomendable la vacunación en estos pacientes tratados con biológicos o por el contrario puede resultar peligroso vacunarlos al estar inmunodeprimidos y ser la vacuna del Herpes Zóster una vacuna con virus atenuados?

Muchas gracias y repito mi felicitación.

Prof. López Timoneda

También quiero unirme a las felicitaciones al Prof. Gil de Miguel por su magnífica conferencia.

El Prof. Gil de Miguel aboga por el empleo de la vacuna contra el virus del Herpes Zóster. Yo en cambio, aunque no estoy en contra de la vacunación, pienso que si se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz del Herpes Zóster agudo con fármacos inhibidores de la proliferación del virus (antivirales), analgésicos típicos y otros analgésicos como los antidepresivos y anticonvulsivantes, el riesgo de presentar una neuralgia postherpética aguda puede reducirse importantemente.

Aunque algunos países en personas mayores de 60 años se realiza la vacunación preventiva, la vacunación a todos los pacientes de riesgo, como son los ancianos, inmunodeprimidos, diabéticos, etc., supondría un coste muy elevado y tampoco garantizaría la posibilidad de padecer una neuralgia postherpética.

Me gustaría preguntarle si conoce la prevalencia de la neuralgia postherpética en esta población de riesgo y su opinión sobre la utilización de corticoides en la fase aguda del Herpes Zóster.

Prof.^a Villegas

En primer lugar me gustaría agradecer al Prof. Gil su excelente conferencia.

El herpes zoster es una de las principales causas de morbimortalidad en los receptores de transplante de progenitores hematopoyéticos, tanto en el alo, como también en el autotransplante. La seropositividad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la infección viral postransplante.

Pero también son frecuentes los herpes zoster en pacientes afectos de síndromes linfoproliferativos crónicos sobretodo desde la introducción de nuevos fármacos que tienen un importante poder inmunosupresor actuando sobre los linfocitos T citotóxicos, como fludarabina, rituximab o alemtuzumab.

Es por ello en los que en muchos de estos pacientes se recomienda quimioprofilaxis con antivirales, como aciclovir.

Las vacunas para varicela zoster comerciales actuales estan contraindicadas en los pacientes con transplantes de progenitores hematopoyéticos y en enfermos oncohematológicos ya que se fabrican con virus vivos atenuados. La excepción es el niño con LAL en remisión.

Por lo tanto mi pregunta está en relación primero si esas vacunas que Ud nos ha comentado son vacunas inactivadas y en el caso de que puedan utilizarse en enfermos hematológicos inmunodeprimidos, si en un futuro podremos prescindir de la profilaxis con antivirales que no están exentos de efectos adversos.

Muchas gracias.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

La conferencia de Gil de Miguel sobre el Zoster y la posible vacunación ha sido del más alto interés. La eficacia de la vacuna ha quedado bien establecida y si se tiene en cuenta la relación costo-beneficio probablemente también en ORL y/o oftalmología las lesiones que pueden quedar son muchas veces irreversibles y es posible que muchas sorderas de aparición brusca estén también relacionadas con el Varicela-Zoster.

Supongo que la obligatoriedad o no de la vacuna puede depender más de factores económicos que médicos.

Guillermo Suárez ha hecho un esfuerzo extraordinario para proporcionarnos una magnífica actualización sobre el Ébola, como él ha dicho este último brote del 2014 ha sido el más duro con el que se ha enfrentado la humanidad desde que en el 1978 comenzaran a aparecer casos en las riberas del río Ébola, además y como también el mismo ha señalado estas enfermedades en medio tropical y países especialmente pobres azotan las sociedades con toda su crudeza y empobrecen aún más si cabe a los países que las padecen.

IX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 14 DE ABRIL DE 2015

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

**AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA MICRO-
BIOTA VAGINAL**

UPDATES IN THE VAGINAL MICROBIOTA RESEARCH

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA DE ANGULO

Académico de Número

VIRUS EMERGENTES Y GLOBALIZACIÓN
EMERGING VIRUSES AND GLOBALIZATION

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

Académica de Número

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA MICROBIOTA VAGINAL

UPDATES IN THE VAGINAL MICROBIOTA RESEARCH

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA DE ANGULO

Académico de Número

Resumen

La aplicación de las modernas técnicas metagenómicas a la microbiota vaginal ha demostrado la existencia de un ecosistema mucho más complejo que el anteriormente conocido. Se trata de un hábitat, en el que el ADN aislado de las bacterias es distinto en cada mujer, e incluso se altera en la misma mujer a lo largo de la vida, del ciclo menstrual o con el embarazo. Se estudia principalmente la microbiota vaginal en mujeres sanas y en la vaginosis bacteriana, donde aparece un desequilibrio ecológico, con la disminución de los *Lactobacillus* fisiológicos y el predominio de bacterias anaerobias, algunas de ellas desconocidas hasta ahora, como *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp. y BVAB-2.

Abstract

The use of modern metagenomic techniques, applied to the vaginal microbiota, has proved the existence of a much more complex ecosystem than the one known before. It is an habitat where the bacterial isolated DNA is different on each woman, and even it is modified along the person's life, the menstrual cycle or during pregnancy. The study analyses mainly the vaginal microbiota in healthy women and in the bacterial vaginosis, where an ecological imbalance turns up, decreasing the *Lactobacillus*, and a clear predominance of anaerobic bacteria, some of them unknown so far, such as *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp. and BVAB-2.

El cuerpo humano está en contacto continuo con una gran cantidad de microorganismos, y algunos de ellos se encuentran conviviendo en la piel y las mucosas. Se ha dicho que «estamos cubiertos por una nube de

microbios», que clásicamente se denominaba flora comensal, indígena, autóctona o habitual. Hoy, que sabemos que las bacterias no son vegetales como antes se pensaba, sino que pertenecen a un Reino distinto, el de los *Procariota*, a este conjunto de seres microscópicos, se le denomina Microbiota. Y esta se encuentra localizada en la piel, boca, faringe, nariz, aparato digestivo, pulmón, vagina, conjuntiva y tercio externo de la uretra.

Según la Conferencia «Human Microbioma Science» celebrada en Bethesda del 24 al 26 de julio de 2013, el hombre posee 40 trillones de células, que constan de 22.000 genes, mientras que la microbiota humana consta de 100 trillones de microorganismos, con un total de 2 millones de genes. A modo de ejemplo, sólo la microbiota intestinal contiene 100 billones (10^{14}) de bacterias, con 40.000 especies bacterianas, dos millones de genes y su peso representa entre 1,5 y 2 kilogramos.

El Premio Nobel Joshua Lederberg (1925-2008), sugirió el uso del término «microbioma», para describir el genoma colectivo de nuestros microorganismos indígenas, con la idea de crear una visión genética completa del *Homo sapiens*. Esta visión es como una forma de entender la vida, que debe incluir los genes humanos y los de su microbiota. Porque el microbioma probablemente participa en muchos fenotipos humanos importantes, que en gran parte son desconocidos.

El término «metagenómica» fue utilizado por primera vez en 1998 por Io Handlesman, Jon Clardy y Robert M. Goodman. Kevin Chen y Lior Pachter (investigadores de la Universidad de California, en Berkeley) la definen como: «Aplicación de técnicas genómicas modernas para el estudio directo de comunidades de microorganismos en su entorno natural, evitando la necesidad de aislar y cultivar cada una de las especies que componen la comunidad». En resumen, esta técnica trata de la obtención del genoma de diferentes microbios que componen un nicho ecológico, extrayendo y analizando su ADN por secuenciación masiva, con lo que se identifican las bacterias sin necesidad de su cultivo. Ello proporciona un alto rendimiento, una gran especificidad y un bajo coste.

Con estos conocimientos previos, necesarios para comprender las técnicas microbiológicas actuales pasamos a estudiar los avances en el conocimiento de la microbiota vaginal.

La microbiota vaginal juega un papel vital en el mantenimiento de la salud de la mujer. Fue el ginecólogo alemán Albert Sigmund Gustav Döderlein (1860-1941), el primero que observó en el año 1894 la presencia en la secreción vaginal de la mujer, de un lactobacilo de parecidas carac-

terísticas al aislado por Kern en 1881 en el kéfir. Se encuentra en grandes cantidades en dicha secreción, de 10 a 100 millones por gramo de fluido, y representan la barrera defensiva más importante de la mujer en edad fértil frente a las infecciones ginecológicas.

Estos lactobacilos actúan degradando fermentativamente el glucógeno de las células vaginales por vía homofermentativa produciendo sólo ácido láctico, o por vía heterofermentativa con producción de un 50% de ácido láctico y el resto transformándolo en alcohol, ácido acético, ácido fórmico y anhídrido carbónico. La acidez producida, la liberación de peróxido de hidrógeno (y por ello de oxígeno), y la producción de ciertas sustancias bactericidas, como bacteriocinas, impiden el crecimiento de muchas bacterias patógenas. A ello se une la competencia por los nutrientes del medio, la ocupación de receptores del epitelio que impide la adherencia de aquellas, y cierta acción inmunomoduladora no del todo bien conocida (Martin R., 2008). Se forma así en la superficie vaginal una biopelícula, compuesta por el moco secretado por el epitelio vaginal y las células bacterianas.

El aumento del pH vaginal (normalmente entre la pubertad y la menopausia de 3,5 a 4,5) es un factor predisponente importante para la proliferación de los microorganismos patógenos, debido a la también disminución de *Lactobacillus* en el sistema ecológico de ese medio. Este aumento puede deberse a causas tan variadas como la descarga menstrual y el semen, con un pH próximo a la neutralidad (Hay P., 2005), el uso de tampones, de espermicidas o dispositivos intrauterinos, la actividad aminodecarboxilasa de ciertos patógenos (*G. vaginalis* y *Trichomonas*) que liberan aminas alcalinizantes, o los tratamientos con antibióticos de infecciones sistémicas y agentes antineoplásicos, que inhiben las bacterias grampositivas (Martin R., 2008).

En 1977, publicamos un artículo en la revista Laboratorio en el que estudiamos 88 cepas de *Lactobacillus* aisladas en muestras vaginales, comprobando la aparición de 11 especies distintas, predominando *L. acidophilus*, *L. leichmani* y *L. fermentum* (Román J., 1977). En estos últimos años, han aparecido gran cantidad de trabajos basados en las técnicas metagenómicas, que estudian la microbiota vaginal en mujeres sanas de todas las edades (premenárquicas, en edad fértil y postmenopáusicas), comprobando a su vez, dentro de las que se encuentran en la fase fértil, variaciones étnicas, con el embarazo (Aagaard K., 2012), con el ciclo menstrual, en las sometidas a terapia hormonal o las que utilizan DIU o tampones vaginales, e incluso varios estudios en las trabajadoras del

sexo. Además se ha estudiado por dichas técnicas, la microbiota en mujeres con cuadros clínicos vaginales por *Candida*, *Trichomonas* y *Neisseria*, en la vaginosis, y en las enfermedades de transmisión sexual como sífilis, VIH, gonococia y otras uretritis. Por último, también existen trabajos en mujeres sanas portadoras asintomáticas de gonococos, *S. agalactiae*, virus del herpes, papilomavirus, VIH y en la vaginosis asintomática.

En definitiva, existen muy numerosos trabajos sobre la dinámica y las variaciones personales de la microbiota vaginal en la mujer, alterándose ésta en múltiples y distintas situaciones (Gajer P., 2012). Como no podemos referirnos a todas estos estudios, vamos a centrarnos en los realizados en mujeres sanas y en la más frecuente de las afecciones ginecológicas, la vaginosis.

Las bacterias que encontramos por las técnicas metagenómicas se pueden agrupar en cuatro *Phylum* (Fredricks DN., 2011):

- Firmicutes: *Clostridia*, *Mobiluncus*, *Bacillales*, *Lactobacillales*, *Streptococcus*, y *Staphylococcus*, *Atopobium vaginae*

- Bacteroidetes: *Rhodothermaceae*, *Bacteroidia*, *Porphyromonas*, *Sphingobacteria* y *Flavobacteria*

- Proteobacterias: Alfa: *Rickettsia*, *Megasphaera*

- Beta: *Neisseriaceae*, *Burkholderia*

- Gamma: *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae*, *Pseudomonadaceae*

- Actinobacterias *Bifidobacterium*, *Gardnerella*

Estudiamos ahora las principales bacterias obtenidas por dichas técnicas en la microbiota vaginal (Zhou X., 2004, Brotman M.R., 2011, Martin D.H.: 2012):

Lactobacillus crispatus, *L. gasseri* y *L. jensenii* son los lactobacilos predominantes en la vagina de la mujer sana en la edad fértil. Son bacilos grampositivos, no esporulados, aerobios y anaerobios facultativos. Junto a *Lactobacillus iners* constituyen las cuatro especies principales aisladas en la vagina, si bien este último en menor grado en la mujer sana, aunque aumentan su cantidad en los casos de vaginosis. Son los responsables de la acidez vaginal y las otras características antes citadas que previenen el sobrecrecimiento de los patógenos, de tal modo que su disminución o ausencia es característica de los procesos de vaginitis y vaginosis. *Lactobacillus iners* produce menos peróxido de hidrógeno que las otras tres especies, y es más exigente en su crecimiento en los medios de cultivo; y para muchos autores su aumento junto con la disminución de aquellas es señal de una transición entre microbiota normal y patológica.

Los *Lactobacillus* pueden comportarse también como organismos patógenos oportunistas en sujetos inmunocomprometidos, siendo *L. casei*, *L. rhamnosus* y *L. plantarum* los más frecuentemente aislados en estas raras infecciones (bacteriemias y endocarditis, principalmente), aunque también se han citado casos producidos por *L. acidophilus*, *L. gasseri* y *L. jensenii*. Las enfermedades de base más frecuentes fueron el cáncer, diabetes y transplantes, especialmente el hepático (Martin R., 2008).

Garnerella vaginalis es un bacilo gram variable, anaerobio facultativo, que siempre se ha asociado a la vaginosis bacteriana. Su papel patógeno es hoy cuestionado, ya que se aísla en muchos casos de mujeres sanas. Posee una serie de enzimas (sialidasa, prolidasa, β -galactosidasa, etc.) que pueden desempeñar un papel importante en los procesos vaginales. Hoy se piensa que su verdadero papel patógeno aparece cuando se asocia a otras bacterias anaerobias estrictas, que se describen a continuación.

Atopobium vaginae es un bacilo grampositivo anaerobio, cuya presencia en altas concentraciones es muy significativo de vaginosis bacteriana. Su menor sensibilidad al metronidazol ha explicado las recurrencias del cuadro en algunas mujeres. Sería el responsable de las respuestas inflamatorias de las células del epitelio vaginal, y quizás de la aparición de las denominadas «células llave».

Megasphaera (especies tipo 1 y 2) son microorganismos gramnegativos anaerobios estrictos. Aunque no se ha podido cultivar, su detección en la vaginosis por las técnicas metagenómicas de 16S rDNA ha permitido determinar su alta sensibilidad y especificidad en los procesos de vaginosis, en comparación con los criterios de Amsel y Nugent. El tratamiento antibiótico del cuadro clínico reduce la concentración vaginal de *Megasphaera* spp., y la persistencia de su presencia se asocia con la vaginosis crónica.

La caracterización molecular mediante la técnica de 16S rDNA ha demostrado la existencia de tres especies hasta ahora no cultivadas de bacterias pertenecientes al parecer al orden de los *Clostridiales* (Fredricks D.N., 2009). Estas bacterias, aún sin nombre, se las ha denominado provisionalmente BVAB (iniciales en inglés de Bacterias Asociadas a Vaginosis Bacteriana). La detección de BVAB 2 proporciona una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la vaginosis; su eliminación con el tratamiento anaerobicida está asociada a la resolución de la enfermedad, y su persistencia, con la enfermedad crónica.

También se citan en algunos trabajos otras bacterias, pero con menor frecuencia y de forma esporádica. Entre ellas se encuentran *Bacteroides*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium*, *Sneathia*, *Corynebacterium*, *Leptotrichia*, y *Staphylococcus epidermidis*. También pueden aparecer bacterias fecales como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterococcus*. Y por último, es frecuente el aislamiento de bacterias sin pared, como *Mycoplasma* y *Ureaplasma*.

Según Segata N. (2012), la microbiota normal de la vagina es la constituida por *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* y en muy poca cantidad por *Lactobacillus iners*, otras especies de *Lactobacillus*, *Prevotella amnii*, *Prevotella multififormis* y *Prevotella timonensis*. La aparición de grandes cantidades de *Lactobacillus iners*, y de *Atopobium vaginae*, *Sneathia sanguinegens*, *Gardnerella vaginalis*, *Bifidobacterium breve*, y *Bifidobacterium dentium* serían características del cuadro clínico de la vaginosis.

Existen muchos trabajos sobre el estudio metagenómico de la microbiota vaginal de mujeres sanas. Segata N. et al. (2012) consideran cinco tipos o modelos de ella: en unas mujeres predomina en más del 95% *Lactobacillus crispatus*, en otras hay un 95% de *L. jensenii*, otras con un 90% de *L. gasseri*, una cuarta con la aparición de los tres anteriores en menor cantidad, y una última con gran diversidad de géneros bacterianos como *Prevotella*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera* y sin *Lactobacillus*. Romero R. et al. (2014) consideran en su estudio que en casi todas las mujeres sanas estudiadas predominan las especies de *Lactobacillus gasseri*, *L. crispatus*, *L. jensenii* y *L. iners*. Distintos resultados obtienen Chaban B. et al. (2014) que observan también cinco clusters o perfiles de microbioma en mujeres sanas canadienses: en unas hay un predominio casi absoluto de *L. crispatus*, en otras de *L. jensenii*, en un tercer grupo hay un 100% de *Bifidobacterium breve*, en otro de *L. iners* y *Gardnerella vaginalis*, y un quinto grupo con múltiples tipos de bacterias simultáneamente, como *Lactobacillus*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Bifidobacterium* y *Corynebacterium*.

Todos estos estudios y muchos otros más, demuestran la gran variabilidad de perfiles de microbiota vaginal en las mujeres sanas, y además, que la dinámica de ese ecosistema también se altera a lo largo del ciclo menstrual. Así, Srinivasan S. (2010) encuentra un aumento marcado de *Gardnerella vaginalis* durante la menstruación, recuperándose los *Lactobacillus* al terminar aquella.

VAGINOSIS BACTERIANA

La vaginosis bacteriana se considera como la infección vaginal más frecuente en la edad fértil, si bien en alrededor del 40-50% de las mujeres cursa de forma asintomática. Varias conductas de riesgo asociadas a infecciones de transmisión sexual (ITS) coinciden en la vaginosis bacteriana. Sin embargo, las ITS típicas involucran habitualmente a un solo agente etológico, en tanto que la vaginosis involucra a múltiples microorganismos, la mayoría de los cuales pueden detectarse, en bajas cantidades, en mujeres sin vaginosis (Marrazzo, J.M., 2011).

Este cuadro infeccioso bien conocido, ha sido clásicamente diagnosticado por una serie de criterios clínicos y microbiológicos. Entre los primeros son de destacar los denominados criterios de Amsel: descarga de flujo vaginal grisáceo y maloliente, aumento del pH vaginal por encima de 4,5, presencia de células «clave» o «clue cells», y la prueba de las aminas con KOH al 10%, que produce un típico olor a pescado. Los criterios microbiológicos de Nugent demuestran por la tinción de Gram, junto a las células «clave», la presencia de una gran cantidad de bacterias multiformes. La causa del cuadro se ha considerado hasta ahora como un crecimiento excesivo de bacterias anaerobias (*Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*), que sustituirían a los *Lactobacillus* habituales. Pero ninguno de aquellos microorganismos por sí solos pueda que tenga importancia. Los estudios de metagenómica han proporcionado una visión más completa del desequilibrio ecológico que ocurre en este proceso.

Faro (2013) considera la evolución de la microbiota vaginal (figura 1) según el pH del medio, considerando la presencia de *Gardnerella vaginalis* (A), bacterias anaerobias facultativas (B), *Lactobacillus* (C) y anaerobias estrictas (D). Es muy clara en la vaginosis, según el pH, la disminución de los lactobacilos, mientras que asciende el número de las bacterias anaerobias estrictas.

Ravel y colaboradores (2013) han estudiado detenidamente, mediante las más modernas técnicas metagenómicas, la dinámica de la microbiota vaginal en 133 mujeres en edad fértil, portadoras de vaginosis y con vaginosis clínicamente demostrada por los criterios de Amsel. Los resultados demuestran claramente una diversidad de microbiota en cada una de ellas, a pesar de que el cuadro clínico era similar. Srinivasan et al. (2010) comprueban además que la vaginosis bacteriana recurrente se caracterizó por profundas disminuciones iniciales de las bacterias asociadas a la enfermedad, pero que, después del tratamiento con metroni-

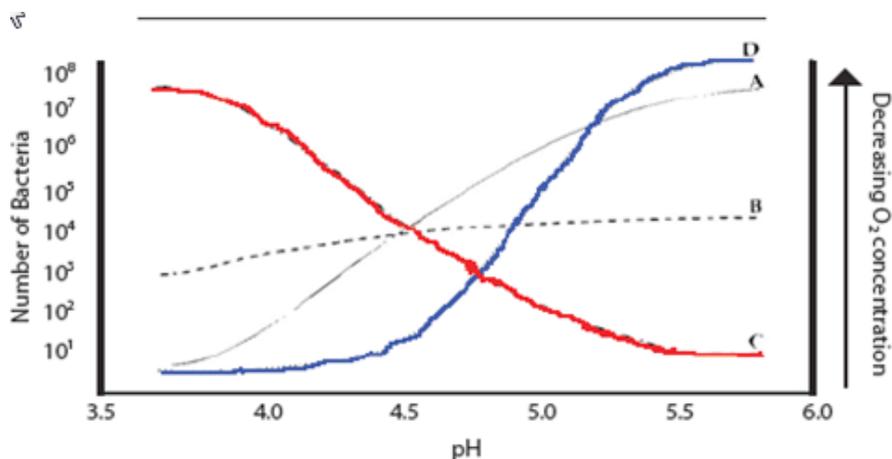


Fig. 1.- Explicación en el texto. (Tomada de Faro S., 2013).

dazol hubo incrementos posteriores de aquellas. lo que les sugiere que la cronicidad no se debe a fenómenos de resistencia, sino a la persistencia de la microbiota anaerobia.

Como consecuencia de este y otros trabajos similares se puede llegar a la conclusión de que la vaginosis bacteriana es un desequilibrio ecológico microbiano (figura 2), con sobrecrecimiento de bacterias anaerobias (*Lactobacillus iners*, *Megasphaera* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, BVAB 2, *Bacteroides*) y una disminución de los *Lactobacillus* beneficiosos (*Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. acidophilus*, *L. gasseri*).

En el tratamiento de la vaginosis el metronidazol sigue siendo el quimioterápico más eficaz, pero es frecuente la reaparición de recaídas por persistencia del desequilibrio ecológico del medio vaginal. Por ello se recomienda añadir el uso de probióticos, que repongan la microbiota de *Lactobacillus*, en detrimento de los anaerobios perjudiciales. Los probióticos se definen como «microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud, como contribuir al equilibrio de la microbiota del huésped y potenciar el sistema inmunitario» (Martin, R., 2008). En el caso del tratamiento de los cuadros vaginales se han utilizado probióticos conteniendo los siguientes lactobacilos: *Lactobacillus rhamnosus* GR1, LCR35, *Lactobacillus reuteri* RC-14, B54, *Lactobacillus fermentum* LF11 o *Lactobacillus salivarius* CLR1328 (Reid, G., 1984, 2001). Se pueden administrar por vía oral, vaginal o en tampones con unas dosis por vía oral de 10^9 bacterias/día, durante 15-30 días, o por vía vaginal, 10^8 bacterias/

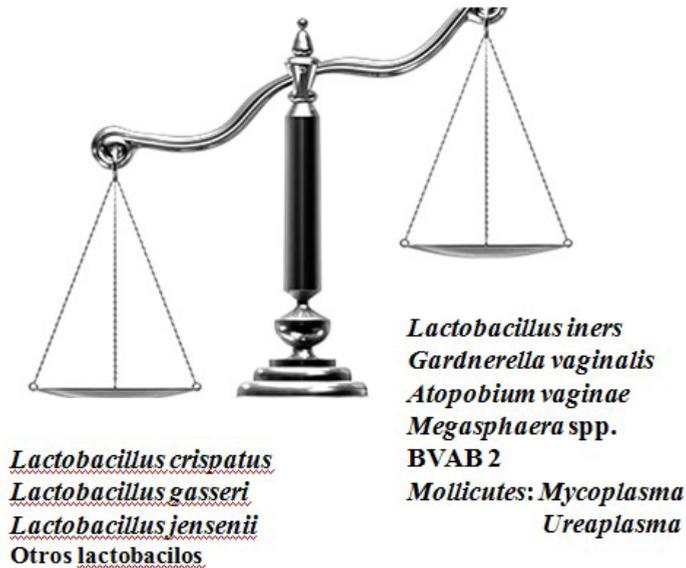


Figura 2.- Desequilibrio ecológico de la microbiota de la vaginosis bacteriana. En la mujer sana predominan los *Lactobacillus*, mientras que en la vaginosis lo hacen otra serie de bacterias, aquí representadas en el platillo de la derecha.

día, durante 5-10 días. Aunque todos los autores no están de acuerdo con la utilidad de los probióticos (Reid, G., 2012), recogemos aquí los criterios del «Consenso sobre uso de probióticos en Ginecología», que los considera efectivos como coadyuvantes de los antibióticos, ya que mejoran las tasas de curación de las infecciones vaginales, disminuyen las recurrencias de la vaginosis, disminuyen las infecciones urinarias y mejoran las tasas de curación de las vulvovaginitis por *Candida* (Suarez E. y cols., 2014).

En resumen, podemos decir que el microbioma vaginal es algo único y personalizado en cada mujer (o grupo de mujeres), que en diferentes mujeres existen diferentes tipos de comunidades microbianas, pero que en una misma mujer existen alteraciones temporales de su microbiota. La comprensión de estos cambios tiene importantes implicaciones en el aumento de diagnósticos certeros, que pueden disminuir la prevalencia de enfermedades, así como la predicción de la susceptibilidad y el riesgo de infecciones, lo que puede replantear el mantenimiento de la salud y los tratamientos de las mujeres a lo largo de su vida, tratamiento que en un futuro podrá ser personalizado para cada una de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

- AAGAARD K., RIEHLE K., MA J., SEGATA N. et al.: A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. 2012, *PLoS ONE* 7 (6): e36466. Doi:10.1371/journal.pone.0036466.
- BROTMAN R.M.: Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiological perspective. *J Clin Invest* 2011, 121: 4610-4617.
- CHABAN B., LINKS M.G., JAYAPRAKASH T.P., et al.: Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome* 2014, 2:23.
- FARO S.: Vaginitis: Differential Diagnosis and Management. 2013. Parthenon Publishing Group, Hilshire Village, Texas.
- FREDRICKS D.N., FIEDLER T.L., THOMAS K.K., et al.: Changes in Vaginal Bacterial Concentrations with Intravaginal Metronidazole Therapy for Bacterial Vaginosis as Assessed by Quantitative PCR. *J Clin Microbiol*, 2009, 47: 721-726.
- FREDRICKS D.N.: Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe* 2011, 17:191-195.
- GAJER P., BROTMAN R.M., BAI G., et al.: Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota. *Sci Transl Med* 2012; 4, 132ra 52. Hay P.: Life in the littoral zone lactobacilli losing the plot. *Sex Transm Infect*, 2005, 81:100-102.
- MARRAZZO J.M.: Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis. Are we still confused? *Anaerobe* 2011, 17:186-190.
- MARTIN D.H.: The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci* 2012, 343:2-9.
- MARTIN R., SOBERÓN N., VÁZQUEZ F., SUÁREZ J.E.: La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008, 26:160-167.
- RAVEL J., BROTMAN R.M., GAJER P. et al.: Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome* 2013, 1:29.
- REID G., MILSAP K., BRUCE A.: Implantation of *Lactobacillus casei* var. *rhamnosus* into vaginal. *Lancet* 1984, 344 (8931); 1225.
- REID G., BRUCE A.: Selection of *Lactobacillus casei*. Probiotic applications. *J Infect Dis* 2001, 183 (suppl 1). S 77-80.
- REID, G.: Probiotic and prebiotic applications for vaginal health. *J. AOAC Int* 2012, 95: 31-34.
- ROMÁN J., GÁLVEZ R., RODRÍGUEZ J. PIÉDROLA G.: Estudio del bacilo de Döderlein. *Laboratorio*, 1977, 63, 375: 231-248
- ROMERO R., HASSAN S.S., GAJER P., et al.: The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014, 2:4 Page 2 of 19 <http://www.microbiomejournal.com/content/2/1/4>.
- SEGATA N., WALDRON L., BALLARINI A., et al.: Metagenomic microbial community profiling using unique clade-specific marker genes. *Nature Methods* 2012, 9: 811-814.
- SRINIVASAN S., LIU C., MITCHELL C.M. et al.: Temporal Variability of Human Vaginal Bacteria and Relationship with Bacterial Vaginosis. 2010. *PLoS ONE* 5(4): e10197.doi:10.1371/journal.pone.0010197sis.

- SUÁREZ, J.E.: Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Sección ¿Quieres saber más? de la hoja web de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP). 2014, www.SEPyP.es.
- ZHOU X., BENT S.J., SCHNEIDER M.G. et al.: Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology* 2004, 150: 2565-2573.

INTERVENCIONES

Prof. Clavero

Quiero felicitar al Prof. Piédrola por tres motivos. El primero por traer ante esta Academia un tema que esta en el candilero por su importancia clínica. Baste saber que la Cochrane recoge en estos 5 últimos años, 8.828 artículos de revistas censadas. En segundo lugar por la brillante y clara exposición de un tema complicado y árido, y por último porque ha mencionado que existen microbiotas sin Lactobacilos en mujeres sanas, aparente paradoja que ha constituido para mí un quebradero de cabeza durante muchos años.

Yo vengo practicando desde 1980, una citología vaginal de contraste de fases a todas las pacientes que acuden a mi consultorio, y había observado con extrañeza ese hecho. Indagué acerca de ello en los laboratorios de microbiología del Hospital Clínico y del Provincial, hoy Gregorio Marañón. Hice lo mismo entre mis más distinguidos compañeros y todos me contestaron con idénticos términos: mira Clavero, eso no es posible. Lo que has visto es una infección subclínica. Cuando no se ven bacilos de Döderlein hay infección vaginal, hasta tal punto que por su porcentaje se establecen 4 grados de pureza, del 0% cuando no los hay al 100%. Pero las mismas pacientes volvían al año siguiente sin haber manifestado ningún síntoma de vaginitis ni de vaginosis. Solo me faltaba sumergirme en la literatura mundial para que alguien me explicase lo que yo veía; pero tuve que esperar hasta el año 2004 para leer que en la revista *Microbiology*, Zhou, utilizando las modernas técnicas genotípicas para tipificar los gérmenes vaginales (estudiar la secuencia de RNA ribosómico 16S), describía un caso entre las cinco mujeres sanas estudiadas. Era poco pero algo era. Al año siguiente Hyman publicó en los *Proceeding* de la Academia de Ciencias Americana, un estudio de la microbiota vaginal en 20 mujeres sanas tipificada con las mismas técnicas genotípicas. En 4 solo había B. de Döderlein, (el mayor grado de pureza) en ocho existía

una flora mixta (grados 2-3 de pureza) pero en ocho no existían lactobacilos, y la flora existente no se comportaba como patógena. Se acabo el mito de los grados de pureza vaginal.

A mi me pareció lo más natural del mundo el que existiesen dos mecanismos para evitar la infección vaginal, porque eso suele suceder con todas las funciones vitales de nuestro organismo. La desinfección por acidosis y germinicidas que ofrecen los Lactobacilos debe ser la vía más sencilla y eficaz, y por eso es la más frecuentemente elegida. Pero hay otra vía ya demostrada, que no es bien conocida y que se debe estudiar. Porque como he dicho estamos ante una función vital, y lo es porque si no existiera ninguno estaríamos aquí. La vagina se convertiría en la tumba de los espermatozoides, y la fecundación sería imposible. Aun hoy, cuando falla, existen casos de esterilidad por hostilidad vaginal, además de las citadas vaginitis y vaginosis, así como también de las llamadas infecciones ascendentes del aparato genital y urinario femeninos. Se produce una importante patología emergente por los desajustes en la pirámide generacional, donde la menopausia alcanza cada vez mayor frecuencia. Quiero ahora recordar la relación de los estrógenos con los lactobacilos.

Termino volviendo a felicitar al Profesor Piédrola por haber traído a esta Academia un tema de tanta actualidad y trascendencia, y lo pido que prosiga investigando sobre él.

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su excelente exposición, en la que hemos comprendido los principales aspectos funcionales de la Microbiota vaginal, y como los Lactobacillus *L.crispatus*, *L.jensenii*, *L.gaisserii*, *L.rutgerii*, con su capacidad de adhesión a las células epiteliales, la producción de antimicrobianos y H₂O₂, que desplazan otra flora indeseable y la inmunomodulación, ejercen una acción funcional eficaz como GRAS (Generally Regarded as Safe).

Cuando se utilizan anticonceptivos y espermicidas se perjudica dicha flora de seguridad, y proliferar anaerobios etc. Recuerdo como encargado de la Lucha antivenérea en Rota, cuando llegaba la VI Flota, y acudían una gran cuantía de mujeres a los distintos Clubs, pasábamos antes por el Hospital americano para conocer los casos allí detectados, encontrábamos ya en ellas una proliferación de Clamidias, y los criterios de Ansel y Nugert nos daban las claves clínicas y microbiológicas de las

vaginosis, así como otros procesos como las ITU infecciones urinarias del tracto inferior, y procesos bacteriémicos polimicrobianos e incluso endocarditis, coincidentes con cardiopatías. Recuerdo en mi estancia en el Servicio de Anaerobios del Instituto Pasteur, que dirigía el Prf. A. Prevot, la caracterización del orden Bacteroides, que llamábamos Spherophorus, por su morfología, y de las Pevotellas, que proliferaba n las cavidad oral y vaginal, que pueden complicar estos procesos.

Muchas gracias por su clara e importante comunicación, que como en Parsifal «*Durch Mitleid Wissen*» nos ha hecho comprender mejor tan importante proceso con la sabiduría de la comprensión. Muchas gracias

Prof. Campos

Una vez más el Prof. Piedrola nos presenta un tema de actualidad en el ámbito de la microbiología y lo hace con el rigor y la claridad al que nos tiene habitualmente acostumbrados y mucho más a los que tenemos el placer de compartir con él las tareas de docencia y de investigación en la Facultad de Medicina de Granada desde hace muchos años. En esta ocasión nos ha hablado de la microbiota vaginal aportando numerosos datos e ideas que, sin duda, nos van a obligar a replantearnos algunos conceptos que, sobre la estructura, la fisiología y la patología de la vagina, teníamos en principio muy establecidos. En este contexto quiero formular mi pregunta.

Según ha afirmado en su intervención podemos encontrar en la vagina patrones estructurales normales con distintos tipos de agentes microbianos en la microbiota. Me gustaría saber si en la extensa revisión bibliográfica que ha llevado a cabo ha encontrado información sobre algunas características diferenciales de tipo histológico, ultraestructural, histoquímico, de receptores o, por ejemplo, de moléculas de adhesión, en las vaginas normales con distinta microbiota. Ello puede ser de gran interés a mi juicio y constituir sin duda una línea de investigación a desarrollar en relación con la presencia de determinados agentes y facilitar el conocimiento de algunas funciones sectoriales de la vagina y de la etiopatogenia de algunas lesiones vaginales. Muchas gracias y enhorabuena por su excelente presentación.

Prof. Seoane Prado

Sus presentaciones en microbiología, en cierto modo equidistantes entre la sub-microscopía de la Química y la macroscópica cirugía, resultan siempre muy interesantes y atractivas.

La observación de un posible efecto de la aportación oral de probióticos en la repoblación de beneficiosos *Lactobacillus* vaginales resulta sorprendente, pues ni siquiera ha podido probarse claramente la necesaria supervivencia de los probióticos en el tracto digestivo para colonizar la propia flora intestinal. ¿Cuál podría entonces ser la razón de la mejora en la colonización de la vagina, más allá de una alambicada explicación basada en la proximidad ano-vaginal?

Muchas gracias y enhorabuena por su magnífica conferencia.

Prof. Vidart

Prof. Piédrola, acepte Vd. mis más sinceras felicitaciones, tanto por su espléndida exposición, como por traer a esta Real Academia un tema tan candente como la microbiota vaginal, en el que me encuentro muy interesado y del que hoy he aprendido mucho.

Solo quisiera comentar que, Kjersti Aagaard Tillery, del Baylor College de HOUSTON especializado en Medicina Materno fetal, describe como la microbiota vaginal cambia durante la gestación. Comienza a proliferar el *Lactobacillus jensinii*, que produce enzimas digestivas que normalmente se encuentran en el intestino. Durante el parto normal, el feto se expone a éste y otros microbios que le preparan para digerir la leche materna. (Esta alberga más de 600 especies de bacterias). El contacto piel con piel condiciona el aumento de bacterias. Esto hace que los niños nacidos por cesárea, sin exposición a la microbiota de la piel materna, pues no tienen contacto piel con piel y retrasan la lactación, tardan hasta 6 meses en obtener su microbioma normal.

Prof. Piédrola, reitero mis felicitaciones y muchas gracias.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Quiero agradecer a los profesores que han intervenido sus palabras y el interés que han demostrado por el tema que hoy hemos traído a la Real Academia. Al profesor Campos, amigo y compañero de claustro, quiero contestarle que nosotros hemos estudiado la microbiota vaginal, pero no los receptores o moléculas de adhesión de la misma, tema en que coincido contigo de su importancia, pero que se sale del campo de la microbiología metagenómica, objeto de esta comunicación.

Por supuesto, profesor Clavero, que hoy conocemos el gran número de mujeres que no poseen *Lactobacillus* en la vagina, y no por ello padecen una infección vaginal. Los estudios que hoy hemos traído demuestran que la microbiota vaginal tiene una dinámica temporal distinta en cada mujer, y que no depende sólo de la presencia del clásico bacilo de Döderlein.

Gracias profesor del Rey Calero por sus palabras, y en cuanto al profesor Vidart hemos tratado hoy la microbiota vaginal de mujeres sanas no embarazadas, por ello es muy interesante su aportación de cómo cambia ésta durante la gestación, para preparar la digestión de la leche materna tras el parto.

VIRUS EMERGENTES Y GLOBALIZACIÓN

EMERGING VIRUSES AND GLOBALIZATION

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

Académica de Número

Resumen

Transcurridos los años 70 en que se pensó que se podrían erradicar algunos de los procesos infecciosos, se ha pasado a la aparición de patologías emergentes y reemergentes producidas por virus. Ello es debido a la globalización, las modificaciones de la conducta humana, así como a distintas transformaciones agroforestales, cambios climáticos o frecuentes viajes. Los virus ARN productores, son de carácter zoonótico, y transmitidos por diferentes vectores. Dichas patologías se han clasificado en emergentes clásicas, actuales, y posibles emergentes. Se estudia en profundidad algunas como el SARS, el MERS-CoV, el virus Chikungunya, y otros que, aún no habiendo producido todavía serias epidemias, nos pueden plantear problemas en el futuro.

Abstract

After the 70's where we thought some of the infectious processes would be eradicated, now there are some emerging and reemerging diseases caused by viruses. The reason for that is globalization, changes in human behavior, as well as several agroforestry transformations, climate change or frequent trips. ARN producer's viruses are zoonotic and transmitted by different vectors. These pathologies have been classified in classic, current and possible emerging diseases. Some of them are thoroughly studied, such as SARS, MERS-CoV, Chikungunya virus, and others which even though have not still caused serious epidemics, can be very problematic in the future.

Después de los años 70, el panorama de las enfermedades infecciosas comenzó a cambiar. El hombre, lleno, como siempre, de soberbia, pensó que ya conocía todos los posibles agentes productores de enfermedades; que dominaba la epidemiología y sus métodos de seguimiento ante

cualquier problema que surgiera, que poseía unas excelentes vacunas y, sobre todo, que disponía de un magnífico arsenal terapéutico formado por potentes antimicrobianos (todavía existían escasos antivíricos). Y, además, existía un importante desarrollo económico-social en los países desarrollados, que conllevaba una buena asistencia sanitaria. Es decir, el conjunto de todos esos factores nos podía llevar a la desaparición, si no de todos, al menos de muchos procesos infecciosos.

Pero esa ilusión no se cumplió, surgiendo nuevos conceptos como el de infecciones emergentes y reemergentes. Las primeras son aquellas que, siendo desconocidas en un área sanitaria, aparecieron en las dos últimas décadas con la amenaza de aumentar más en el futuro. Las infecciones reemergentes son las enfermedades de siempre, las que pudiéramos llamar clásicas, cuyo aumento determina serios problemas para las autoridades sanitarias de los países respectivos. Ante este hecho, se plantea la pregunta de si las llamadas realmente emergentes son nuevas o las conocemos ahora mejor. Creemos que se dan ambas circunstancias. Es cierto que se están descubriendo nuevos agentes, pero también lo es que las modernas técnicas de biología molecular han mejorado de forma clara los diagnósticos, y que los estudios epidemiológicos han colaborado en conocer las rutas seguidas por los diferentes microorganismos, así como para controlar mejor los brotes epidémicos.

Ante ello, se nos plantea otra pregunta. ¿Cuáles son las razones o los hechos que han propiciado este cambio? No existe una única razón, sino varias, y todas están relacionadas con los procesos de globalización mundial, que ha trastocado muchos conceptos, hábitos en la conducta humana o incluso cambios en los sistemas ecológicos.

Dentro de las modificaciones de la conducta humana, hemos de resaltar varias. La existencia de animales de compañía se ha intensificado, aumentando los animales clásicos como perros, gatos o incluso algún tipo de aves, a otros más exóticos, y que proceden de diversos países. Se han cambiado muchos hábitos alimentarios, con la ingesta de comidas prefabricadas, con productos importados, y condimentados con salsas procedentes de países muy lejanos. Pero sobre todo, queremos destacar lo siguiente: el senderismo, montañismo, las cacerías y los safaris, en los cuales el ser humano se pone en contacto con ambientes totalmente diferentes a los suyos, así como con animales, que pueden dar lugar a serios problemas sanitarios. Algo similar ocurre con el turismo de masas, que nos lleva cada vez a lugares más lejanos, en menos tiempo y que, además del ocio saludable y el necesario aprendizaje de usos y costumbres

nuevas, nos lleva, como en los casos anteriores, a poder adquirir nuevas patologías. Un hecho importante son los procesos de migración de gran número de personas que huyen de la falta de desarrollo de sus países o, lo que es peor, de las guerras, que acaban con sus vidas y sus precarias economías. Dentro de este apartado, uno de los factores con mayor trascendencia son los viajes meramente profesionales a países lejanos y, desde luego, los religiosos o los protagonizados por sanitarios en diversas organizaciones no gubernamentales.

Existen toda otra serie de factores que modifican la demografía y el comportamiento. Con la finalidad de aumentar la productividad y conseguir una mayor cantidad de alimentos para la población mundial, se ha realizado una gran transformación agroforestal, con cambios de zonas silvestres por agricultura, con desplazamiento de los animales que allí vivían (influencia de la aparición de procesos por hantavirus). Se han creado nuevas e inmensas granjas, difícilmente controlables y manejables, sobre todo de pollos en Asia (problemas de gripe aviar). Se han producido cambios en pantanos y ríos, y se han abierto carreteras para facilitar desplazamientos a la población, pero que han cambiado los nichos ecológicos y ambientales. Igualmente se ha modificado la alimentación de diversos animales para hacerla más fácil y económica, como ocurrió en el caso de la enfermedad llamada de las vacas locas y que dio lugar en los humanos a la nueva variante del Creutzfeldt-Jakob.

Pero además de todos estos factores, también hay que tener en cuenta la posibilidad de adquirir procesos sin viajar, simplemente por tener contacto con personas o animales infectados; la diferencia existente entre los distintos tipos de viajeros, separando los problemas planteados por aquellos que realizan fuera del país cortas estancias, de aquellos otros denominados de larga estancia, y con los nativos, de los cuales es necesario conocer su procedencia. Sin olvidar nunca la variabilidad genética creada por la adaptabilidad a todos estos cambios producida en los diferentes microorganismos (Lipkin, 2013), sean virus, bacterias o parásitos.

VIRUS EMERGENTES Y REEMERGENTES

Todos los factores antes citados, favorecen especialmente enfermedades producidas por virus, que presentan unas características típicas. Son virus ARN, por lo tanto genéticamente complejos, que mutan de forma frecuente según circunstancias variables, y que por ello una misma fami-

lia de virus puede dar lugar a diferentes genotipos capaces, a su vez, de producir distintos brotes epidémicos.

Son virus zoonóticos, es decir, que pueden encontrarse en diferentes tipos de animales, que actúan como reservorios y que pueden ser extraordinariamente variados. Entre estos los más frecuentes son las aves de todo tipo, destacando las migratorias, que pueden volar en breve espacio de tiempo por distintos países. Pero sin olvidar otras, como pájaros, patos, y aves de corral, así como otros tipos de animales: murciélagos, rumiantes, mapaches, civetas, hurones, roedores o cerdos.

Son virus que muchas veces se transmiten a través de vectores, preferentemente mosquitos, por lo que los cambios ecológicos producidos en diferentes zonas selváticas, tienen una gran repercusión en procesos patológicos. Otra serie de características de estos virus es su capacidad de actuar en diferentes especies, lo que aumenta su peligrosidad, y el problema siempre candente de la posibilidad del denominado salto de especie. Por otro lado existe una gran dificultad diagnóstica si no se dispone de laboratorios adecuados (Lipkin, 2013).

CLASIFICACIÓN DE VIROSIS EMERGENTES Y REEMERGENTES

La clasificación de estos procesos se puede realizar basándose en diferentes puntos de vista: de los virus que las producen, de los cuadros clínicos a que dan lugar, o de ambas a la vez. El hecho de partir de las diferentes familias de virus es complejo, porque algunos virus pueden producir, a su vez, distintas patologías. Y viceversa, las mismas patologías pueden estar producidas por diferentes virus. Por eso, creemos que una buena clasificación, aunque algo heterodoxa, sería relacionar ambos datos con el tiempo en que se han producido. Según eso, la hemos dividido en tres grupos: procesos emergentes clásicos, procesos emergentes actuales y posibles procesos emergentes.

PROCESOS EMERGENTES CLÁSICOS

Aparecen reflejados en la tabla 1. Está formado por patologías clásicas, en las cuales figuran virus como los flavivirus, responsables de la fiebre amarilla (que, al tener una vacuna efectiva, está mejor controlada), o el dengue (carente de tratamiento específico y de vacuna), y que

está produciendo cuadros clínicos en América el Sur y en el Caribe. Los arenavirus, que siempre fueron considerados como los verdaderos emergentes, sobre todo en viajeros, responsables de la tan temida Fiebre de Lassa y algunos otros como el Junin, Machupo, etc. Los filovirus, cuyo virus Marburg fue de los primeros en saltar de África a Europa en 1967, por el traslado a Londres de un mono para su estudio, produciéndose el fallecimiento de las personas que se encontraban allí, incluido el fotógrafo, y que luego produjo varias epidemias. O el Ébola, en el que no vamos a entrar, ya que en esta Real Academia recientemente ha habido una Mesa Redonda formada por personal altamente cualificado y que tuve la satisfacción de moderar, así como una comunicación presentada por el profesor Suárez. Los mixovirus, que sólo citaremos, porque debido a su trascendencia e importancia merecerían una única presentación, darían lugar a la gripe humana y la gripe aviar, Y por supuesto, por los hantavirus, a los que dedicaremos un comentario especial.

Los **hantavirus** podrían ser considerados como reemergentes, porque son conocidos desde hace tiempo. Antes de que fueran descritos por Lee en 1976, ya habían producido serios problemas en las dos Guerras Mundiales, o en la de Corea, dando lugar al cuadro denominado FHSR (Síndrome de Fiebre Hemorrágica y Renal), con una elevada mortalidad. Está producido por diferentes virus, dentro de la familia *Hantaviridae*, (virus Hantaan, Seul. Pumala, Belgrado, Canyon Muerto, Prospect Hill, etc.), con roedores específicos para cada virus. Se han producido casos en toda América, siendo el más conocido el brote de EE.UU. en 1993, con un síndrome pulmonar fatal, en lo que se denominó la Enfermedad de las Cuatro Esquinas, ya que abarcaba los cuatro estados de Arizona, Utah, Nuevo Méjico y Colorado.

PROCESOS EMERGENTES ACTUALES

Aparecen reflejados en la tabla 1. Dentro de ellos se encuentran dos que ya eran más conocidos, pero con casos actuales, como la fiebre del Oeste del Nilo, y la fiebre producida por el virus Chikungunya. Y dos más modernos, como los coronavirus responsables del SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) y el MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Este).

La **fiebre del Oeste del Nilo** ha adquirido gran importancia por el conocimiento en profundidad de los reservorios, especialmente los pája-

ros, hasta tal punto que el CDC dedicó una de sus portadas en la Revista *Emerging Infection Diseases*, con carácter simbólico, a San Francisco de Asís, dando de comer a las aves. Igualmente se ha considerado como posible causa de la muerte del gran Alejandro (junto con el veneno o el *Plasmodium*) a dicho virus. Esta última razón se debe al hecho narrado por Plutarco (por otra parte anecdótico) de la caída de numerosos pájaros muertos a los pies del gran héroe, cuando se encontraba ante las puertas de Babilonia. La realidad es que está producido por un virus de la familia *Flaviviridae*, en cuya transmisión juegan un gran papel los pájaros y los mosquitos. Existen otra serie de animales relacionados, como caballos, animales de compañía, tortugas o ranas, pero en los que no se sabe bien su verdadero papel en la transmisión. Se relacionan así mismo nuevos mecanismos, como los trasplantes, transfusiones, transplacentaria en el parto, exposición percutánea en personal sanitario, etc.

El primer caso que dió lugar a una alarma importante en EE.UU. apareció en 1999 en Nueva York, en un grupo de personas de edad avanzada, que vivían en la zona de Central Park, con una sintomatología de meningoencefalitis, y con extrema gravedad. Al hacer un profundo estudio epidemiológico, se comprobó que en el zoo del Bronx existía una epidemia en flamencos rosas, en la que se aisló el mismo virus. Igualmente en ese mismo año hubo 800 casos en Volgrado y después en La Camargue (2000) y California (2003). En general, puede presentar una clínica inaparente, aunque lo normal es que haya fiebre, cefaleas, mialgias, astenia y una afectación neurológica importante, ya que el virus tiene una acción neurotrópica, neuroinvasiva y neurovirulenta, por lo que puede dar encefalitis, meningitis o meningoencefalitis (Vázquez, 2011; Petersen, 2013; Sambri, 2013). En Europa también ha dado lugar a casos (figura 1), incluida España.

Los procesos por coronavirus están producidos por la familia *Coronaviridae* y son virus ARN, circulares y rodeados de espículas.

Producen el **Síndrome Respiratorio Agudo Severo**. El primer caso conocido apareció el día 21 de febrero de 2003 en la ciudad de Hong Kong en la que un médico, que había asistido a distintos pacientes de la provincia de Guandong, y que estaba alojado en la habitación 911 del Hotel Metropol, sufrió un proceso respiratorio grave, falleciendo el mes siguiente. El día 12 de marzo aparecieron varios casos (algunos en personal sanitario), en los hospitales de Hong Kong, y sólo tres días más tarde aparecieron 150 casos nuevos en Canadá, China, Hong Kong, Singapur, Tailandia, Filipinas e Indonesia. Como hecho epidemiológico curioso,

destaca que la primera paciente de Canadá, fue una turista que había dormido en la misma habitación del Hotel Metropol, y que al regresar a su país produjo la diseminación del proceso que controlaron las autoridades sanitarias canadienses con una relativa facilidad. Tres meses después, el 2 de mayo, la OMS reconoció la existencia de 8.141 casos con 696 fallecidos. La diseminación aparece reflejada en la figura 2. Es un virus estudiado en profundidad (Raj, 2013, Saey, 2013). Desde el punto de vista clínico, comienza con un proceso respiratorio inespecífico, que conduce a un grave distress respiratorio. Se acompaña de linfopenia, trombocitopenia y elevación de los enzimas hepáticos.

El segundo coronavirus es el MERS-CoV, productor del proceso denominado **Síndrome Respiratorio del Medio Este**, aislado por Zak Alí Moh (2012), y que difiere del anteriormente citado, tanto desde el punto de vista genético, como de transmisión. En el primero, los reservorios son los murciélagos y las civetas, y en el segundo, así mismo los murciélagos, pero con la aparición de un nuevo animal, los dromedarios, a través de sus secreciones nasales (WHO, 2013; Chu, 2014; Coleman, 2014). El descubrimiento en un paciente de la Arabia Saudí ocurrió en septiembre de 2012, secuenciándose el virus en noviembre. En mayo de 2013 aparecen numerosos casos en ocho países de la zona de Oriente Medio, pero luego se diseminó incluso por el norte de África y de Europa (figura 3), declarando la OMS ese mismo mes el estado de alarma sanitaria. En septiembre de 2013, las autoridades saudíes intervienen de forma directa recomendando evitar la participación de personas de edad avanzada o enfermos crónicos en la peregrinación religiosa a La Meca (Hajj). La clínica se caracteriza por un proceso respiratorio grave, con afectación renal y elevada mortalidad, falleciendo entre 2012 y 2013 el 40% de los pacientes. La trascendencia de la aparición del nuevo virus, tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico, aparece reflejada en numerosas publicaciones (Dijkman, 2012; CDC, 2013; Mailles 2013; Ministerio de Sanidad y Seguridad Social e Igualdad, 2013; MMWR, 2013; Reusken 2013; Briese, 2014; Cauchemez, 2014).

La **Enfermedad por virus Chikungunya** está producida por un virus de la familia *Togaviridae*, dentro de los Alfavirus. Se descubrió en Tanzania en 1952, y se transmite por mosquitos, *Aedes aegypti* o *A. albopictus* (Straetemans, 2008; Collantes, 2011). Existen algunos reservorios como murciélagos, roedores y pájaros. Se conocen tres genotipos diferentes según los países en los que dio pequeños brotes epidémicos: Este Centro africano y asiático. Efectivamente durante los años 2011-2012 dio

lugar a numerosos casos en Indonesia, pero también en Europa (Straetmans, 2008; Collantes, 2011) han aparecido casos importados con brotes en el Mediterráneo, sobre todo en Italia, y en España en San Cugat del Vallés. En la figura 4 aparece reflejada la gran extensión del mosquito *Aedes albopictus* en el Mar Mediterráneo. Desde el punto de vista clínico el virus es capaz de infectar macrófagos y células endoteliales, con una sintomatología de fiebre, dolor muscular, posible erupción cutánea y fuerte dolores articulares (Simon, 2011). Si el proceso se cronifica, el individuo sufre serias lesiones en las articulaciones, e incluso, deformaciones. De ahí el nombre de la enfermedad, que viene del dialecto Kimakonde, variedad del bantú, y que significa hombre doblado. En este momento está provocando una cierta alarma en países de Centroamérica, Caribe y sobre todo, en Santo Domingo. De ahí la necesidad de vigilancia durante cuatro semanas en personas que presentando alguna sintomatología, provengan de zonas sospechosas, como la isla de Mauricio, Senegal y Santo Domingo (CDC, 2009; Thiboutot, 2010; Simon, 2011; Collantes, 2011; OPS, 2011).

POSIBLES PROCESOS EMERGENTES

Algunos de los posibles virus, que son menos conocidos, que no han dado lugar a graves epidemia, pero sí necesitan ser estudiados en profundidad y controlados por las autoridades sanitarias de diversos países, aparecen reflejados en la tabla 1.

El **virus SFTS**, que produce el síndrome severo asociado a trombocitopenia, fue descubierto en el este de China (Yu, 2009) y estudiado en profundidad posteriormente (Chang 2011; Lam 2013). Pertenece a la familia *Bunyaviridae* y la transmisión es desconocida, aún cuando en el ciclo del virus aparecen algunos artrópodos vectores. Los primeros casos surgieron en zonas rurales de China de marzo a noviembre de 2007, con un número más elevado desde abril a julio, e incluso mayor en 2011 y 2013, con casos de fallecimiento en Corea. La clínica se caracteriza por fiebre, vómitos, fallo multiorgánico, disminución de plaquetas y elevación de enzimas hepáticas.

El **virus Heartland** fue descubierto por el doctor Scott Folk en el Heartland Regional Medical Center de Missouri en 2009. Pertenece a la familia *Bunyaviridae* y se transmite por mosquitos y garrapatas (CDC, 2014), no habiéndose todavía identificado el reservorio. La enfermedad

por este virus presenta fiebre, sopor, mialgias, náuseas, diarrea, artralgias, leucopenia y trombocitopenia. Entre 2012 y 2013 aparecieron casos en Tennessee (Mc Mullen, 2012) y en 2014 en Oklahoma (Pastula, 2014).

El **virus Hendra** pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y se considera emergente en Australia (Field, 2007). Los reservorios son caballos y zorros, y produce un cuadro similar a la gripe, o encefalitis progresiva grave. El **virus Nipah** está estrechamente vinculado con el Hendra y produce así mismo cuadros de encefalitis (Chua K. 1999).

El **virus Borna** pertenece a la familia *Bornaviridae* y produce un síndrome infeccioso neurológico en animales de sangre caliente, al principio identificado en ovinos y caballos de Europa. Hoy se ha encontrado en aves, ganado, perros y primates en Europa, Asia, África y América del Norte. El nombre deriva de la ciudad de Borna (Alemania), que sufrió en 1885 una importante epidemia en caballos. Produce desórdenes neurológicos y bipolares en humanos (Bode, 2003; Karmkieh, 2006). Recientemente se han encontrado fragmentos de ARN en pacientes psiquiátricos, pero esto último no ha sido confirmado, e incluso puesto en duda por la Universidad de Columbia.

El **virus Toscana**, fue aislado en 1971 y pertenece a los *Arboviridae*. Transmitido por flebótomos produce una meningitis linfocitaria. Es la única arbovirosis autóctona de España, cuya seroprevalencia varía entre el 20 y el 50% (Sánchez Seco, 2005; Cercenado, 2013; Remoli, 2014) y con una transmisión en el área mediterránea, preferentemente en turistas.

El **virus Usutu** fue identificado en Suráfrica en 1959. Pertenece a la familia *Flaviviridae* y se transmite por mosquitos (Nikolay, 2011). El primer caso en Italia surgió en 2001 y clínicamente cursa con encefalitis. Se considera un virus con peligro potencial para Europa (circula en Austria, Hungría, Italia y España), ya que, en general, no existen infraestructuras eficientes de vigilancia, observándose seroconversiones en animales centinela y algunos reservorios (Vázquez, 2011). Por ello, el ENIVD (European Network Imported Viral Diseases, 2011) insiste en la vigilancia de mosquitos, pájaros, caballos y humanos (figura 5) y estudia la diferente disponibilidad de los países en relación a posibles diagnósticos, infraestructura, etc..

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

La realización del diagnóstico virológico (Navarro 2014) ante cualquiera de estos procesos, sobre todo si aparece un brote epidémico, es

necesaria, ya que no sólo nos pondrá en conocimiento de la etiología, sino que permitirá las medidas de prevención (aislamiento de los enfermos y de los contactos), e incluso el seguimiento del cuadro clínico. En esencia consta de dos tipos de métodos: indirectos o serológicos para la determinación de anticuerpos IgM o IgG, que tienen una gran facilidad de uso, pero un pequeño grado de confianza y seguridad, y los directos, basados en el aislamiento del virus, detección del genoma e incluso de determinados antígenos. Estas últimas técnicas son de manejo más difícil y tardío en el caso de los cultivos, pero más cómodos y fiables en el caso de la detección del genoma. Además, la secuenciación del virus permite la demostración de diferentes genotipos, mutaciones, etc., de gran trascendencia en los estudios de epidemiología y transmisión.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

El estudio de este apartado llevaría consigo una mayor profundización en diferentes aspectos, que no podemos reseñar en esta comunicación. Simplemente, podemos hacer hincapié en la necesidad de estos tres apartados: Disponer de laboratorios de virus bien equipados, con personal idóneo y amplios conocimientos de biología molecular, así como con una estructura que impida las contaminaciones. En segundo lugar la necesidad de hospitales adecuados con la estructura y las condiciones necesarias para el tratamiento y el aislamiento de los enfermos, así como de aquellas personas que hubieran podido estar en contacto con los mismos. Y, por supuesto, la existencia de protocolos de actuación conocidos por todo el personal, que debe estar entrenado, y la constante comunicación con los organismos nacionales e internacionales.

Para terminar, queremos señalar que, lejos de permanecer en estado de pánico por los posibles problemas que de hecho pueden surgir, nuestra actuación como médicos y como especialistas en Virología o Medicina Preventiva, debe ser siempre vigilante ante la aparición de procesos clínicos sospechosos, pero también en el estudio de todo tipo de reservorios, así como de las posibles formas de transmisión.

- Clásicos:** *Flaviviridae*: Fiebre Amarilla, Dengue
 Encefalitis japonesa
Arenaviridae: Fiebre de Lassa, Junin, Machupo, etc.
Filoviridae: Marburg, Ébola
Mixoviridae: Gripe, Gripe aviar
Hantaviridae: Fiebre por virus Hanta
- Actuales:** *Flaviviridae*: Virus del West Nile
Coronaviridae: SARS
 MERS-CoV
Togaviridae: Virus Chikungunya
- Posibles:** Virus SFTS
 Virus Heartland
 Virus Borna
 Virus Hendra
 Virus Nipah
 Virus Usutu
 Virus Toscana-Nápoles

Tabla 1.- Principales virus emergentes, clásicos, actuales e hipotéticos candidatos.

VIRUS WEST NILE EN EUROPA

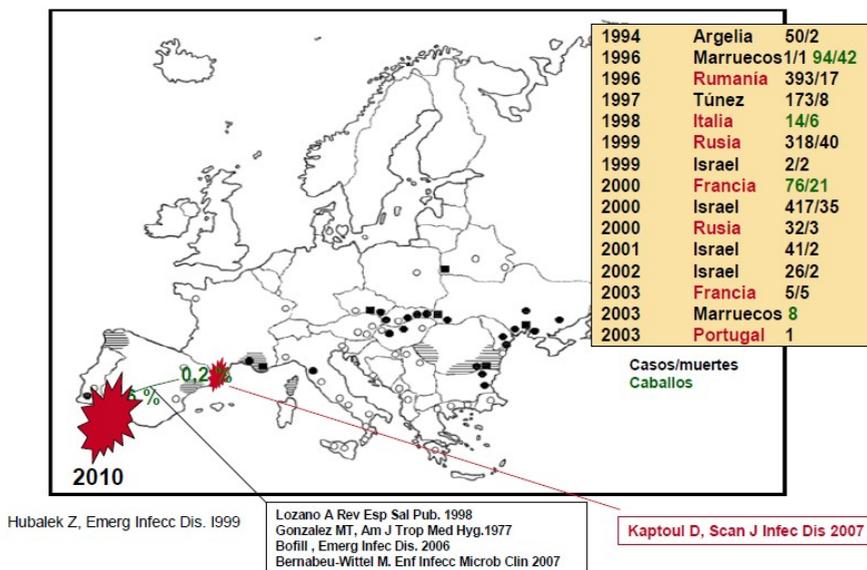


Figura 1.- Virus del Oeste del Nilo en Europa.

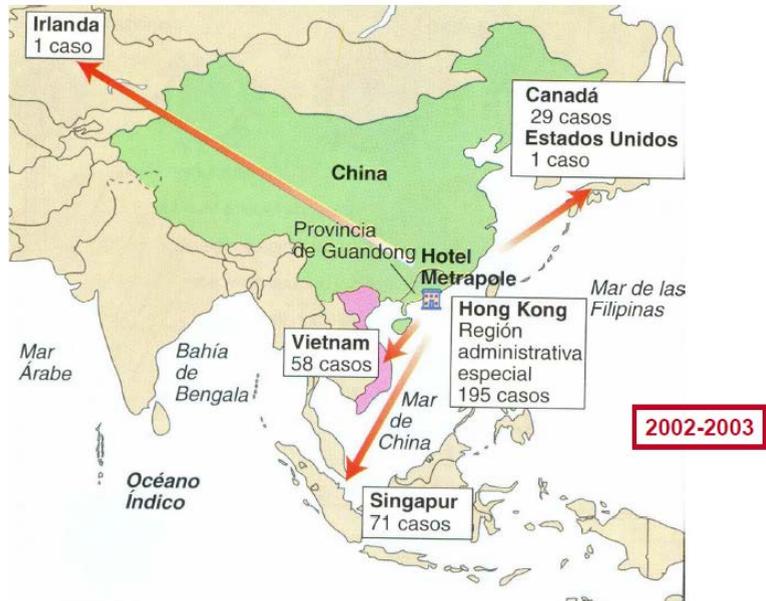


Figura 2.- Difusión del coronavirus SARS.

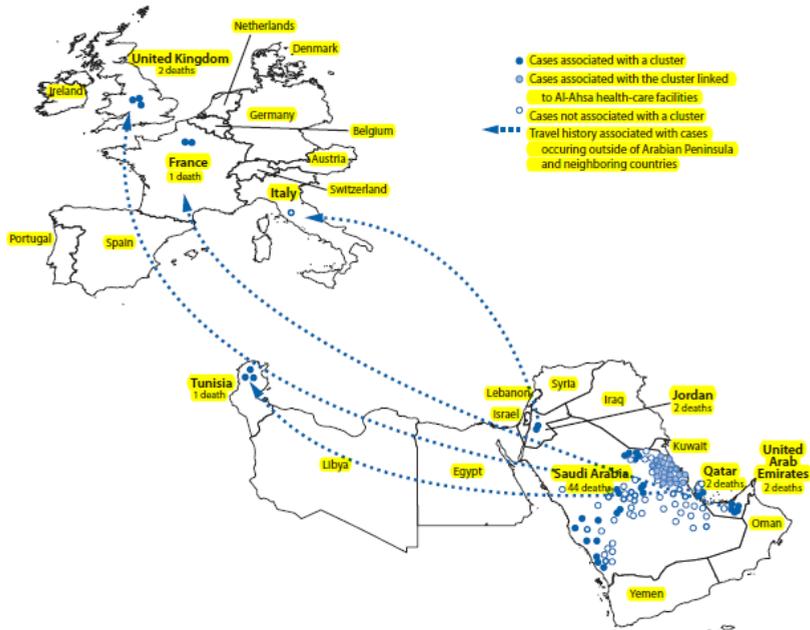


Figura 3.- Difusión del coronavirus MERS.

ECDC TECHNICAL REPORT

Guidelines for the surveillance of invasive mosquitoes in Europe

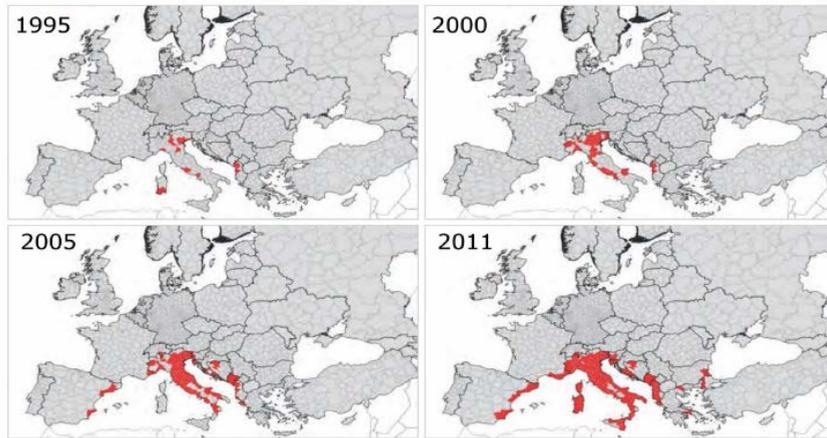


Figura 4.- Propagación del *Aedes albopictus* en Europa.

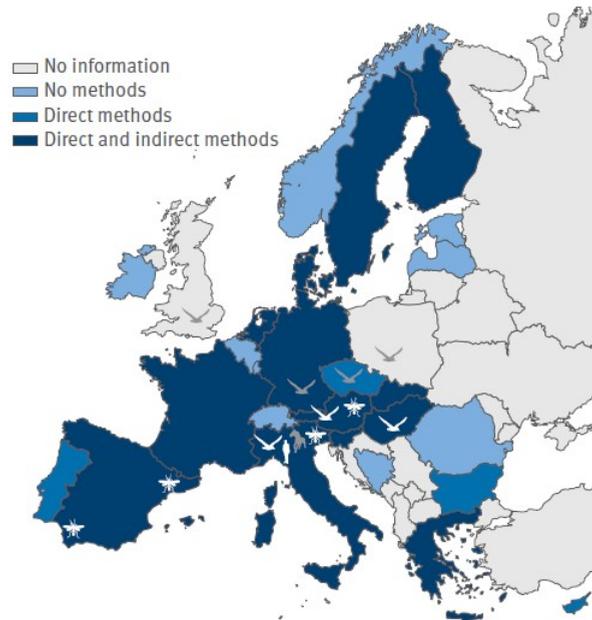


Figura 5.- Control de países sobre el virus Usutu (European Network Imported Viral Diseases, 2011).

BIBLIOGRAFÍA

- BODE L., LUDWIG H.: Borne disease virus infection, a human mental health risk. *Clin Microb Rev* 2003, 16 (3): 534-545.
- BRIESE T., MISTIRAN N., JAIN K., et al.: Middle East respiratory síndrome coronavirus cuasiespecies that include homologies of human isolates revealed through whole-genome analysis and virus cultured from dromedary camels in Saudi Arabia. *M Bio* 2014, 5(3): 1-5.
- CAUCHEMEZ S., FRASER C., VANDERKOVE M.: Middle East respiratory coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance and transmissibility. *Lancet Infect Dis* 2014, 14: 50-56.
- CERCENADO E., CANTON R.: Diagnostico microbiológico de arbovirosis y robovirosis. *Procedimientos de Microbiología Clínica*, 47. SEIMC, 2013. ISBN-13: 978-84-616-6119-0.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: severe respiratory illness associated with a novel coronavirus--worldwide, 2012- 2013. *MMWR* 2013;62:194-195.
- Center for Disease Control: Heartland virus. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2014 <http://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/heartland/index.html>
- CHAN P., CHAN M.: Tracing the SARS coronavirus. *J Thorac Dis* 2013, 5: 118-121.
- CHANG J., XIEN Q., HUAWANG S. et. al.: A novel bunyavirus in China. *N England J Med* 2011, 365, 9: 862-863.
- CHU D., POON L., SOMAN M. et al.: MERS coronavirus in dromedary camels in Egypt. *Emerg Infect Dis* 2014, 20: 6 <http://dx.doi.org/10.321/eid2006.140299>.
- CHUA A., GOH K., WONG K. et al.: Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 1999, 351: 1257-1259.
- COLEMAN C., FRIEMAN M.: Coronaviruses: Important emerging human pathogens. *J of Virol* 2014, 88,10: 5209-5212.
- COLLANTES F., DELGADO J.: Primera cita de *Aedes (Stegomyia) albopictus* en la red de Murcia. *Anal Biolog* 2011, 33: 99-101.
- DIJKMAN R., JEBBINK M., GAUNT E. et al.: The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants. *J Clin Virol* 2012, 53: 135-139.
- European Center for Disease Prevention and Control. Fiebre por Chikungunya, información para profesionales sanitarios. 2011, <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/chikungunya-fever/basis-facts/pages/factsheet-health-professionals.aspx>
- European Network for Diagnosis of Imported Viral Diseases.: www.eurosurveillance.org/view_article.aspx
- FELDMANN H.: Truly emerging. A new disease caused by a novel virus. *N England J Med* 2011, 364, 4: 1561-1563.
- FIELD M., BERNAT F., HUGHES R. et al.: Epidemiological perspectives on Hendra virus infection in horses and flying foxes. *Aust Vet J* 2007, 85: 268-273.
- KARMKIEH S., FLOWER R.: Borna disease virus infection in human mental health risk. *Clinical Microb Rev* 2006, 16 (3), 504-595.
- LAM T.: Evolutionary and molecular analysis of the emergent fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Epidemic* 2013, 5: 1-10.

- LIPKIN W., FIRT K.: Viral surveillance and discovery. *Current Opinion in Virology* 2013, 3: 199-204.
- LIPKIN W., OSTERTRAUS O.: Emerging viruses. *Current Opinion in Virology* 2013, 3: 168-169.
- MC MULLEN M., FOLK S., KELLT A. et al.: A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N Engl J Med* 2012, 367 (9): 834-841.
- MAILLES A., BLANKAERT K., CHAUD P. et al.: First cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in France. Investigations and implications for the preventions on human to human transmission. *Euro Surveill* 2013, 18 (24): 20502.
- Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad: Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (MERS-CoV). Actualización 11-11-2013: 1-7.
- MMRW: Updated information on the epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection and guidance for the public clinician and public health authorities, 2012-2013. 2013, 62: 794-796.
- MMRW: Update: severe respiratory illness associated with a novel coronavirus-worldwide 2012-2013. 2013, 62: 194-195.
- NAVARRO J.M.: Diagnóstico de laboratorio de las virosis emergentes. XV Congreso de la SEM. 2014. Sevilla.
- NIKOLAY K.B., Mawlouth D., Cheith D. et al.: Virus Usutu in Africa. *Enfermed* 2011, 11: 1417-1423.
- Organización Panamericana de la Salud: Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. OPS 2011, Washington DC.
- PASTULA D., TURABELIDZE G., YATES K. et al.: Heartland virus disease. United States. 2012-2013. MMRW 2014, 63, 12: 270-271.
- PETERSEN L., BRAULT O., NASEL R.: West Nile virus: Review of the literature. *JAMA* 2013, 310 (3), 308-315.
- RAJ V., MOU M., SMITH S. et al.: Dispeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus. *Nature* 2013 (7440): 251-254.
- REUSKEN C.H., HAAGMAMS D., MULLER M. et al.: Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralizing serum antibodies in dromedary camel: A comparative serological study. *Lancet Infect Dis* 2013, 13: 859-866.
- REMOLI E., FORTUNA C., MARCH A., et al.: Short report: Viral isolates of a putative *Phlebovirus* in the Marche region of Italy. 2014, <http://ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.13-0457>.
- SAEY T.H.: Scientists race to understand deadly new virus: SARS like infection causes severe illness but may not spread quickly. *Science News* 2013, 183, 6: 5-6.
- SÁNCHEZ SECO M.P., NAVARRO J.M.: Infección por virus Toscana, el virus del Nilo Occidental y otros arbovirus de interés en Europa. *Enf Infec Microb Clin* 2005, 23: 560-568.
- SAMBRI M., CAPOBLANCH H., CHARRAL R. et al.: West Nile in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2013, 19: 699-704.
- SIMON F.: Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis* 2011, 13, 3: 218-228.
- STRAETEMANS M.: Vector related risk mapping on the introduction and establishment of *Aedes albopictus* in Europe. *Eurosurveillance* 2008, 13, 7: 8040.

- THIBOUTOT M.: Chikungunya: a potentially emergent epidemic? *Plos Negl Trop Dis* 2010, 4: e 623.
- VAZQUEZ A., JIMÉNEZ M., FRANCO L., et al.: Usutu virus-potential risk of human disease in Europe. www.eurosurveillance.org 2011, 1-5.
- VAZQUEZ A., RUIZ S., HERRERO L. et al.: West Nile and Usutu viruses in mosquitoes in Spain 2008-2009. *Am J Trop Med Hyg* 2011, 85 1: 178-181.
- WHO. Global Alert and Response disease (GAR): Outbreaks News. 2012. <http://www.who.int/ers/don/en/index.html>.
- WHO. Global Alert and Response (GAR): Novel coronavirus infection. http://www.who.int/ers/don/2013_08_01/en/index.html (accessed Aug 1, 2013).
- YU XUE., MI-FANG L., ZHANG S. et al.: Fever with thrombocytopenia associated with a novel Bunyavirus in China. *N England J Med* 2011, 364: 1523-1532.
- ZAKI A., VON BOHEEMEN S., BESTERBROER T. et al.: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Arabia Saudi. *N England J Med* 2012, 367: 1814-1820.

INTERVENCIONES

Prof.^a María Castellano

Felicito sinceramente a la profesora Maroto porque nos ha ilustrado con una exposición muy elaborada y personal sobre los virus emergentes y la realidad de que ya hayan aparecido originando pandemias de mayor o menor importancia, y lo que es de mayor interés aún, la posibilidad de que aparezcan en el futuro. Nos propone estar alertas y preparados para esta eventualidad. En Medicina legal hacemos nuestro el principio jurídico de que «lo que es previsible es evitable», aunque a veces no suceda así.

Con motivo de los recientes episodios de Ébola en España hemos adquirido una experiencia a través de un comportamiento ejemplar de sanitarios y personas en riesgo. Mi pregunta es si esta preparación en cuanto a Hospital de referencia, profesionales preparados en los conocimientos, manejo de pacientes, medidas de protección, etc., sirven como preparación frente a otros virus de los que nos ha hablado, o cada uno de ellos requiere una preparación específica.

Muchas gracias.

CONTESTACIÓN A LA INTERVENCIÓN DE LA

Prof.^a María Castellano

La profesora Castellano, como siempre, muestra una mentalidad moderna de prevención de todas las patologías posibles que, en el caso de las enfermedades infecciosas emergentes, debería elevarse al máximo. Efectivamente, a lo largo de estos últimos años, con la aparición de nuevos virus capaces de dar lugar a graves pandemias, hemos aprendido mucho, no sólo de diagnóstico y tratamiento, sino de vigilancia epidemiológica mundial. Y con ello, nuestro personal y nuestras autoridades sanitarias, han sido capaces de organizar grupos especializados, hospitales, etc. Todo ello con aspectos comunes para todo tipo de virus que reúnan características más o menos similares desde el punto de vista sanitario (aislamiento, protocolos, etc.). Pero no debemos olvidar nunca la extraordinaria capacidad de mutación y adaptación de los virus a diferentes circunstancias, así como los diversos factores sociales y ecológicos que influyen en sus bruscas apariciones.

Por ello, la investigación científica constante para el conocimiento genético de los virus clásicos, y la vigilancia así mismo constante de nuevas posibilidades y nuevos virus, debe constituir el trabajo obligatorio de la comunidad sanitaria, tanto en los aspectos asistenciales como epidemiológicos y organizativos.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias Prof^a. Maroto porque con usted siempre aprendemos todos y nadie tiene la sensación de haber perdido el tiempo, de todas las cosas interesantes que ha dicho es que en cualquier país avanzado se necesita una política de vigilancia epidemiológica permanente. Flexible y rigurosa en esta época caracterizado por grandes flujos migratorios, enfermedades emergentes y enfermedades exóticas en ámbitos distintos a los originales, en este sentido disponer de algún centro hospitalario con seguridad de nivel 4 parece a la luz de sus palabras una necesidad fundamental para poder dar una respuesta eficaz en fenómenos como los sufridos recientemente y que seguramente antes o después se volverán a repetir.

Al Prof. Piédrola quiero agradecerle de forma muy especial la elección de este tema especialmente difícil por cuanto se trata de un nicho sometido a cambios hormonales distintos. La Academia se ha ocupado en otras ocasiones de estos temas sobre todo en aparato digestivo y hoy se amplía a un territorio que no por menos conocido deja de ser importante.

Muchas gracias. Se levanta la Sesión.

X SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 21 DE ABRIL DE 2015

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

**LAS CELULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL ADULTA.
POTENCIAL Y APLICACIONES TERAPEUTICAS¹**
***PULP STEM CELLS. POTENCIAL AND THERAPEUTICAL
APPLICATIONS***

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

y por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ALAMINOS MINGORANCE

Académico Correspondiente

Resumen

Uno de los objetivos más importantes de la ingeniería de tejidos, en el momento presente, es la búsqueda de fuentes alternativas de células madre, con elevado nivel de viabilidad celular, para la construcción de tejidos artificiales eficaces destinados a la terapéutica. En el presente trabajo describimos las células madre de la pulpa dental como fuente alternativa para su uso en ingeniería tisular. Tras identificar las características histológicas de la pulpa dental se describen los dos tipos fundamentales de células madre que se localizan en las piezas dentales, la célula madre de la pulpa dental (DPSC) y las células madre de la papila apical (SCAP), así como sus marcadores y su potencialidad *in vitro* e *in vivo*. Finalmente se exponen algunas sus posibles aplicaciones en ingeniería tisular para su utilización en distintos tipos de enfermedades.

¹ Dedicado a la memoria del Prof. D. Cesar Aguirre Vianí recientemente fallecido.

Abstract

One of the most important goals in tissue engineering at the present time is the search for alternative sources of stem cells with high level of cell viability, for building effective artificial tissues for therapeutic. In this paper we describe the dental pulp stem cells as an alternative source for use in tissue engineering. After identifying the histological features of dental pulp, the two basic types of stem cells located in the teeth, the stem cell of the dental pulp (DPSC) and the stem cell from apical papilla (SCAP) are described, as well as their markers and its potential in vitro and in vivo. Finally some potential applications in tissue engineering for their use are set out in various types of diseases.

INTRODUCCIÓN

La elaboración de tejidos artificiales por ingeniería tisular exige una adecuada selección de células madre que garantice tanto la viabilidad del nuevo tejido como el potencial de diferenciación necesario para alcanzar la madurez funcional del mismo (Campos, 2004). Entre las células madre más utilizadas para tal fin se encuentran las llamadas células madre mesenquimales, también conocidas como células estromales multipotentes. Se trata de una población celular diversa (células mesenquimales de la médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, etc.) cuyo potencial se sustenta en las importantes propiedades biológicas que poseen sus distintos elementos; entre dichas propiedades destacan su gran capacidad de proliferación, su multipotencialidad, su capacidad migratoria y su capacidad para la inmunosupresión. El potencial terapéutico de estas células tanto en terapia celular como en tejidos artificiales hace que en el momento presente se estén desarrollando numerosos ensayos clínicos en todo el mundo destinados a evaluar sus posibles aplicaciones (Nieto-Aguilar, et. al., 2011; Husain, et. al., 2014). En la última década se ha impulsado la investigación en relación con las células madre de la pulpa dental, que presentan características de las células madre mesenquimales, como posible fuente alternativa de células madre para su posible utilización en ingeniería tisular no solo en la patología dentaria sino también en otras aplicaciones terapéuticas (Bojic, et. al., 2014).

El objetivo del presente trabajo es comunicar a la Academia las características básicas de las células madre pulpares identificadas hasta el momento presente así como las distintas aplicaciones terapéuticas que se han postulado para las mismas a través de distintos experimentos y

ensayos. Describiremos en primer lugar la estructura histológica de la pulpa dental, con el objeto de ubicar los nichos de las células madre pulpares en su contexto biológico. En segundo lugar nos ocuparemos de las características, propiedades y aplicaciones de los distintos tipos de células madre identificados en la pulpa de la pieza dentaria adulta. Finalmente aportaremos los resultados fundamentales de los estudios preliminares que ha realizado nuestro grupo de investigación sobre el grado de viabilidad de dichas células en comparación con la célula madre de la gelatina de Wharton del cordón umbilical que, en el contexto de las células madre mesenquimales, posee caracteres biológicos muy similares a las células madre de la pulpa (Garzón, et. al., 2012a). En la investigación se utilizan técnicas de evaluación de la viabilidad de microscopía electrónica cuantitativa desarrolladas asimismo por el grupo de investigación (Fernández-Segura, et. al., 1999 a, b; Rodríguez, et. al., 2011, 2013).

HISTOLOGÍA DE LA PULPA DENTAL

Desde el punto de vista estructural la pulpa dental, ubicada en la cámara dental de las piezas dentarias, es un tejido conectivo de la variedad laxa, ricamente vascularizado e innervado. La pulpa está formada por un 75% de agua y por un 25% de materia orgánica. Esta última está constituida por células y matriz extracelular constituida por fibras y sustancia fundamental (Ferraris y Campos, 2009).

Las células de la pulpa son los odontoblastos, que se disponen en la periferia de la pulpa junto a la predentina, los fibroblastos, las células de reserva o células madre a las que posteriormente haremos referencia, los macrófagos, las células dendríticas y otras células en diferente porcentaje: linfocitos, células plasmáticas, y en ocasiones, eosinófilos y mastocitos. Los odontoblastos, son las células características de la pulpa con el cuerpo localizado en la periferia pulpar y las prolongaciones en los túbulos dentinarios. La elaboración de la dentina está a cargo de los odontoblastos, y según el momento en que ésta se produce, surgen los distintos tipos de dentina: primaria, secundaria o adventicia y terciaria o reparativa.

El componente fibrilar de la pulpa está constituido por fibras de colágena, reticulares, elásticas y de oxitalan en la que destaca el colágeno tipo I que representa el 56% del colágeno pulpar. La sustancia fundamental o matriz extracelular amorfa, está constituida, principalmente,

por proteoglicanos y agua. Entre los componentes presentes en la pulpa destacan: condroitin 4 y 6 sulfato (60%), dermatan sulfato (34%), keratan sulfato (2%) y ácido hialurónico (2%). En la sustancia fundamental de la pulpa se han identificado también fibronectina y proteínas de la matriz fosforiladas —sialoproteína ósea (BSP) y osteopontina (OPN)— y no fosforiladas como la osteonectina, esta última en los gérmenes dentarios. Asimismo se han detectado proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), metaloproteinasas —colagenasas, gelatinasas, estromelisin-1— y factores de crecimiento como el TGF- β . La sustancia fundamental se comporta como un verdadero medio interno, a través del cual las células reciben los nutrientes provenientes de la sangre arterial; igualmente los productos de desecho son eliminados en él para ser transportados hasta la circulación eferente. Con la edad disminuye la actividad funcional de la sustancia fundamental amorfa.

Por la disposición de sus componentes estructurales, podemos observar en la pulpa cuatro regiones diferentes desde el punto de vista histológico: la zona odontoblástica en la periferia de la cámara pulpar junto a la preentina o dentina sin mineralizar, la zona subodontoblástica u oligocelular de Weil, la zona rica en células y la zona central de la pulpa con abundantes vasos y nervios. (Figs 1 y 2).



Figura 1 Pulpa dental rodeada por dentina con los tres componentes básicos que la integran: células, fibras y sustancia fundamental amorfa. HE 40x.

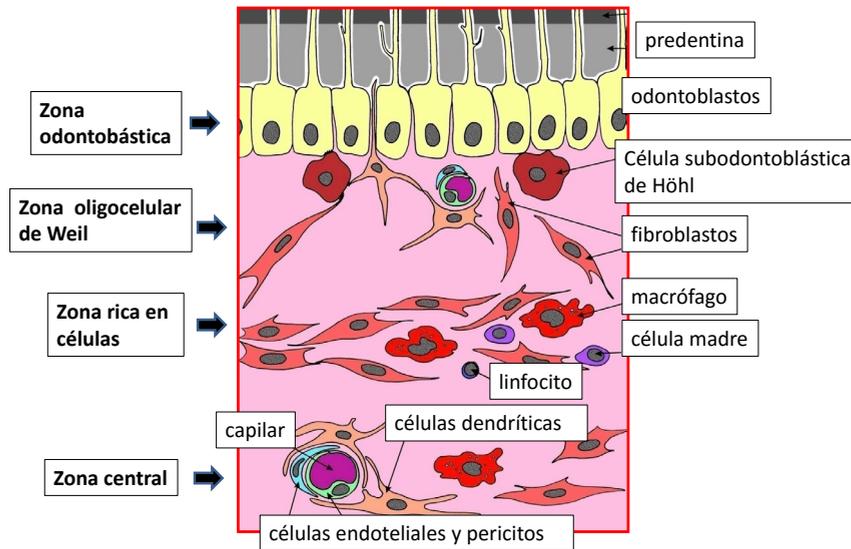


Fig.2 Células y zonas topográficas de la pulpa. Esquema modificado de Ferraris y Campos

CÉLULAS MADRE PULPARES

En el seno de la pulpa dental se han identificado hasta el momento presente tres tipos distintos de células madre, las denominadas células madre de la pulpa dental propiamente dichas (DPSC), las células madre de la Papila Apical (SCAP) y las células madre del diente deciduo (SHED). Analizaremos a continuación las dos primeras que son las que podemos encontrar en las piezas dentarias del adulto.

Las denominadas células madre de la pulpa (DPSC) fueron descritas por Stan Gronthos (Gronthos, et. al., 2000) y se caracterizan microscópicamente por su morfología fusiforme semejante a los fibroblastos si bien pueden también adoptar una morfología variable en distintas fases de su actividad funcional (Fig. 3). Las células se caracterizan asimismo por poseer distintos tipos de marcadores que reflejan, como veremos más adelante, algunas de sus propiedades y de su posible potencialidad. Entre otros destacan marcadores generales (CD44, CD146, CD73, CD90, CD29, STRO1, CD 59, 3G5), marcadores óseos (fosfatasa alcalina, osteocalcina, osteopontina, BMP-2, BMP4), marcadores de células madre embrionarias (Oct-4, Nanog, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81) y genes con un alto nivel de expresión como *IGF-2* y *CDK-6* (quinasa dependiente de ciclina) que ponen de relieve la alta capacidad proliferativa de estas

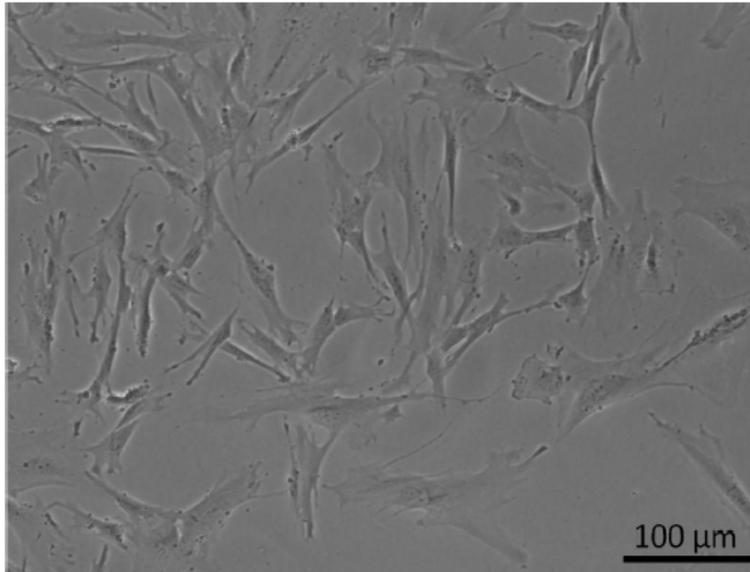


Fig 3 células madre de la pulpa en cultivo. 10X.

células (Shi, 2001; Shi, et. al., 2005). De acuerdo con la mayor o menor expresión de los marcadores se han identificado varias subpoblaciones de células madre pulpares en este tipo celular entre las que destaca el subtipo inmaduro (IDPSC) que se caracteriza por una mayor expresión de los marcadores embrionarios (Kerkis, et. al., 2006). Distintos estudios han demostrado que los nichos de las células madre de la pulpa (DPSC) se localizan en las regiones perivasculares y perineurales de vasos y nervios existentes en la pulpa y también, en menor medida en la región subodontoblastica (Shi y Gronthos, 2003; Tecles, et. al., 2005; Bojic, et. al., 2014).

Las células madre de la papila apical (SCAP) constituyen una variedad de células madre localizadas en un nicho constituido por una banda rica en células próxima al foramen apical de la pulpa dental (Sonoyama et al., 2006, 2008; Huang, et. al., 2008, 2009). Al ubicarse en dicha localización, próxima a los tejidos periapicales, las células madre de la papila apical (SCAP) tienen una mayor posibilidad de supervivencia en casos de necrosis de la pulpa. Entre los marcadores que podemos encontrar en esta variedad de células madre destacan los marcadores generales compartidos básicamente con otras células madre (CD44, CD146, CD90, CD29, STRO1, CD105, CD106, CD 73, CD24), marcadores neurales (Tubulina β III, GFAP, nestina) y genes con un alto nivel de expresión como el *BIRC5* que codifica survivina proteína, implicada en la regulación de la apoptosis.

POTENCIAL Y APLICACIONES DE LAS CÉLULAS MADRE PULPARES

Distintos estudios *in vitro* han demostrado la multipotencialidad de ambos tipos de células madre pulpares y por tanto su potencialidad diferenciadora y, en consecuencia, su posible utilización en los protocolos de ingeniería tisular (Kawashima, 2012). En efecto, las células madre DPSC han demostrado capacidad de diferenciación osteogénica, dentinogénica, adipogénica, condrogénica, miogénicas, neurogénica e incluso epitelial como demuestra la expresión de los marcadores de las células diferenciadas *in vitro* que se obtienen a partir de ellas (He et al., 2008; Karaöz, et. al., 2011; Bojic, et. al., 2014; Garzón, et. al., 2015). Por otra parte las células madre SCAP han demostrado una alta capacidad de diferenciación dentinogénica, adipogénica y neurogénica (Sonoyama, et. al., 2008). Ambos tipos celulares, las DPSC y las SCAP pueden ser reprogramadas en células iPSC (Yan, et. al., 2010).

Los estudios *in vivo* han demostrado que las células DPSC tienen una importante capacidad para generar tejido óseo y, en el ámbito dental, odontoblastos y, por tanto, complejo dentino-pulpar. Igualmente las células SCAP tiene capacidad para la diferenciación odontoblástica y la formación del complejo dentino-pulpar (Zhang, et. al., 2008; Bojic, et. al., 2014). Huang ha postulado a este respecto que las células SCAP darían origen a los odontoblastos vinculados a la formación de la raíz mientras que los odontoblastos procedentes de las células DPSC contribuirían probablemente a la formación de la dentina reparadora (Huang, et. al., 2008, 2009)

Desde una perspectiva médica en el marco de la ingeniería tisular y la medicina regenerativa la potencialidad de las células pulpares se ha ensayado en distintos procesos experimentales y en algunos casos clínicos. En relación con el sistema nervioso se ha demostrado que co-cultivos de células madre pulpares y neuronas estimula el crecimiento axonal y el injerto de de las mismas en medula espinal lesionada incrementa el número de motoneuronas. Algunos estudios han demostrado asimismo el potencial de las células madre DPSC para su transdiferenciación en distintos tipos de neuronas, especialmente las dopaminérgicas, y su posible aplicación en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Nosrat, et. al., 2001; Knafi, et. al., 2014). En relación con el sistema cardiovascular las células DPSC han demostrado su capacidad para reparar miocardio infartado mediante el incremento del número de vasos posiblemente a través de factores angiogénicos (Gandía, et. al., 2008). La capacidad, por último, de las células madre pulpares para su diferenciación osteoblástica y odontoblás-

tica ha sido aplicada a la reparación ósea y dentaria y ensayada con éxito no solo experimentalmente sino en la práctica clínica (Shi, et. al., 2005; Graziano, et. al., 2008; Giuliani, et. al., 2013).

VIABILIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE PULPARES PARA SU UTILIZACIÓN EN INGENIERÍA TISULAR

Determinar la viabilidad de las células madre a utilizar en los protocolos de ingeniería tisular constituye un objetivo fundamental para poder garantizar el éxito terapéutico de los nuevos tejidos fabricados. En investigaciones previas desarrolladas por nuestro grupo de investigación hemos determinado la amplia variabilidad que existe, en relación con la viabilidad, entre las distintas estirpes de células que se utilizan en ingeniería tisular y la importancia de tiene la metodología en la determinación de dicha viabilidad (Alaminos, et. al., 2007; Rodríguez Morata, et. al., 2008; Garzón, et. al., 2012a; Vico, et. al., 2015). En tal sentido hemos desarrollado un método combinado, que denominamos ACVL (average cell viability levels), resultante de la utilización conjunta de un método de exclusión como el azul tripán, un ensayo de actividad de deshidrogenasas mitocondriales (WST-1), un ensayo biofuncional basado en sustancias fluorescentes (LIVE/ DEAD) y un ensayo de cuantificación iónica intracelular mediante microscopía electrónica analítica con Rayos X (Garzón, et. al., 2012 a, b). Cuando se aplica dicha metodología al estudio de las células madre de la pulpa, concretamente a las células DSPC, nuestros resultados demuestran que las células madre de la pulpa en comparación con otras células mesenquimales como las de la gelatina de Wharton del cordón umbilical, alcanzan sus niveles de viabilidad más óptimos en subcultivos mas avanzados. En concreto la mayor viabilidad en las madre células pulpares DPSC se localiza en el noveno subcultivo mientras que en las células de Wharton lo hace en el sexto subcultivo. (Martín-Piedra, et. al., 2012, 2013). Ello es importante, como antes indicamos, a la hora de seleccionar la población celular más adecuada para su utilización en los protocolos de ingeniería tisular. Nuestros estudios confirman además niveles de viabilidad todavía significativos hasta el subcultivo catorce de los veinte analizados (Martín-Piedra, et. al. 2014), circunstancia que convierte a la célula madre pulpar DSPC en una célula madre idónea para su aplicación en ingeniería tisular y para su uso en como fuente de células madre en el adulto y al diente como un importante reservorio o banco de dichas células con capacidad de ser utilizado a demanda en distintas circunstancias clínicas.

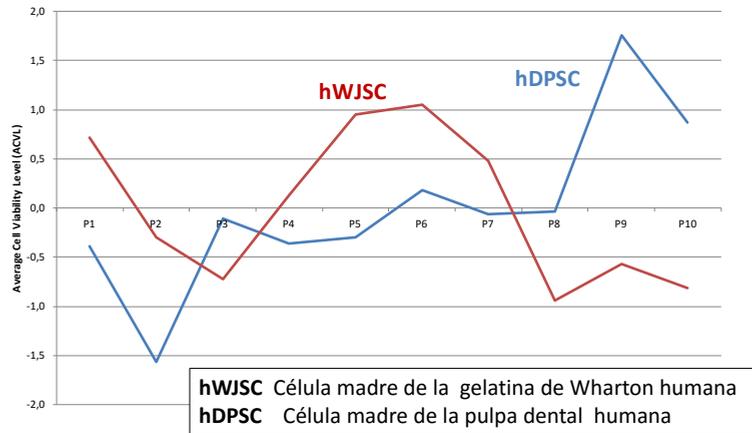


Fig 4 Evolución de la viabilidad de las células madre pulpares DPSC en los diez primeros subcultivos.

BIBLIOGRAFÍA

- ALAMINOS M., SÁNCHEZ-QUEVEDO M.C., MUÑOZ-AVILA J.I., GARCÍA J.M., CRESPO P.V., GONZÁLEZ-ANDRADES M., CAMPOS A. (2007). Evaluation of the viability of cultured corneal endothelial cells by quantitative electron probe X-ray microanalysis. *J. Cell Physiol.* 211(3): 692-698.
- BOJIC S., VOLAREVIC V., LJUJIC B., STOJKOVIC M. (2014). Dental stem cells-characteristics and potential. *Histol. Histopathol.* 29: 699-706
- CAMPOS A. (2004). *Cuerpo, Histología y Medicina. De la descripción microscópica a la ingeniería tisular. Discurso de ingreso.* Real Academia Nacional de Medicina. Madrid
- FERNÁNDEZ-SEGURA E., CAÑIZARES F.J., CUBERO M.A., CAMPOS A., WARLEY A. (1999a). A procedure to prepare cultured cells in suspension for electron probe X-ray microanalysis: application to scanning and transmission electron microscopy. *J. Microscopy* 196: 19-25.
- FERNÁNDEZ-SEGURA E., CAÑIZARES F.J., CUBERO M.A., WARLEY A., CAMPOS A. (1999b). Changes in elemental content during apoptotic cell death studied by electron probe X-ray microanalysis. *Exp. Cell Res.* 253: 454-462.
- FERRARIS M.E.G., CAMPOS A. (2009). *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular bucodental.* Ed. Panamericana (3ª ed). Madrid.
- GANDÍA C., ARMIÑAN A., GARCÍA-VERDUGO J.M., LLEDÓ E., RUIZ A., MIÑANA M.D., SÁNCHEZ-TORRIJOS J., PAYÁ R., MIRABET V., CARBONELL-UBEROS F., LLOP M., MONTERO J.A., SEPÚLVEDA P. (2008). Human dental pulp stem cells improve left ventricular function, induce angiogenesis, and reduce infarct size in rats with acute myocardial infarction. *Stem Cells* 26(3): 638-645.
- GARZÓN I., PÉREZ-KÖHLER B., GARRIDO-GÓMEZ J., CARRIEL V., NIETO-AGUILAR R., MARTÍN-PIEDRA M.A., GARCÍA-HONDUVILLA N., BUJÁN J., CAMPOS A., ALAMINOS M. (2012a). Evaluation of the cell viability of human Wharton's jelly stem cells for use in cell therapy. *Tissue Eng. Part C Methods* 18(6): 408-419.

- GARZÓN I., CARRIEL V., MARÍN-FERNÁNDEZ A.B., OLIVEIRA A.C., GARRIDO-GÓMEZ J., CAMPOS A., SÁNCHEZ-QUEVEDO M.C., ALAMINOS M. (2012b). A combined approach for the assessment of cell viability and cell functionality of human fibrochondrocytes for use in tissue engineering. *PLoS One* 7(12): e51961
- GARZÓN I., MARTIN-PIEDRA M.A., ALAMINOS M. (2015). Human Dental Pulp Stem Cells. A promising epithelial-like cell source. *Med. Hypotheses* 84(5): 516-517.
- GIULIANI A., MANESCU A., LANGER M., RUSTICHELLI F., DESIDERIO V., PAINO F., DE ROSA A., LAINO L., D'AQUINO R., TIRINO V., PAPACCIO G. (2013). Three years after transplants in human mandibles, histological and in-line holotomography revealed that stem cells regenerated a compact rather than a spongy bone: biological and clinical implications. *Stem Cells Transl. Med.* 2(4): 316-324.
- GRAZIANO A., D'AQUINO R., LAINO G., PAPACCIO G. (2008). Dental pulp stem cells: a promising tool for bone regeneration. *Stem Cell Rev.* 4(1): 21-26.
- GRONTHOS S., MANKANI M., BRAHIM J., ROBNEY P.G., SHI S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSC) *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 13625-13630.
- HE H., YU J., LIU Y., LU S., LIU H., SHI J., JIN Y. (2008). Effects of FGF2 and TGFbeta1 on the differentiation of human dental pulp stem cells *in vitro*. *Cell Biol. Int.* 32: 827-834.
- HUANG G.T., SONOYAMA W., LIU Y., LIU H., WANG S., SHI S. (2008). The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J. Endod.* 34: 645-651.
- HUANG G.T., GRONTHOS S., SHI S. (2009). Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J. Dent. Res.* 88(9): 792-806.
- HUSAIN S.R., OHYA Y., TOGUCHIDA J., PURI R.K. (2014). Current status of multipotent mesenchymal stromal cells. *Tissue Engineering Part B.* 20(3): 189.
- KARAÖZ E., DEMIRCAN P.C., SAĞLAM O., AKSOY A., KAYMAZ F., DURUKSU G. (2011). Human dental pulp stem cells demonstrate better neural and epithelial stem cell properties than bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Histochem Cell Biol.* 136(4): 455-473.
- KANAFI M., MAJUMDAR D., BHONDE R., GUPTA P., DATTA I. (2014). Midbrain cues dictate differentiation of human dental pulp stem cells towards functional dopaminergic neurons. *J. Cell Physiol.* 229(10): 1369-77.
- KAWASHIMA N. (2012). Characterization of dental pulp stem cells: a new horizon for tissue regeneration? *Arch. Oral Biol.* 57(11): 1439-58.
- KERKIS I., KERKIS A., DOZORTSEV D., STUKART-PARSONS G.C., GOMES MASSIRONI SM, EREIRA LV, CAPLAN AI, CERRUTI HF (2006). Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers. *Cells Tissues Organs* 184: 105-116.
- MARTÍN-PIEDRA M.A., GARZÓN I., SÁNCHEZ-QUEVEDO M.C., ALAMINOS M. (2012). Evaluation of cell viability and apoptotic pattern in stem cell isolated from human dental pulp. *Actual. Med.* 97: 6-12
- MARTIN-PIEDRA M.A., GARZÓN I., OLIVEIRA A.C., ALFONSO-RODRÍGUEZ C.A., SÁNCHEZ-QUEVEDO M.C., CAMPOS A., ALAMINOS M. (2013). Average cell viability levels of human dental pulp stem cells: an accurate combinatorial index for quality control in tissue engineering. *Cytotherapy* 15(4): 507-518.
- MARTIN-PIEDRA M.A., GARZÓN I., OLIVEIRA A.C., ALFONSO-RODRÍGUEZ C.A., CARRIEL V., SCIONTI G., ALAMINOS M. (2014). Cell viability and proliferation

- capability of long-term human dental pulp stem cell cultures. *Cytherapy* 16(2): 266-77.
- NIETO-AGUILAR R., SERRATO D., GARZÓN I., CAMPOS A., ALAMINOS M. (2011). Pluripotential differentiation capability of human adipose-derived stem cells in a novel fibrin-agarose scaffold. *J. Biomater. Appl.* 25(7): 743-768.
- NOSRAT I.V., WIDENFALK J., OLSON L., NOSRAT C.A. (2001). Dental pulp cells produce neurotrophic factors, interact with trigeminal neurons in vitro, and rescue motoneurons after spinal cord injury. *Dev. Biol.* 238(1):120-132.
- RODRÍGUEZ I.A., LÓPEZ-GONZÁLEZ G., RODRÍGUEZ M.A., CAMPOS-SÁNCHEZ F., ALAMINOS M. (2011). Biological evaluation of 2-hydroxyethylmethacrylate (HEMA) toxicity in human gingival fibroblasts with histochemical X-ray microanalysis. *J. Adhes. Dent.* 13(4): 375-381.
- RODRÍGUEZ I.A., FERRARA C.A., CAMPOS-SÁNCHEZ F., ALAMINOS M., ECHEVARRÍA J.U., CAMPOS A (2013). An in vitro biocompatibility study of conventional and resin-modified glass ionomer cements. *J. Adhes. Dent.* 15(6): 541-546.
- RODRIGUEZ-MORATA A., GARZÓN I., ALAMINOS M., GARCÍA-HONDUVILLA N., SÁNCHEZ-QUEVEDO M.C., BUJAN J., CAMPOS A. (2008). Cell viability and prostacyclin release in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Ann. Vasc. Surg.* 22(3): 440-448.
- SHI S. (2001). Comparison of human dental pulp and bone marrow stromal stem cells by cDNA microarray analysis. *Bone* 29: 532-539.
- SHI S., BARTOLD P.M., MIURA M., SEO B.M., ROBEY P.G., GRONTHOS S. (2005). The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod. Craniofac. Res.* 8: 191-199.
- SHI S., GRONTHOS S. (2003). Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J. Bone Mineral Research* 18(4): 696-704.
- SONOYAMA W., LIU Y., FANG D., YAMAZA T., SEO B.M., ZHANG C., LIU H., GRONTHOS S., WANG C.Y., WANG S., SHI S. (2006). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in Swine. *PLoS One* 1:e79.
- SONOYAMA W., LIU Y., YAMAZA T., TUAN R.S., WANG S., SHI S., HUANG G.T. (2008). Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J. Endod.* 34: 166-171.
- TECLES O., LAURENT P., ZYGOURITSAS S., BURGER A.S., CAMPS J., DEJOU J., ABOUT I. (2005). Activation of human dental pulp progenitor/stem cells in response to odontoblast injury. *Arch. Oral. Biol.* 50: 103-108.
- VICO M., RODRÍGUEZ-MORATA A., GARZÓN I., CAMPOS F., JAIMES-PARRA B., PÉREZ-KÖHLER B., BUJÁN J., ALAMINOS M., SÁNCHEZ-QUEVEDO M.C. (2015). Cell viability evaluation of transdifferentiated endothelial-like cells by quantitative electron-probe X-ray microanalysis for tissue engineering. *Histol. Histopathol.* (En prensa).
- YAN X., QIN H., QU C., TUAN R.S., SHI S., HUANG G.T. (2010). iPS cells reprogrammed from human mesenchymal-like stem/progenitor cells of dental tissue origin. *Stem Cells Dev.* 19: 469-480.
- ZHANG W., WALBOOMERS X.F., VAN KUPPEVELT T.H., DAAMEN W.F., VAN DAMME P.A., BIAN Z., JANSEN J.A. (2008). *In vivo* evaluation of human dental pulp stem cells differentiated towards multiple lineages. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2: 117-125.

INTERVENCIONES

Prof. Blázquez Fernández

Una vez más ha sido muy agradable comprobar su interés por las células madre así como constatar la calidad científica de esta última exposición. En esta ocasión el interés científico también viene potenciado por la curiosidad sobre el papel que puedan jugar las células madre de la pulpa dental y sus aplicaciones terapéuticas. Concretamente estas últimas células suscitan diferentes interrogantes sobre la utilidad de ellas sobre las aplicaciones terapéuticas citadas. Así el número de células madre obtenidas a partir de una sola pieza dentaria es suficiente para completar una experiencia? Por otra parte la pieza dentaria debe estar sana o incluso se pueden utilizar aquéllas afectadas por diferentes afecciones dentales?

También quisiera saber si han iniciado algún programa en humanos o si los resultados presentados en esta sesión son los primeros realizados en esta dirección?

También quiero expresarle mi felicitación por su excelente conferencia.

Prof.^a María Castellano

Felicitación por su extraordinaria conferencia, es un orgullo tenerlo como investigador en la Universidad de Granada, así como del equipo que ha conseguido consolidar y que es referencia mundial ya en este momento en terapia regenerativa. Además de lo que ha dicho sobre el excelente reservorio de que significa la dentadura durante la vida, le añado que también lo sigue siendo después de la muerte, ya que en cadáveres que han sufrido gran deterioro por mecanismos diversos, la pulpa dentaria sigue siendo una excelente muestra para identificación a través del ADN. ¿Considera que dentro de la variedad de células que ha mencionado dentro de la pulpa dentaria es mejor una u otra zona para la toma de muestra?

Prof. Alaminos

Gracias, Sr. Presidente.

En primer lugar, quiero agradecer al Prof. Campos su excelente presentación. Él ha dedicado su discurso al recientemente fallecido Prof.

Aguirre, quien le inculcó el amor por la Histología. Yo quiero expresar mi reconocimiento por el Prof. Campos, porque yo me dedico a la Histología y la Ingeniería Tisular gracias a él. Gracias de nuevo.

No voy a preguntar al Prof. Campos por su trabajo relacionado con las células madre de la pulpa dentaria, porque tengo la suerte de trabajar en su grupo de investigación y conozco bien el trabajo, pero sí me gustaría preguntarle su opinión desde un punto de vista conceptual. Es bien conocido que la capacidad de regeneración del complejo dentino-pulpar es muy limitada y, ante una agresión, la pulpa suele responder sintetizando dentina terciaria más que reparando la lesión. Ante este hecho, ¿por qué cree usted que estas células madre están localizadas a nivel de la pulpa dental? ¿Es posible que estas células estén alojadas en la pulpa pero ejerzan su función en cualquier otro lugar del organismo? ¿Sería interesante estudiar la movilización de las células madre de la pulpa dental en pacientes que hayan sufrido un infarto o cualquier tipo de lesión tisular sistémica?

Muchas gracias.

Prof. Lucas Tomás

Debemos agradecer la precisión con la que el profesor Antonio Campos presenta sus trabajos de investigación en esta Academia y a la vez felicitarle, por la línea de investigación que tiene creada en su Departamento de la Universidad de Granada sobre el desarrollo y cultivo de células para tratamientos regenerativos.

Llama la atención que la mayoría de los trabajos que ha traído hasta el día de hoy están basados, en células y tejidos de oro-faringe y macizo maxilofacial.

Me gustaría saber si en el trabajo de hoy, utilizar la pulpa dentaria tiene alguna relación con ser una estructura que está integrada dentro de una cavidad enormemente resistente que la protege. Las paredes de esta cavidad: dentina, cemento y esmalte tienen sin duda una significación de protección para el tejido pulpar laxo y débil.

Se nos ha demostrado que la capacidad de respuesta de las células pulpares es múltiple. Su naturaleza mesenquimal permite que se pueda producir o generar líneas de investigación de crecimiento en cualquier dirección para el tejido que se quiere diseñar, cultivar y desarrollar: conectivo, epitelial, etc.

Nosotros, como clínicos, tenemos problemas como la patología de unidades dentarias y un proceso que hemos convenido llamar pulpitis crónica evolutiva.

En estos casos el dolor es el síntoma único. Es silente durante largos periodos de tiempo sin que haya ninguna secuela. Ello hace que se haya podido clasificar esta entidad como pulpitis reversible y pulpitis no reversible, en razón de su evolución. El concepto de reversible es difícil de entender por lo que se ha llegado a aplicar, la misma norma de toda pulpitis, como es la pulpotomía.

Pregunto si se ha tomado la precaución de elegir estos tejidos pulpares sin que hubiera ninguna lesión previa que distorsionara la investigación. Supongo que habrá un protocolo para la utilización de estas células.

¿No es cierto?

Felicidades por su excelente trabajo de investigación y su rigurosa presentación en forma y tiempo.

Prof. Vidart

Ante todo me uno a las felicitaciones de mis antecesores por su magnífica Conferencia, siguiendo la línea de trabajos de investigación a los que ya nos tiene acostumbrados.

Me parece muy bien que se sigan buscando células madre como las de la pulpa dental, de las que nos acaba de hacer su exposición, pero también nos ha mencionado y es bien conocido el enorme papel potencial de las células de la gelatina de Wharton como células madre del tejido conjuntivo y que además son fáciles de obtener. Por el momento su obtención está prohibida en medicina pública, si bien tengo noticias de que con motivo de la nueva ley, se están haciendo gestiones para su aprobación, que ya lo está para alguna compañías privadas. ¿Por qué no se utiliza más la gelatina de Wharton?

SUMARIO

Páginas

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 13 DE ENERO DE 2015

Memoria de Secretaría 2015, por el Excmo. Sr. Prof. D. Luis Pablo Rodríguez	4
Discurso inaugural, por el Excmo. Sr. Prof. D. Luis Pablo Rodríguez.....	17
Homenaje por antigüedad académica al Prof. D. Gonzalo Piédrola Angulo...	39

I SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 20 DE ENERO DE 2015

«Entorno socio-sanitario en la Educación», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero.....	43
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane.....	59
Del Prof. Calatayud.....	59
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	59
«Epidemia de Enterobacterias con carbepenemasas tipo “OXA48”», por el Ilmo. Sr. D. Rafael Herruzo Cabrera.....	61
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane.....	71
Del Prof. Rey Calero.....	72

II SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 27 DE ENERO DE 2015

«Enfermedades regresivas y emergentes en pediatría», por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías.....	75
--	----

III SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 3 DE FEBRERO DE 2015

«Los síntomas que todos padecemos», por el Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García.....	87
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández.....	96
De la Prof. ^a María Castellano.....	97
«Las Heridas en las guerras medievales», por el Ilmo. Sr. D. Carlos Vara Thorbeck.....	99
Intervenciones:	
Del Prof. Sierra García.....	109
Del Prof. Seoane Prado.....	110

IV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 10 DE FEBRERO DE 2015

«Cardiotoxicidad de los fármacos oncológicos», por el Excmo. Sr. D. José R. de Berrazueta Fernández	113
Intervenciones:	
Del Prof. Tresgueres	139
De la Prof. ^a Villegas	140
Del Prof. Calvo Manuel	141
Del Prof. Carreras Delgado	142
Del Prof. González Barón	143
Del Prof. Seoane Prado	144
«Reimplantes miembro superior: Situación actual», por el Ilmo. Sr. D. César Casado Pérez.....	145
Intervenciones:	
De la Prof. ^a Castellano.....	155
Del Prof. Pascual Gómez	156
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	157

V SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 24 DE FEBRERO DE 2015

«El hipocampo, la corteza prefrontal medial y el sueño en la consolidación de la memoria declarativa», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso-Suárez	161
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila.....	175
Del Prof. Tresgueres.....	175
Del Prof. López Timoneda	176
Del Prof. Seoane Prado	177
«Insomnio letal familiar», por el Ilmo. Sr. D. Juan José Zarranz Imirizaldu.	181
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila.....	192
Del Prof. Carreras Delgado	192
Del Prof. Guillermo Suárez.....	192
Del Prof. Blázquez Fernández	192
Del Prof. Piédrola Angulo	193

VI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 3 DE MARZO DE 2015

«Consideraciones en torno al 'tiempo psicológico', 'tiempo de la conciencia', 'tiempo subjetivo'», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada.	199
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	219
Del Prof. Campos Muñoz	220
Del Prof. Rubia Vila.....	221
De la Prof. ^a María Castellano	222
«Los microbios en la Medicina Hipano Andalusí (711-1492)», por el Ilmo. Sr. D. Manuel Casal Román	223
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	236
Del Prof. Guillermo Suárez.....	237
Del Prof. García-Sancho.....	238

SESIÓN NECROLÓGICA.—DÍA 10 DE MARZO DE 2015
EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. LUIS SÁNCHEZ GRANJEL

«Discurso de precepto», por el Excmo. Sr. D. Diego Gracia Guillén	243
Intervenciones:	
Del Prof. Díaz-Rubio García	252
Del Prof. Miguel Lucas Tomás	254
Del Prof. García-Sancho Martín.....	255
Del Prof. Jiménez Collado.....	257
Del Prof. Casado de Frías	259

VII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 17 DE MARZO DE 2015

«Construcción artesanal de bioprótesis cardiacas», por el Excmo. Sr. D. Gabriel Téllez de Peralta	263
Intervenciones:	
Del Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras.....	286
Del Prof. Lucas Tomás	287
«Papel de las unidades de mama en la medicina actual», por el Ilmo. Sr. D. Antonio Sierra García.....	291
Intervenciones:	
Del Prof. García-Sancho Martín.....	304
Del Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras.....	305
Del Prof. Escudero	306
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	307

VIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 24 DE MARZO DE 2015

«la misteriosa enfermedad de ébola un enigma ecológico», por el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández.....	299
Intervenciones:	
Del Prof. Escudero Fernández.....	328
«Grupos prioritarios de vacunación contra el herpes zóster», por el Ilmo. Sr. D. Ángel Gil de Miguel.....	331
Intervenciones:	
Del Prof. García Sánchez	342
Del Prof. Seoane Prado	342
Del Prof. Carreras Delgado	342
Del Prof. López Timoneda	343
De la Prof. ^a Villegas	343

IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 14 DE ABRIL DE 2015

«Avances en el conocimiento de la microbiota vaginal», por el Excmo. Sr. D. Gonzalo Piédrola de Angulo.....	347
Intervenciones:	
Del Prof. Clavero	357
Del Prof. Rey Calero	358
Del Prof. Campos	359
Del Prof. Seoane Prado	360
Del Prof. Vidart.....	360

«Virus emergentes y globalización», por la Excm. Sra. D. ^a María del Carmen Maroto Vela.....	363
Intervenciones:	
De la Prof. ^a María Castellano	378

X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 21 DE ABRIL DE 2015

«Las células madre de la pulpa dental adulta. Potencial y aplicaciones terapéuticas», por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz y por el Ilmo. Sr. D. Miguel Alaminos Mingorance	381
Intervenciones:	
Del Prof. Blázquez Fernández	392
De la Prof. ^a María Castellano	392
Del Prof. Alaminos	392
Del Prof. Lucas Tomás	393
Prof. Vidart.....	394

