

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

AÑO 2016-TOMO CXXXIII

CUADERNO PRIMERO

SOLEMNE SESIÓN

SESIONES CIENTÍFICAS

SESIÓN NECROLÓGICA



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

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 2016

DÍA 12 DE ENERO DE 2016

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 España. De izquierda a derecha:

- Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado, Tesorero de la RANM.
- Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández, Vicepresidente 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 2015

Prof. LUIS PABLO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Académico Secretario General

La esencia de la Academia, lo que es, son los Académicos, y además conforma su paradigma, su historia y el devenir, y la sociedad en la que está inmersa.

Por ello en el transcurrir del tiempo se desestructura y se recompone al mismo tiempo; así ha acontecido este año, con el fallecimiento de un baluarte del pensamiento del presente y del futuro: el Excmo. Sr. D. Juan José López-Ibor Aliño, que ocupó un sillón en la Academia en la disciplina de Psiquiatría. La Sesión Necrológica fue dictada por el Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Ríos.

También hemos de recordar a un excepcional grupo de personas fallecidas que han sido Académicos Correspondientes, bien de procedencia de Academias autonómicas, bien directos por concurso de esta Docta Casa.

Por primera vez entra la Anestesia y Reanimación de manera identitaria, a través de uno de sus creadores doctrinales y asistenciales en España: el Excmo. Sr. D. Francisco López Timoneda, ocupando sillón de la Sección III de esta Corporación. Al discurso de toma de posesión: «Anestesia: de la inconsciencia a la consciencia», le contesta, por la Academia, el Excmo. Sr. D. Enrique Moreno González.

Los Académicos al estar inmersos en la Sociedad son habitualmente reconocidos por sus méritos, y así sin ser exhaustivo recordamos el reconocimiento a los mismos entre otros de los Académicos:

- Antonio Campos Muñoz, Doctor Honoris Causa de la Universidad de Santo Domingo.
- Manuel Serrano Ríos, Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.
- Vicente Calatayud Maldonado, Presidente de Honor de la Sociedad Europea de Neurología.
- María Castellano Arroyo, Premio a la Mujer Sobresaliente, de la Diputación de Jaén.
- Guillermo Suárez Fernández, Doctor Honoris Causa por la Universidad de Extremadura.
- Eduardo Díaz-Rubio García, Premio de Investigación Oncológica Ramiro Carregal.

A su vez esta Corporación ha entregado Título y Medalla como Académicos Correspondientes Extranjeros al Prof. Matti Aniko, de Suecia; al Prof. Carlos A. Pellegrini, de los Estados Unidos; y al Prof. Alejandro Madrigal, de México.

De igual forma ha entregado Título y Medalla de Académicos Correspondientes Honorarios, al Prof. José Luis Herrera Pombo y al Prof. Rafael Yuste.

Ha sido reconocido por su Antigüedad Académica en esta Corporación al Académico D. Gonzalo Piédrola Angulo.

Se ha proclamado electo como Académico Correspondiente Honorario al Prof. José María Fernández-Rañada y como Académico Correspondiente Extranjero, al Prof. Herbert Stern Díaz, de la República Dominicana.

El Académico Correspondiente Dr. D. Pedro Guillén, recibió la Medalla de Oro de la Comunidad de Madrid y fue nombrado Doctor Honoris Causa por la Universidad Pontificia de Salamanca.

La Academia abrió sus puertas en una Sesión como la del día de hoy, el 13 de enero de 2015, en la que Luis Pablo Rodríguez Rodríguez, el Académico Secretario General que les habla, leyó la memoria preceptiva del curso pasado, y además dictó el discurso inaugural que bajo el título: «Sedente» desglosó la adquisición filogenética y ontogénica postural. Las modificaciones causadas por la prematuridad o la parálisis cerebral. Desmitificó la sedestación anómala como etiopatogenia de la escoliosis idiopática, y concluyó igualmente, en el marco de la medicina física y rehabilitación, el simbolismo de las posturas sedentes en el marco social.

La Academia, en esta Sesión Inaugural hizo entrega a los galardonados con los Premios de la convocatoria del año 2015. Y especialmente el Premio de la Academia que conlleva la Medalla y el Título de Académico Correspondiente al Dr. D. Manuel Serrano Marugán.

Clausuró su actividad la Real Academia el mes de diciembre pasado con la magnífica intervención sobre «El virus bacteriano $\Phi 29$. De la biología molecular a la biotecnología» por la Excm. Sra. Académica de Ciencias Físicas, Exactas y Naturales y Académica de la Española, D^a Margarita Salas Falgueras, y en el mismo acto se la otorgó la Medalla de Honor de esta Corporación.

Son constructos de la Real Academia Nacional de Medicina dos hechos definidos: el Diccionario de Términos Médicos y el Museo de Medicina Infanta Margarita.

El DTM continúa su andadura con una expansión ascendente constatada desde la fecha de su publicación en septiembre el 2011. En el año 2015, *on-line* o en línea ha sido muy consultado, siendo curiosamente EE UU el segundo país en número de consultas, después lógicamente de España.

El Diccionario, en este curso académico y dada la trascendencia de la lengua española en el mundo, ha tomado un novísimo impulso, al acordar la RANM, la creación del DPTM.

Este planteamiento ya fue asumido en reunión plenaria el año anterior por las distintas Academias Nacionales de la ALANAM.

Pues bien, en octubre de este año 2015 se ha realizado, un Solemne acto de presentación de este gran proyecto, presidido por S.A.R. la Infanta D.^a Margarita, con la concurrencia de los Académicos representantes de las diversas Academias Nacionales de Medicina de los países hispanoparlantes, incluidos naturalmente los Académicos de esta Corporación y los patrocinadores del proyecto.

Este acto se celebró en el marco de las I Jornadas Académicas del DPTM que reunió a los representantes de los países latinoamericanos en unas sesiones de trabajo para coordinar la puesta en marcha del proyecto del DPTM, asumiendo la estructura de su nueva planta, el leuario a alcanzar en su primera edición en línea con 65.000 lemas, así como las diversas entradas e interconexiones operativas.

La clausura de estas Jornadas tuvieron lugar en el Paraninfo de la Universidad de Alcalá de Henares con la conferencia: «Unidad del español y lenguajes especiales: la medicina» dictada por el Académico de la RAE y Director del Instituto Cervantes Excmo. Sr. D. Víctor García de la Concha.

Destacar también la firma de un importante convenio con la Real Academia Española para colaborar conjuntamente en cuestiones terminológicas.

El otro hito académico, el MMIM, continuó su andadura en una época caracterizada por la crisis económica, y que presenta idéntica dificultad que haya reflejada por los diversos museos nacionales con anterior periodicidad establecida al de esta Academia.

Esta situación conduce a que el Museo de Medicina mantenga sus brasas iniciales y haya podido aumentar sus fondos con adquisición o aceptación de donación de más de 240 excepcionales piezas en este curso. Se continúe la catalogación, según la norma oficial de Museos nacionales de los fondos existentes, y se haya, por una parte desarro-

llado el I Foro de Museología Médica y por otra se haya mantenido la política de celebrar exposiciones temporales patrocinadas.

Así han tenido lugar las siguientes exposiciones:

El Fonendoscopio: dos siglos de historia, patrocinada por 3M.

150 años de Caricatura médica en España, patrocinada por ASISA.

La Medicina y el Quijote, patrocinada también por ASISA.

La Real Expedición filantrópica de la Viruela y Cajal y Madrid, patrocinada por la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Sobre este aspecto no podemos dejar de reflejar la ímproba labor desarrollada de su Director técnico, historiador de la Medicina y museólogo el Dr. D. Javier Sanz Serrulla.

Como patrocinador general además de los específicos en cada exposición, queremos resaltar a la Asociación de Amigos del MMIM, al cual invitamos a pertenecer a todos ustedes presentes y a los que nos están siguiendo por RANM TV en este momento.

A su vez este Museo que me honro en presidir ha publicado en línea mensualmente la gaceta del MMIM donde se da noticia sobre piezas del mismo, donaciones recibidas o novedades museísticas acontecidas o por desarrollar.

No podemos dejar de destacar, con sus más de 100.000 volúmenes la Biblioteca de la Academia, que ha recibido nuevos fondos, que ha sido requerida por 1800 investigadores y en cuya Biblioteca virtual se ha digitalizado este año 500 nuevos títulos y que ha recibido también on-line más de 6.000 visitas a los fondos de la misma.

También hemos de manifestar que se han recibido más de 16.000 visitas al Banco de Imágenes de la Medicina Española y que a su vez cada año aumenta su documentación gráfica.

La RANM desarrolla su actividad por la estructura de su funcionamiento. En el año 2015 se han celebrado 12 Sesiones por las cuatro Secciones de la Academia y 5 Reuniones de Comisiones. Además 8 Sesiones de Junta Directiva y 5 Asambleas de Junta de Gobierno.

Toda la actividad estructural se ha mantenido en este año académico gerenciado por D. Francisco Fernández, y específicamente diferenciadas la Unidad de Terminología médica, la de Biblioteca y Archivo, la de la Unidad técnica del Museo, la de Secretaría y Administración, la de la Fundación RANM y la de Conserjería a los que deseo dejar patente como Secretario General mi agradecimiento y felicitación por su encomiable trabajo.

En el ámbito de las publicaciones debemos de resaltar, incluidas las ya citadas publicaciones en línea (on-line), que se ha editado el Anuario de la Corporación, con los datos de estructura orgánica, además de los componentes de las Academias del Instituto de España y de las Academias de Medicina autonómicas de esta nación.

También los Anales de la RANM, en su tomo 131, con los cuadernos 1º y 2º con un total de 715 páginas, elaboradas por los Señores Académicos y donde se recoge la actividad de las Sesiones Científicas ordinarias. También se han publicados los discursos preceptivos del año académico.

Ha visto igualmente la luz el Boletín semestral de la Academia, coordinado por el Académico D. Eduardo Díaz-Rubio con el patrocinio de AMA.

Se ha editado el 6º volumen de la Serie Monografías de la RANM sobre Joaquín Decref Ruiz por el Académico D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez quien les habla.

Se ha publicado un número especial sobre 150 años de caricaturas médicas en España con motivo de la exposición temporal del MMIM con el patrocinio de ASISA, por el Presidente de Honor de esta Corporación D. Manuel Díaz-Rubio y por el Académico Correspondiente D. Javier Sanz Serrulla.

Es por tanto una Academia abierta a la sociedad, y transparente, ya que además de sus publicaciones, boletines y gacetas informativas produce y transmite todas sus intervenciones científicas ordinarias y extraordinarias por RANM TV y dispone de la Web RANM donde da a conocer todos los eventos a desarrollar y que se han efectuado. La Real Academia Nacional de Medicina surgió en 1734 antes de que estuvieran conformadas las Sociedades Científicas y uno de sus objetivos fundamentales era dar a conocer las novedades científicas, discutir las, avalarlas, así como informar o periciar actos o desarrollar informes médicos.

Estos hechos nunca han dejado de efectuarse por la RANM; así en el curso académico 2015 se han desarrollado y propiciado una enorme actividad científica de excelencia especializada en un ámbito holístico de la medicina que es el ámbito científico de las Academias.

Se han desarrollado un total de 37 conferencias en las Sesiones Científicas Ordinarias, que tenemos desde las siete de la tarde, todos los martes lectivos. De gran diversidad temática, actualidad, e interés científico y académico, hacen que sean una de las actividades más seguidas y más conocidas, ya que son Sesiones públicas, de aforo libre en este Salón de Actos y con retransmisión directa a través de la RANM-TV. Donde

además son seguidas no solo las dos intervenciones de los dos ponentes académicos de cada día, sino además las intervenciones y discusiones académicas posteriores a las ponencias efectuadas, así como el cierre por el Sr. Presidente de la Academia.

Se han desarrollado a parte de las Sesiones de los martes, principalmente los jueves, aunque también en otros días de la semana, las Sesiones Científicas Extraordinarias, que están coordinadas y dirigidas por un Académico de la Corporación, pero que en las mismas intervienen profesionales de reconocido prestigio en el campo que se dirimen en cada Sesión.

Estas han sido:

«Guías alimentarias, equilibrio nutricional y balance energético», por el Académico y Presidente de Honor Prof. Manuel Díaz-Rubio.

«El fonendoscopio. De Laënnec a la auscultación electrónica. Dos siglos de historia», organizado por el académico Prof. José Ramón Berazueta.

«Actualización en diabetes mellitus», con la coordinación del académico Prof. Manuel Serrano Ríos.

«Medicina regenerativa: el último paradigma», coordinado por el académico correspondiente Ilmo. Sr. D. Bernat Soria Escoms.

«Las aguas minerales naturales en los procesos renales», coordinado por el académico Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez.

«Astigmatismo: nuevos tiempos, nuevos estándares en salud visual», coordinado por el académico Prof. Julián García Sánchez.

«La medicina y el Quijote», en la que participaron los varios Sres. Académicos y fue coordinado por el académico Prof. Vicente Calatayud Maldonado.

«Ensayos clínicos en pediatría: aspectos científicos, éticos y legales», coordinada por los académicos Profesores D. Pedro Sánchez García y D. Enrique Casado de Frías.

«Gripe: un problema de continua actualidad», coordinada por el Académico Prof. Juan del Rey Calero y el académico correspondiente Dr. José Ramón de Juanes Pardo.

«Avances en nutrición comunitaria e inmunonutrición», coordinada por el académico Prof. Manuel Díaz-Rubio.

«Aportaciones de la cirugía plástica a la sociedad, el conocimiento y la medicina», coordinado por el Académico Correspondiente Dr. César Casado Pérez, con la asistencia de la Sra. Ministra de Fomento, Excm. Sra. D.^a Ana Pastor Julián.

«Día Mundial de la Diabetes. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus y la obesidad», coordinado por el académico Prof. Manuel Serrano Ríos y por el Prof. Fernando Escobar.

«Modelos conceptuales de nueva implementación en nutrición comunitaria», coordinado por el académico Prof. Manuel Díaz-Rubio.

«El Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C (PEAHC) en el Sistema Nacional de Salud. Resultados y retos», coordinado igualmente por el académico Prof. Manuel Díaz-Rubio y los Académicos Correspondiente D. Agustín Albillos y José Luis Calleja.

«La Expedición Filantrópica de la Vacuna de la Viruela: una experiencia de Medicina Humanitaria», coordinada por el académico Prof. Federico Mayor Zaragoza y el académico correspondiente Ángel Gil de Miguel.

Además se han desarrollado el Ciclo de conferencias sobre: «Importancia de la nutrición para la óptima salud de niños y personas mayores» coordinado por el Académico Prof. Manuel Serrano Ríos, con dos sesiones, la 1ª sobre «Nutrición en los niños y la 2ª Sesión sobre «Nutrición en los ancianos».

Ha tenido lugar un año más, la XII edición del Curso para Postgraduados «Fundamentos Moleculares de la Medicina», dirigido por el Académico Prof. Enrique Blázquez Fernández.

En abril se celebró el IV Curso de Actualización en Vacunas: «40 años de vacunación. Vacunación del adulto: una asignatura pendiente», coordinado por el Académico Correspondiente Prof. D. Ángel Gil de Miguel.

Y la XV Conferencia «Innovación Tecnológica en Terapia Intravenosa», dentro del Ciclo de conferencias «La aportación de la Tecnología Sanitaria» en colaboración con la Fundación Tecnología y Salud.

En 2015 se celebró la II Jornada Científica Imagen médica: usos actuales y papel futuro, que comenzó en 2014, y que este año llevó el título «El corazón en imágenes, diagnóstico y fisiología», coordinado por el Académico Prof. D. José Luis Carreras Delgado y el Académico electo Prof. D. Luis Martí Bonmatí.

Con motivo de los Días Mundiales auspiciados por el Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha celebrado Sesión Científica Conmemorativa con motivo del Día Mundial de la Visión, bajo la coordinación del Académico Prof. Julián García Sánchez y del Académico Correspondiente Dr. Miguel Ángel Zato Gómez de Liaño.

Se celebró como ya es habitual la Jornada Científica en colaboración con la Fundación ECO sobre «Calidad en el proceso asistencial del

paciente oncológico», constando entre sus coordinadores el Académico Prof. Eduardo Díaz-Rubio.

«La Sanidad Española en 2015» fue el tema de la conferencia impartida el pasado mes de junio el Ministro de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Excmo. Sr. D. Alfonso Alonso Aranegui.

Un año más, ha tenido especial relevancia la II Semana Cajal, celebrándose en octubre pasado y coordinada en esta ocasión por el académico Prof. Antonio Campos Muñoz:

- Además de la exposición antes mencionada, contó con la celebración de una Sesión Científica Académica, con la participación de los académicos Excmos. Sres. Prof. Francisco Alonso Fernández, Prof. Fernando Reinoso Suárez y Prof. José Manuel Ribera Casado.

- Asimismo una nueva edición del Acto de lectura continuada de la obra de D. Santiago Ramón y Cajal: «*Recuerdos de mi vida*», jornada especialmente dedicada a alumnos de bachillerato, Señores Académicos y personalidades de Instituciones así como de otras Academias.

- Una conferencia magistral del Prof. Rafael Yuste, responsable del proyecto BRAIN.

- Y finalmente el Simposio científico «Los contactos neuronales vistos por Cajal», organizado por el Dra. Carmen Cavada, Académica Correspondiente de esta Corporación.

Toda esta II Semana Cajal ha estado un año más patrocinada por la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.

Resaltar que ha tenido lugar la tercera Sesión Científica Extraordinaria conjunta de esta Real Academia Nacional de Medicina con las Reales Academias de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y la de Farmacia sobre «Envejecer sin demencia», celebrada en esta ocasión el pasado mes de noviembre en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y en la que intervinieron un académico por cada Corporación: los Profesores D. Jesús Ávila de Grado (RA de Ciencias), D. Enrique Blázquez Fernández (RAN Medicina) y D.^a M.^a Teresa Miras Portugal (RA de Farmacia).

Todo ello representa una actividad sin precedentes y de meritorio valor por su excelencia y diversidad, que va alcanzando un techo ya difícil de superar y cuya cuantía es significativa si confrontamos en sucesivos años académicos, y más aún si comparamos con la disminución que el presupuesto académico del Gobierno ha tenido que producir.

Sin duda esta actividad ha sido factible gracias a la generosa aportación de diversas entidades e instituciones a las que hemos de agradecer y

que por su gran número obvio su enumeración, al igual que el apoyo de la Fundación de la RANM.

A su vez la sede de la Corporación ha sido requerida para albergar un importante número de actos, concretamente 40 han sido los eventos externos de otros organismos públicos y privados que son una muestra más del prestigio, colaboración y atención con que nuestra institución sirve a la Sociedad.

Para finalizar, distinguido público del día de hoy, así como el que ha acudido a tantas actividades durante todo el año académico, al que ha visitado la Academia en las visitas programadas, guiadas y realizadas por el Académico Correspondiente Prof. D. José Manuel Pérez García; distinguidos premiados y familiares; dignas autoridades, Excmos. e Ilmos. Académicos y Académicos Correspondientes, esta es la sucinta memoria que presento. Excmo. Sr. Presidente de la Academia, como Secretario General de la Corporación doy fe. Muchas gracias.

2015 - SESIONES CIENTÍFICAS ORDINARIAS

«Entorno socio sanitario en la Educación», por el Prof. Juan DEL REY CALERO.

«Epidemia de Enterobacterias con carbapenemasas tipo «OXA48». Una epidemia silente y una «prueba de stress» para nuestros hospitales», por el Prof. Rafael HERRUZO CABRERA.

«Enfermedades regresivas y emergentes en la clínica pediátrica», por el Prof. Enrique CASADO DE FRÍAS.

Presentación del libro «Los síntomas que todos padecemos», por el Prof. Manuel DÍAZ-RUBIO GARCÍA.

«Las heridas en las guerras medievales», por el Prof. Carlos VARA THORBECK.

«Patología cardiológica inducida por los tratamientos anticancerígenos», por el Prof. José Ramón BERRAZUETA FERNÁNDEZ.

«Reimplantes de miembro superior: situación actual», por el Prof. César CASADO PÉREZ.

«El hipocampo, la corteza prefrontal medial y el sueño en la consolidación de la memoria declarativa», por el Prof. Fernando REINOSO SUÁREZ.

«El insomnio letal familiar en el País Vasco. El primer “cluster” mundial de la mutación D178N/129N en el gen PRNP», por el Prof. Juan José ZARRANZ IMIRIZALDU.

«Consideraciones en torno al tiempo psicológico, tiempo de la conciencia, tiempo subjetivo», por el Prof. Francisco GONZÁLEZ DE POSADA.

«Los microbios en la medicina hispano andalusí (siglos VIII-XV)», por el Prof. Manuel CASAL ROMÁN.

«Construcción artesanal de bioprótesis cardiacas», por el Prof. Gabriel TÉLLEZ DE PERALTA.

«Papel de las unidades de mama en la medicina actual», por el Prof. Antonio SIERRA GARCÍA.

«La misteriosa enfermedad de Ébola. Un enigma ecológico», por el Prof. Guillermo SUÁREZ FERNÁNDEZ.

«Grupos prioritarios de vacunación frente a Herpes zoster», por el Prof. Ángel GIL DE MIGUEL.

«Avances en el conocimiento de la microbiota vaginal», por el Prof. Gonzalo PIÉDROLA ANGULO.

«Virus emergentes y globalización», por la Prof.^a M.^a del Carmen MAROTO VELA.

«De la investigación básica al ensayo clínico», por el Prof. Pedro SÁNCHEZ GARCÍA.

«Las células madre de la pulpa dental. Potencialidad y aplicaciones terapéuticas», por el Prof. Antonio CAMPOS MUÑOZ.

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

«La microcirugía en la cura del varicocele idiopático. En el varicocele recurrente, derivación venosa espermática-epigástrica. Nueva técnica», por el Prof. José María GIL-VERNET VILA.

«Ley general de derechos de las personas con discapacidad y de su inclusión social. Utopía y realidad», por la Prof.^a María CASTELLANO ARROYO.

«En la época de los derechos, también los del médico», por el Prof. Enrique VILLANUEVA CAÑADAS.

«La nueva inmunoterapia del cáncer: los inhibidores de la sinapsis inmunológica», por el Prof. Eduardo DÍAZ-RUBIO GARCÍA.

«Terapia hormonal en la menopausia, proscrita o indicada», por el Prof. Pluvio CORONADO MARTÍN.

«Hidratación y nutrición del anciano en situaciones de terminalidad», por el Prof. José Manuel RIBERA CASADO.

«Admisión del anciano en la UCI ¿Debe estar limitada?», por el Prof. Andrés Esteban DE LA TORRE.

«Particularidades del tratamiento quirúrgico de las enfermedades congénitas de la vía biliar intra y extrahepática», por el Prof. Enrique MORENO GONZÁLEZ.

«Evolución del tratamiento reconstructivo en oncología de cabeza y cuello: segunda mitad del siglo XX, siglo XXI», por el Prof. Carlos NAVARRRO VILA.

«Reducción con melatonina de las lesiones cerebrales en el ictus experimental», por el Prof. Jesús A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ.

«Morfogénesis de la musculatura extrínseca ocular», por el Prof. Juan JIMÉNEZ COLLADO.

«La Diabetes mellitus tipo2 como factor de riesgo de disfunción cerebral: Del Déficit cognitivo a la Enfermedad de Alzheimer», por el Prof. MANUEL SERRANO RÍOS.

«La vida intelectual de José Botella Llusíá», por D. Marino GÓMEZ SANTOS.

«Los ojos en la pintura de Pablo Picasso», por el Prof. Julián GARCÍA SÁNCHEZ.

«Medicina, pintura y cosmos», por el Prof. Rafael MARTÍNEZ SIERRA.

Fdo.: Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
Académico Secretario General

ENTREGA DE PREMIOS

ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2015

Premio de la Academia

Nombramiento con Título de Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina y Medalla de Oro del Cuerpo Académico

«REORGANIZACIÓN DE CIRCUITOS CORTICALES CEREBRALES EN EL RECONOCIMIENTO ESPECIAL MEDIANTE ESTIMULACIÓN TÁCTIL PASIVA» presentado por D. Tomás Ortiz Alonso.

Premio de investigación libre «Conde de Cartagena»

«MEDICINA Y AVENTURA. EXPERIENCIA DE 15 AÑOS COMO MIEMBRO DEL EQUIPO MÉDICO DE LA EXPEDICIÓN RUTA QUETZAL» presentado por D. Alfonso Camacho Aroca.

Premio de investigación «Doctor Cardeñosa»

«AMILOIDOSIS CARDIACA SENIL COMO CAUSA DE INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EJECCIÓN CONSERVADA» presentado por D.^a Esther González López.

Premio de investigación «Fundación Benavides»

«VITRECTOMÍA CON INYECCIÓN DE rtPA Y RANIBIZUMAB SUBRETINIANOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS HEMORRAGIAS MACULARES SECUNDARIAS A DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD» presentado por D. Julio José González López.

Recoge el premio en su nombre, D. Julio González Moraleja.

Premio de Investigación «Doctor Rafael Abad y Carmen Abad Frisa»

«RADIO-QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO: VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA MOLECULAR COMBINADA (CO-RESPUESTA) EN LA EXPRESIÓN DE BIOMARCADORES Y LA ACTIVIDAD METABÓLICA ESTUDIADA CON TECNOLOGÍA CON ^{18}F -FDG PET/CT» presentado por D. Claudio Solé

Recoge el premio en su nombre, El Dr. Felipe Calvo Manuel.

Premio de investigación «Doctor Matilla»

«INMUNOPATOGENIA DE LA NEUMONÍA VÍRICA GRAVE EN LA TEMPORADA POSTPANDEMICIA 2010-2011» Presentado por D.^a Mar Justel Álvarez.

Premio Nacional Real Academia Nacional de Medicina «Fundación San Nicolás» de licenciado en medicina 2015

D.^a Irene Marco Clement, de la Universidad Complutense de Madrid.

Premio Nacional Real Academia Nacional de Medicina «Fundación San Nicolás» de Doctorado en Ciencias Médicas Básicas 2015

«PAPEL FISIOPATOLÓGICO DEL FACTOR DE RESPUESTA A HIPOXIA HIF2 ALPHA MEDIANTE EL CONTROL DEL TRANSPORTADOR DE AMINOÁCIDOS SLC7A5 Y EL REGULADOR DE SÍNTESIS PROTEICA Mtorc1» presentado por D.^a Ainara Elorza Peregrino, de la Universidad Autónoma de Madrid.

Premio Nacional Real Academia Nacional de Medicina «Fundación San Nicolás» de Doctorado en Ciencias Clínicas Médicas 2015

«ESTUDIO CLÍNICO Y DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA Y OTRAS DEMENCIAS DE INICIO FOCAL» presentado por D. Jordi Matías-Guiu Antem, de la Universidad Complutense de Madrid.

Premio Nacional Real Academia Nacional de Medicina «Fundación San Nicolás» de Doctorado en Ciencias Clínicas Quirúrgicas 2015

EX –AEQUO a las tesis doctorales:

«CIRUGÍA GUIADA POR ESTIMULACIÓN INTRAOPERATORIA: ESTUDIO DE CORRELACIÓN ANATOMO-FUNCIONAL, IMPACTO EN EL GRADO DE RESECCIÓN Y DÉFICIT POSTOPERATORIO». Presentado por D. Santiago Gil-Robles Mathieu de Vienne, de la Universidad Autónoma de Madrid.

«SÍNDROME DE SMALL FOR FLOW EN UN MODELO PORCINO DE HEPATECTOMÍA EXTENDIDA: DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS PRECOCES Y EVALUACIÓN DEL PRECONDICIONAMIENTO REGENERATIVO CON EMBOLIZACIÓN PORTAL COMO ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN» Presentado por D. José Manuel Asencio Pascual, de la Universidad Complutense de Madrid.

Premio «José García Sicilia» de la información y la comunicación de la salud

D. Javier Tovar García, Director de EFE Salud

Premio «Obieta» a la trayectoria profesional

D. Alberto Galindo Izquierdo, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología.

DISCURSO INAUGURAL

OROFARINGE: SEXO, PAPILOMA VIRUS, CÁNCER

Prof. MIGUEL LUCAS TOMÁS



Resumen del discurso del Prof. Miguel Lucas Tomás en la inauguración del curso 2016.

RESUMEN¹

Varios temas en patología oral y maxilofacial que, sin duda, son de interés general. De entre ellos, hemos concluido comentar para ustedes, los más avanzados datos del entorno del carcinoma orofaríngeo de células espinosas; tumor que quince años atrás, conocíamos como epitelio-ma espinocelular, carcinoma epidermoide, carcinoma de globos córneos, etc., etc.

¹ Esto es un resumen del discurso completo leído el 12 de enero de 2016 en el acto de inauguración del Curso Académico 2016.

- 1) La razón es que la incidencia y prevalencia de este tumor está aumentado en los últimos tiempos de tal manera, que hay investigadores que hablan de él como de «cierto *tipo de epidemia*».
- 2) La American Association of Cancer (ASCO) en su reunión de Michigan (USA), Mayo de 2015, ha propuesto como *topics*:
 - a) La *disección terapéutica del cuello en el cáncer de cabeza y cuello*.
 - b) La *disección cervical selectiva* (FIN) para controlar las adenopatías tumorales cervicales de este novedoso cáncer.
- 3) En el cáncer de células espinosas de cabeza y cuello, nos interesa destacar, sin duda, factores ligados al virus del Papiloma Humano (VPH).
- 4) Hábitos sexuales, cambiantes en los últimos años, sobre todo tras su aparición en personas mucho más jóvenes de lo habitual hasta hace pocos años.

Desde que *Rautava* y *Syrjänen*¹ sugirieran hace treinta años en Finlandia, la posible relación entre el virus del papiloma humano (HPV) y otros cánceres orales, se diagnostican más de 500.000 casos anuales,^{1,2} con un número de muertes de 355.000 al año.³ A su vez, este cáncer ocupa el sexto lugar de prevalencia mundial.^{4,5}

Entre todos estos tumores, los que más están aumentando son los localizados en lengua y amígdala,¹¹⁻¹³ en jóvenes entre 20 y 44 años,^{14,15} y sin hábitos de tabaco o alcohol.

Ca. Orofaringeo

Aumentando

Varón joven

20 – 40 años

No tabaco

No alcohol

A día de hoy, la infección por VPH es el factor de riesgo más importante en los cánceres de cabeza y cuello en países occidentales,¹⁷⁻²² y se estima que superará a los cánceres de cuello de útero en el año 2020.²³ Asimismo se estima que para el año 2030, la mitad de los tumores de cabeza y cuello estarán relacionados con la infección por el VPH.

Entre estos últimos están los carcinomas de células escamosas orofaríngeas que han aumentado su incidencia en los últimos veinte años, del 20% al 70% tanto en EE.UU. como en Europa.^{15,19,25-27}

Este aumento se da principalmente en jóvenes. De hecho, estos pacientes son entre cuatro y quince años más jóvenes que los enfermos no infectados por este virus.^{15,19,28-32} Hoy se sabe que el pico de prevalencia se da durante la actividad sexual temprana (adolescencia y jóvenes).

Ca. Células Escamosas

Hábitos de riesgo

Infectado VPH-16

Varón joven

Grafica II-2

Se ha comprobado que el tabaco y el alcohol se relacionan con el 42% de las muertes por cáncer orofaríngeo en los países de renta baja y el 80% en los de renta alta.^{7,29,43} De hecho, las cifras del cáncer oral están aumentando en algunos países del este y del norte de Europa donde no hay restricciones para el tabaco: Chequia, Eslovaquia, Dinamarca, Estonia y Finlandia.⁴⁴

El aumento de la incidencia de CCE orofaríngeo hace que se empiece a considerar una «*cuasi epidemia*» y pronto será el cáncer más frecuente en EE.UU.¹²

Hoy en día están completamente secuenciados más de 120 tipos de virus VPH, pero sólo dieciséis tipos se han podido relacionar con lesiones orales.²⁸ El más frecuente en estas neoplasias, alrededor de un 90%, es el relacionado con el HPV16. Las cifras de infección por VPH16 han pasado del 23% en los años setenta, al 68% en el año 2000.⁵²⁻⁵⁶

Existe un amplio abanico de datos sobre la infección por VPH en la orofaríngea: tipos *alfa*, *beta* y *gamma*. También está descrito muy bien los métodos de detección del *beta*, *gamma*, *mu* y *nu* así como los métodos diagnósticos para la detección de los genotipos más prevalentes que los *alfa* en la cavidad oral.

Los marcadores serológicos y moleculares de la infección por VPH se han asociado definitivamente con aumento del riesgo de cáncer orofaríngeo.⁵⁸

Sin embargo el mecanismo exacto de la carcinogénesis del VPH en orofaríngea está por definir. Nadie duda que debe ser parecida a la del carcinoma de cérvix uterino en el que sabemos que, tras la exposición al

VPH, se produce la integración del DNA viral en la célula huésped y se activan los oncogenes.^{49,54}

El ADN viral se introduce en la célula huésped, produciéndose entonces la síntesis de proteínas virales. Estas inducen el crecimiento celular incontrolado especialmente de los queratinocitos. La *E6* que inactiva la proteína supresora *p53* y la *E7* inactiva la *pRb* se hace descontrolada la división celular.^{50,59-62}

La malignización se asocia lógicamente a la actividad de estas proteínas que estimulan la proliferación celular y, a su vez, inhiben la apoptosis en las células infectadas.^{1,34,63}

Según su virulencia los consideramos de *bajo riesgo* (tipos 6, 11, 13, 32) o de *alto riesgo* (16 y 18).⁷¹⁻⁷² El VPH16 es el de mayor prevalencia en los cánceres de la cavidad oral.

Estudios recientes confirman la especificidad del VPH hacia el núcleo de las células tumorales⁶ así como:

- a) la alta integración del ADN del VPH
- b) el gran número de copias virales del VPH
- c) el alto nivel en estos de la expresión de los oncogenes (*E6* y *E7*).⁷³⁻⁷⁵

A su vez, se han identificado como importantes factores de riesgo ciertos comportamientos sexuales como el sexo oro-genital y oro-anal,⁷⁷ así como el número elevado de parejas sexuales.^{17,22,78} Hay que recordar que hay pacientes con más de diez compañeros de sexo oral.^{12,79,80}

Una posible explicación podría ser que el contagio sexual por VPH de hombre con hombre, *felación*, es menor que el contagio en el sexo oral con mujer, *cunninlingus*.^{17,83,85} Esto se puede deber a que la zona genital femenina tiene una mayor carga viral que la masculina.⁸⁶⁻⁹⁰

Sabemos que en las últimas décadas ha habido una bajada muy evidente en la edad de inicio de las relaciones sexuales y consecuentemente un aumento del número de las parejas sexuales; esto conlleva un aumento de exposición al VPH, ya que como ya hemos dicho más arriba, el riesgo de la infección orofaríngea aumenta con el número de compañeros sexuales orales.^{16,81}

Hay datos que indican que el contacto orogenital es frecuentemente practicado entre adolescentes, y que estos no lo consideran comportamiento de riesgo.⁵⁶

Aunque se transmite primariamente por contacto sexual (oral, genital y/o anal),^{55,93,94} no hay que olvidar que también se puede transmitir por sangre, a nivel perinatal,²⁰ e incluso, por contacto piel con piel⁵² y saliva.¹⁶

La clínica de los cánceres orofaríngeos positivos al VPH es distinta a la de los VPH-negativos. Los VPH-positivos se presentan como tumor de pequeño tamaño con afectación ganglionar. Los VPH-negativos por su parte se caracterizan por una alta indiferenciación celular.^{3,45,103}

Esta mayor supervivencia se atribuye, en parte, a la buena respuesta del tumor a la quimio-radioterapia, quimioterapia inducida,¹⁰²⁻¹⁰⁴ y posiblemente por buena respuesta inmune a los antígenos del VPH.⁹

Se pueden aceptar dos grupos pronósticos.¹⁰⁵ I.- *tipo queratinizante*, TP53 mutado y p53 positivo, VPH16 negativo, edad avanzada, alcohol-tabaco, comportamiento agresivo del tumor. Y II.- *tipo no queratinizante*, p53 negativo, VPH16 positivo, no alcohol-tabaco, edad 20-40 años, mejor pronóstico.

Grupos Pronóstico

TIPO QUERATINIZANTE	TIPO NO QUERATINIZANTE
<ul style="list-style-type: none"> •TP53 mutado •p53 positivo •VPH16 negativo •edad avanzada •alcohol-tabaco •comportamiento agresivo 	<ul style="list-style-type: none"> •p53 negativo •p16-positivo •VPH16 positivo •jóvenes •no alcohol-tabaco •buen pronóstico

Grafico VII-2.

La *biopsia líquida* ha surgido como una nueva arma para tipificar los biomarcadores de un tumor analizando su ADN circulante. Rapidez y biotipología que permite tener analizado el protocolo específico para trabajar contra los tumores de forma totalmente personalizada.

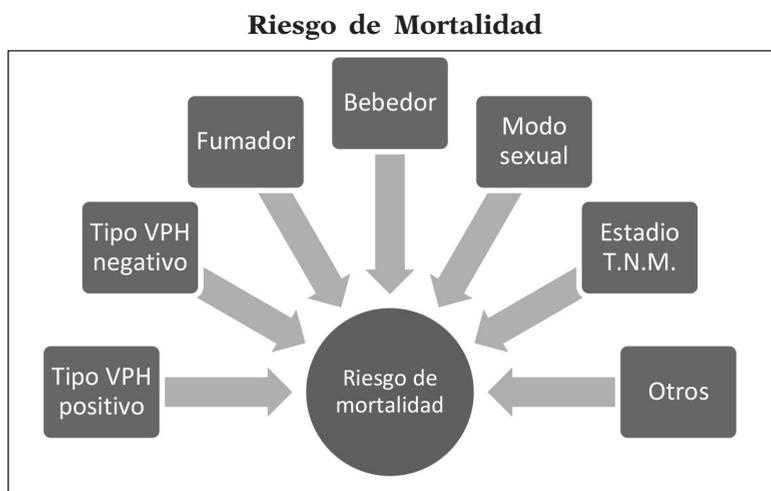
Tumor segundo – primario. Una circunstancia singular que sucede en la mucosa oral y faríngea en algunos pacientes tratados previamente con radioterapia o quimioterapia se denomina síndrome de la mucosa secuestrada o síndrome de cancerización mucosa.

Se trata de un tumor nuevo de naturaleza epitelial y morfológicamente igual al tumor primero tratado con quimioterapia.

La presencia de segundos primarios obliga siempre a hacer la revisión del enfermo del cáncer orofaríngeo en este sentido, no solamente clínica, sino con técnicas de imagen.

Existen hoy una serie de técnicas mínimamente invasivas de última generación como son la *microcirugía por láser transoral (TLM)* o la *cirugía robótica transoral (TORS)* que deben ser sin duda consideradas.²⁴

Actualmente la *cirugía transoral primaria* se propone como técnica novedosa así como la *cirugía robótica transoral (TORS)* y *microcirugía transoral por láser*.



Gráfica VIII-3.

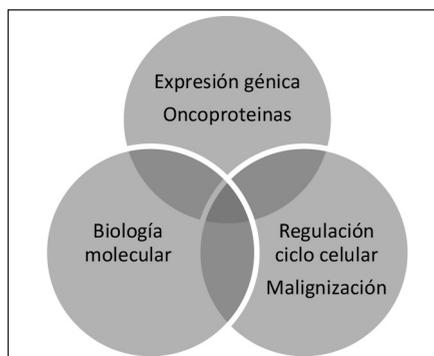
Estas metástasis suelen aparecer a partir del segundo año en los pacientes VPHpositivos, mientras que en los negativos aparecen antes de los dos años, afectando a múltiples órganos.^{102,112,114,115}

Existen dos tipos de vacunas para prevenir la infección del virus del papiloma humano. Son las vacunas contra el VPH16 y VPH18.

La vacuna se utiliza en USA como prevención de la neoplasia intraepitelial de cérvix y vulva, y también, en verrugas y cáncer anal en hombres y mujeres en Europa.

En países también desarrollados han disminuido los casos de cánceres cervicales-uterinos gracias a los *programas de «screening»*. Pero no sucede lo mismo con el cáncer orofaríngeo asociado al VPH ya que no existen estos programas de screening.¹⁹

Investigación Actual VPH

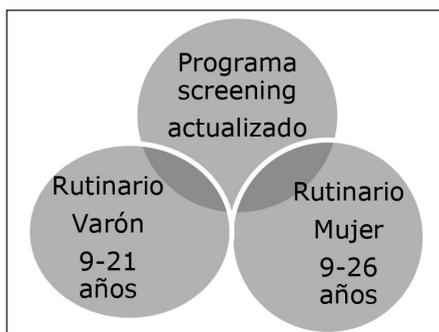


Gráfica IX-1.

En las vacunas contra el HPV de acción oral no se aportan datos que evalúen su eficacia en la prevención del cáncer oral. Pero la alta eficiencia de estas vacunas como prevención en zonas como ano, cérvix, pene, vagina, vulva, etc, nos hacen desear que tengan la misma eficacia en la prevención en el cáncer oral.

Recomendaciones actuales de prevención de USA-CDC, son: vacunación rutinaria de los varones entre 9-21 años y de las mujeres de 9 a 26 años.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Protocolo Vacunal EE.UU año 2015



Gráfica IX-2.

**HOMENAJE POR ANTIGÜEDAD ACADÉMICA AL
PROF. D. JUAN DEL REY CALERO**



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. Juan del Rey Calero, que recibe de manos del Excmo. Sr. Presidente, Prof. D. Joaquín Poch Broto, la placa conmemorativa.

I SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 19 DE ENERO DE 2016

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

**SÍNDROME COMPARTIMENTAL ABDOMINAL.
ASPECTOS QUIRÚRGICOS**

***ABDOMINAL COMPARTMENT SYNDROME.
SURGICAL ASPECTS***

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

Académico de Número

Resumen

Después de una breve reseña histórica se describe el síndrome compartimental abdominal (SCA), más frecuentemente diagnosticado en nuestros días y gravado con una morbimortalidad nada despreciable, como la consecuencia final del aumento de la presión intraabdominal (PIA) hasta un nivel que compromete la función y la viabilidad de los órganos contenidos en esta cavidad y en otras. En la última década, mediante diversas reuniones de consenso, se han hecho notables progresos en la definición y conceptualización de hipertensión intraabdominal (HIA) y SCA como se expone. Se revisan someramente las causas de HIA, su fisiopatología y los métodos de medida de la HIA, así como el tratamiento médico. Se enfatizan los procedimientos de tratamiento quirúrgico, describiendo sus indicaciones y las técnicas disponibles.

Abstract

After a brief historical review, abdominal compartment syndrome (ACS) is described. Frequently diagnosed today and with significant morbidity and mortality, it is the final result of increased intraabdominal pressure (IAP) to a

level that compromises the function and the viability of the organs contained in this cavity and others. In the last decade, through various consensus meetings, remarkable progress has been achieved in the definition and conceptualization of intra-abdominal hypertension (IAH) and ACS. IAH causes, pathophysiology and methods of measurement of the IAH and medical treatment are briefly reviewed. Surgical treatment procedures are emphasized, describing both indications and techniques available.

INTRODUCCIÓN

En la segunda mitad del siglo XIX se fija la atención en las alteraciones fisiológicas derivadas del aumento de presión intraabdominal (**PIA**) que pueden poner en peligro la vida de los pacientes por la disfunción o fracaso de algunos de sus órganos¹. Sin embargo no es hasta 1984 cuando se describe el primer grupo de pacientes en los que se mide la presión intravesical como exponente de la PIA, se introduce en la clínica el concepto de síndrome compartimental abdominal (**SCA**) y se recomienda la descompresión quirúrgica para tratarlo².

En los años siguientes, sobre todo gracias al estudio de pacientes críticos en las UCI se progresa paulatinamente en el diagnóstico de pacientes con hipertensión intraabdominal (**HIA**), en la evolución de su proceso y en el tratamiento, médico, quirúrgico o mixto, en el momento adecuado, antes de que se establezca un síndrome de disfunción multiorgánica (**SDMO**) y de fracaso multiorgánico (**SFMO**).

En el año 2004, se funda la WSACS (*World Society of the Abdominal Compartment Syndrome*, hoy llamada WSACS- *Abdominal Compartment Society*), entidad internacional multidisciplinaria de cirujanos, traumatólogos e intensivistas europeos, norteamericanos, australianos, neozelandeses y de algunos países vecinos del sudeste asiático, dedicada al estudio de las implicaciones holísticas de PIA, la HIA y el SCA³. Gracias a sus estudios y aportaciones se ha conseguido disminuir la incidencia de SCA en estadios finales al controlar la HIA. Desde entonces ha habido un crecimiento exponencial en la investigación sobre estos temas. Así, tras la Conferencia Internacional de expertos, celebrada en el segundo congreso internacional de SCA en Noosa (Queensland, Australia) en diciembre de 2004, se consensuó un importante número de definiciones que fueron publicados en 2006⁴, y una guía de práctica clínica en 2007⁵. Las recomendaciones para los temas de investigación en este campo, se acordaron en la conferencia de consenso del tercer congreso internacio-

nal y se publicaron en 2009⁶. Numerosas publicaciones sobre cirugía de control de daños y la guía de GRADE⁷ (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*, sistema para identificar y clasificar las pruebas disponibles en orden a proponer sugerencias y recomendaciones) también han sido muy útiles para el estudio de la HIA/SCA.

Más recientemente se ha publicado una puesta al día consensuada de definiciones y de práctica clínica en HIA y SCA, con el aval de la WSACS, confirmando las definiciones previas, añadiendo otras y aportando sugerencias y recomendaciones varias⁸. Así es posible unificar criterios para contrastar los resultados de diferentes estudios.

RESEÑA HISTÓRICA

Aunque los efectos de la HIA se conocen desde hace 150 años, sus efectos han sido redescubiertos en las dos últimas décadas, en las que se ha investigado en profundidad para reconocer su presencia y tratarla adecuadamente, previniendo así el desarrollo de un SCA.

La historia del SCA se desarrolla en varias etapas⁹. En la primera trata de identificarse la importancia y repercusiones del aumento de la PIA y de comprender lo que es un síndrome compartimental, cuyos síntomas fueron descritos por Volkmann¹⁰ como expresión del aumento de la presión en un espacio osteoaponeurótico cerrado, lo que origina una disminución de perfusión sanguínea a los músculos contenidos en dicho espacio. La segunda etapa discurre con la realización de estudios experimentales para medir la PIA, con dispositivos y técnicas diversas, sobre todo utilizando órganos cuya luz pueda alcanzarse a través de orificios naturales. En una tercera etapa progresa el estudio de las laparostomías con cierre temporal del abdomen como procedimiento terapéutico.

A partir de los años 1980 los médicos identifican el SCA y estudian los procedimientos más adecuados para su tratamiento y a partir de los años 1990, el interés por esta entidad aumenta¹¹ de tal forma que el número de publicaciones se ha incrementado exponencialmente¹². La fundación de la WSACS³ en 2004 ha contribuido de forma extraordinaria al progreso en el conocimiento de la PIA, la HIA y el SCA.

Los hitos históricos más sobresalientes son los que describimos a continuación.

Étienne-Jules Marey (1830-1904), fisiólogo francés que diseñó varios instrumentos de medida (como el esfigmógrafo) y cultivó la fotografía

de objetos en movimiento acuñando el término de cronofotografía, ya en 1863, observó la relación entre PIA y la función respiratoria en su libro sobre circulación de la sangre¹³. Paul Burt (1833-1886), discípulo de Claude Bernard, en 1870, confirma esta relación y establece que la PIA aumenta con la inspiración al descender el diafragma y disminuye con la espiración al ascender este músculo, basándose en la medida de la presión torácica y abdominal introduciendo tubos en la tráquea y en el recto¹⁴.

La valoración de la PIA fue intentada por Schatz en 1872 conectando un tubo intraútero con balón a un manómetro, por Wendt en 1876, quien describió una disminución del flujo urinario en HIA, con la medida de la presión intrarrectal (que ya había intentado y en 1875 por Oderbrecht mediante una sonda vesical¹⁵. En 1890, Heinritius comprobó que una PIA elevada producía la muerte de gatos y perros por insuficiencia respiratoria¹⁶.

En 1911, Haven Emerson, fundador de la investigación clínica y experimental de la PIA en el siglo XX, fue el primero en aclarar muchos conceptos sobre el tema. Así demostró en perros, gatos y conejos que la contracción del diafragma la aumenta, mientras la anestesia y la parálisis de este músculo la disminuye. Demostró que la PIA es igual en cualquier punto que se mida y también aclaró que la insuficiencia cardíaca es la consecuencia de la distensión abdominal por gases o líquidos, lo que aumenta la resistencia en el área esplácnica¹⁵.

Coombs en 1922 demostró que el aumento de la PIA por hemorragia intraabdominal es, junto con la disminución del volumen circulante, responsable del compromiso hemodinámico¹⁶.

En 1923, Thorington y Schmidt: comunican el efecto nocivo del aumento PIA sobre la función renal, de modo que presiones superiores a 15 mmHg ocasionan oliguria y por encima de 30 mmHg se produce anuria¹⁷.

En 1931, Overholt midió la PIA mediante un catéter fenestrado intraperitoneal conectado a un transductor y concluyó que está gobernada por el contenido abdominal (presión hidrostática de las vísceras) y por la «flexibilidad» de la pared, siendo independiente de la atmosférica¹⁸.

En 1940, Ogilvie recomendó dejar abierta la laparotomía en las heridas de guerra, suturando un tejido de algodón a los bordes de piel para cubrir las vísceras¹⁹ y en 1948, Gross describe la importancia de evitar la tensión excesiva en el cierre de la pared abdominal, describiendo un nuevo método para el tratamiento del onfalocele²⁰. Y en 1951, Baggot insiste

en evitar el cierre bajo tensión y dejar el abdomen abierto, pues este hecho puede ocasionar la muerte del paciente por insuficiencia espiratoria, interpretando erróneamente que su causa era el atrapamiento de aire, a lo que denominó «neumoperitoneo agudo a tensión»²¹.

En 1947, Bradley y Bradley demuestran la disminución del flujo glomerular cuando aumenta la PIA, que atribuyen a la compresión extrínseca del riñón²². También son los primeros en sugerir la similitud del abdomen con un compartimento abdominal cerrado con líquido no compresible²³, sometido a la ley de Pascal²⁴.

Söderberg y Westin, en 1970, comprobaron durante la laparoscopia en humanos la estrecha relación entre la presión intravesical y la PIA²⁵.

Kron en 1984 observó que la elevación de la PIA por encima de 30 mmHg produce oliguria y que la descompresión abdominal restablece la diuresis. Sin embargo, si no se reexplora el abdomen se produce fracaso renal y la muerte del paciente, razón por la que recomienda dejar el abdomen abierto cuando la PIA es superior a 25 mmHg. También midió la PIA a través de una sonda vesical transuretral, constatando que es un procedimiento simple, fiable y reproducible de medida².

En 1989 Fietsam, introdujo en la literatura la denominación de SCA²⁶, que había sido acuñado pero no publicado por Kron, para referirse a este cuadro clínico.

La En 1978, Diamant describió los cambios circulatorios producidos por la HIA debida al neumoperitoneo en la laparoscopia. La práctica de esta a finales de los 1980 y principio de los 1990, ha sido fuente de gran interés para el estudio del SCA^{27,28,29,30}. El creciente interés por el SCA ha dado origen a la fundación de la WSACS³.

DEFINICIONES Y CONCEPTOS GENERALES

El abdomen puede ser considerado como un compartimento cerrado con un componente rígido (arcadas costales, columna vertebral y pelvis) y otro flexible (pared abdominal y diafragma), dotado de una cierta distensibilidad o compliancia. Ambos componentes, rígido y flexible, constituyen el continente de la cavidad abdominal (cuya expansión puede estar limitada (escaras, edema, etc.), el cual encierra un contenido. Este está formado por órganos sólidos y vísceras huecas (vacías o llenas de líquido, gas o heces), y en condiciones patológicas por líquido (trasudado, ascitis, sangre), gas, sangre o una masa ocupante de espacio (tumor, útero grávi-

do). La PIA, que es la presión estable en el interior de la cavidad abdominal, que aumenta con la inspiración y disminuye con la espiración, viene determinada por la elasticidad de la pared abdominal y por el volumen del contenido y se eleva cuándo disminuye la distensibilidad, aumenta el contenido o ambas cosas⁴. Puesto que el contenido abdominal puede ser considerado como un líquido relativamente no compresible encerrado en un compartimento estanco, está sometido a la ley de Pascal, de modo que la PIA es igual en cualquier punto en que se mida^{24,28}.

El espacio retroperitoneal es un espacio anatómico comprendido entre el peritoneo parietal posterior y la pared posterior de la cavidad abdominal. Contiene estructuras (aorta, vena cava inferior, riñones, uréteres) que pueden modificar su volumen (tumores) y en dicho espacio pueden acumularse colecciones, circunstancias ambas que pueden influir en la PIA.

Puesto que las definiciones de HIA y SCA son, a veces, confusas y discordantes en diversos estudios los resultados obtenidos no eran comparables^{29,31,32,33}. Por esta razón, en el segundo congreso de la WSACS en 2004⁴ y en la actualización de 2013⁸, se elaboraron una serie de definiciones, las que nosotros seguimos, que han permitido unificar criterios y constituyen la base para las publicaciones actuales^{4,8}.

- **Presión intraabdominal (PIA)**. Es la presión estable o constante en el interior de la cavidad abdominal. Aumenta con la inspiración por la contracción del diafragma y disminuye con la espiración al relajarse el diafragma. En condiciones basales y sin patología, la PIA oscila entre 0 mmHg y presiones subatmosféricas³⁴, si bien en pacientes adultos críticamente enfermos es aproximadamente de 5-7 mmHg. La PIA no se considera no patológica por debajo de 12 mmHg. La posición en decúbito supino con elevación de la cabeza más de 30 grados, así como la posición en decúbito prono elevan la PIA³⁵

La medida de la PIA, debe hacerse en unas determinadas condiciones como después veremos.

- **Hipertensión intraabdominal (IHA)**. Se define como tal a valores mantenidos o elevaciones patológicas repetidas de la PIA igual o superior a 12 mmHg en tres medidas espaciadas entre 4-6 horas, con PPA (véase más adelante) superior a 60 mmHg, en dos medidas espaciadas entre una y seis horas. La HIA se clasifica, según el valor de la PIA, en cuatro grados: grado I, PIA de 12-15 mmHg; grado II, PIA de 16-20 mmHg; grado III, PIA

de 21-25 mmHg; y grado IV, con PIA mayor de 25 mmHg, que ha venido a sustituir a la clasificación de Burch en centímetros de agua y también con cuatro grados (I, 10-15; II, 15-25; III-25-35; IV, >35 cmH₂O)³⁶.

De acuerdo con su duración, la HIA se clasifica en cuatro grupos³⁷: 1) Hiperaguda: se desarrolla en segundos o minutos y es la consecuencia de hechos fisiológicos (reír, estornudar, toser, defecar, esfuerzos, etc.). 2) Aguda: ocurre en horas y se ve principalmente en pacientes quirúrgicos (hemorragia intraabdominal, traumatismo). 3) Subaguda: tiene lugar durante días y es la forma más frecuentemente encontrada en pacientes médicos. 4) Crónica se desarrolla en meses (embarazo) o años (obesidad mórbida, tumor intraabdominal, diálisis peritoneal, ascitis)

- **Síndrome compartimental abdominal (SCA)**. Se define como una HIA mantenida superior a 20 mmHg (con o sin una presión de perfusión abdominal menor de 60 mmHg), registradas entre una y seis horas, asociada a la disfunción o fracaso de un órgano que no existía. La presión de **presión de perfusión abdominal (PPA)**, propuesto como un seguro predictor de la perfusión visceral, buen predictor de supervivencia y punto de referencia para la reanimación, es un buen parámetro para valorar la PIA^{38,39} que se obtiene restando la PIA de la presión arterial media (PAM), es decir: **PPA=PAM-PIA**

La PPA debe mantenerse por encima de 60 mmHg y es un parámetro más útil que el pH arterial, el déficit de bases, el lactato arterial y la diuresis horaria.

- **Gradiente de filtración renal (GF)**. Es la fuerza mecánica a través del glomérulo y es igual a la diferencia entre la presión de filtración glomerular (PFG) y la presión tubular proximal (PTP): **GF=PFG-PTP**. La PFG se calcula como la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la PIA: **PFG=PAM-PIA**. Cuando hay HIA la PTP puede considerarse igual a la PIA: **PTP=PIA**. Al sustituir en la fórmula $GF=PFG-PTH$ la PFG y PTP por sus equivalentes se obtiene la siguiente ecuación **GF=PFG-PTP = (PAM-PIA)-PIA=PAM - 2PIA** de donde se deduce que la PIA tiene una gran repercusión sobre la función renal^{40,41} y la oliguria es una de las primeras manifestaciones de la HIA.

La HIA o el SCA se clasifican, según su origen en tres grandes grupos:

- **HIA/SCA primario** es el debido a lesión o enfermedad en la región abdominopélvica (trauma abdominal, ruptura de aneurisma de aorta

abdominal, hemoperitoneo, pancreatitis aguda, peritonitis secundaria, hemorragia retroperitoneal, trasplante de hígado) que con frecuencia requiere cirugía temprana o radiología intervencionista. El SCA primario se establece tras un período breve de HIA y es más frecuente en traumatizados de abdomen o en el curso postoperatorio de pacientes quirúrgicos.

- **HIA/SCA secundario** es el relacionado con procesos no originados en la región abdominopélvica, es decir, son de etiología extraabdominal (sepsis, fuga capilar, quemaduras mayores, procesos que requieren la administración masiva de líquidos). Se encuentra con mayor frecuencia en pacientes médicos o grandes quemados.

- **HIA/SCA recidivante**, también llamado SCA terciario, es el que reaparece después de la resolución, con tratamiento médico o quirúrgico, de un SCA primario o secundario previo. La mayoría de las veces está en relación con una HIA aguda en un paciente que se está recuperando y por tanto forma parte de un fenómeno en «dos episodios o fases» (*second-hit phenomenon*). Se asocia con una importante morbimortalidad.

Según la distribución de las presiones en la cavidad abdominal pueden distinguirse dos clases de SCA: uno global (SCG) o localizado (SCL)⁴²

Las nuevas definiciones aceptadas por el Panel de Consenso de 2012⁸ son:

- **Síndrome policompartimental**. Es un proceso en el que dos o más compartimentos anatómicos muestran una presión compartimental elevada⁴³. La denominación de Síndrome compartimental múltiple o multicompartimental, para evitar confusiones, se utiliza sobre todo a traumatismos de las extremidades que necesitan fasciotomía descompresiva

- **Distensibilidad o compliancia abdominal**, que es la capacidad de expansión abdominal, está determinada por la elasticidad de la pared abdominal y del diafragma. Se expresa como cambio del volumen intra-abdominal por cambio en la PIA.

- **Abdomen abierto** es aquel que requiere un cierre temporal porque la piel y la fascia no se ha cerrado después de la laparotomía. La técnica del cierre temporal debe ser claramente descrita.

- **Lateralización de la pared abdominal** es el desplazamiento con el tiempo de la musculatura abdominal (casi siempre el recto) y las fascias que la envuelven hacia afuera, alejándose de la línea media.

La complejidad del abdomen abierto, aspecto este muy importante para el cirujano, se basa en la clasificación original de Bjorck⁴⁴:

1. Sin adherencias	A) Limpio. B) Contaminado. C) Fuga entérica
2. Con adherencias	A) Limpio. B) Contaminado. C) Fuga entérica
3. Abdomen congelado	A) Limpio. B) Contaminado
4. Fístula enteroatmosférica o enterocutánea	

HIA y SCA no son situaciones equiparables, sino que este es un cuadro más avanzado y comprometido como consecuencia de la evolución de aquella. Verdaderamente, el SCA no es una enfermedad, sino un verdadero síndrome, un conjunto de síntomas y signos derivados de la participación de varios órganos y sistemas en un cuadro clínico debido a HIA.

FACTORES DE RIESGO Y CAUSAS DE HIA

La HIA puede producirse por disminución del continente, por aumento del contenido, o por ambas cosas. Los factores de riesgo de HIA/SCA, pueden clasificarse, siguiendo a Kirkpatrick y cols., según la conferencia de consenso de 2012)⁸, y a Malbrain y de Iaet³⁰ según el factor desencadenante, en cuatro grupos:

1. Disminución de la compliancia de la pared abdominal: insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica (sobre todo con presión intratorácica elevada, disociación con el ventilador y uso de musculatura accesoria), uso de PEEP, neumonía basal, cirugía abdominal con cierre de la fascia a tensión, corrección de grandes hernias, onfalocoele y gastroquiasis, traumatismo mayor, quemaduras con escaras abdominales, posición en decúbito prono o elevación de la cabecera de la cama más de 30°, índice de masa corporal alto u obesidad central, neumoperitoneo, pantalón neumático antishock, hemorragia de la pared abdominal o hematoma de la vaina de los rectos.

2. Aumento del contenido intraabdominal: gastroparesia, distensión gástrica, íleo, vólvulos, pseudoobstrucción cólica, tumores abdominales o retroperitoneales, hematoma retroperitoneal o de la pared abdominal, laparotomía de control de daños, alimentación enteral.

3. Colecciones abdominales de líquido, aire o sangre: disfunción hepática con ascitis, infecciones abdominales (peritonitis, abscesos), pancreatitis aguda, hemoperitoneo, neumoperitoneo, laparoscopia con insuflación a presión excesiva de CO₂, traumatismo mayor, diálisis peritoneal.

4. Aumento de permeabilidad capilar y resucitación con líquidos: acidosis (pH<7,2), hipotensión, hipotermia (temperatura central menor de 33°), politransfusión (más de 10 unidades de sangre en 24 horas), administración masiva de líquidos⁴⁵ (más de 5 litros de soluciones coloides o más de 10 litros de cristaloideos en 24 horas con fuga capilar y balance hídrico positivo), coagulopatía (plaquetas por debajo de 50.000/mm³ o tiempo parcial de tromboplastina activada dos veces superior al normal, o tiempo de protrombina inferior al 50%, o INR mayor de 1,5), pancreatitis, oliguria, sepsis grave y shock séptico, trauma mayor/quemaduras, laparotomía de control de daños, etc. La asociación de acidosis, coagulopatía e hipotermia es conocida como «tríada mortal»^{36,46}.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIA/SCA

El aumento de la PIA, conocido como HIA, no sólo compromete el flujo sanguíneo regional en la cavidad abdominal, sino que también es responsable de efectos adversos en órganos y sistemas que se encuentran fuera del abdomen²⁹. De la HIA se pasa progresivamente al SCA, en el que la viabilidad de alguno o varios órganos se ve seriamente amenazada^{4,5,6,47}.

- Cavidad abdominal

A nivel abdominal, la HIA tiene repercusiones sobre los órganos intraabdominales (sistema gastrointestinal, hígado y vías biliares, riñón) así como sobre la propia pared de esta cavidad.

- Función gastrointestinal

Es muy sensible a la HIA alterando principalmente dos funciones: la de la barrera mucosa (que influye en el flujo de nutrientes y en la traslocación bacteriana) y la motilidad gastrointestinal. La elevación de la PIA, incluso con presiones de 10 mmHg⁴⁸, reduce el flujo mesentérico a todos los órganos abdominales, excepto a las glándulas suprarrenales para mantener la secreción de catecolaminas como mecanismo de defensa^{49,50}, y comprime las venas mesentéricas con la consiguiente hipertensión venosa y edema intestinal, que contribuye a aumentar aún más la PIA, cerrando un círculo vicioso que aumenta la mala perfusión intestinal. Como consecuencia de esta se produce acidosis local y sistémica, liberación de radicales libres de O₂, aumento del pH intramucoso gástrico (pHimg), y también cólico⁵¹, por aumento de la concentración de CO₂, con aumento de la permeabilidad vascular y pérdida de la función de barrera de la mucosa⁵², con traslocación bacteriana⁵³, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, shock séptico y FMO⁵⁴.

Las alteraciones son mayores después de episodios secuenciales de HIA e isquemia-reperusión, que sirve como segundo ataque en un modelo en dos fases de DMO³⁰ en el síndrome policompartimental. En efecto, tras una lesión inicial o primera fase (traumatismo, infección, quemadura, sepsis, hemorragia) se activan los neutrófilos y se liberan citocinas, responsables de shock e isquemia. La segunda fase tiene lugar tras la resucitación y reperusión del paciente, lo que ocasiona una liberación masiva de citocinas y un síndrome de permeabilidad global aumentada, con edema intestinal edema renal y edema pulmonar. El edema intestinal (síndrome de permeabilidad intestinal aguda, AIPS, de *acute intestinal permeability syndrome*) es responsable de HIA y ABI (lesión aguda intestinal, de *acute bowel syndrome*) y de SCA y AIDS (síndrome de distrés intestinal agudo, de *acute intestinal distress syndrome*)⁵⁵. A su vez el edema pulmonar y también la HIA, dan lugar a ALI (lesión pulmonar aguda, de *acute lung injury*) y de síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, de *acute respiratory distress syndrome*), al que también colabora el SCA y el AIDS. Del mismo modo, el edema renal junto con la HIA, ocasionan una lesión renal aguda (AKI, de *acute kidney injury*) y una necrosis tubular aguda (ATN, de *acute tubular necrosis*), a la que también contribuye el SCA y el AIDS.

Con respecto a la motilidad gastrointestinal, experimentalmente se ha demostrado que existe una correlación entre el aumento de la PIA y la

disminución de la motilidad del intestino delgado, así como alteraciones estructurales que pueden deberse a isquemia-reperfusion⁵⁶.

La hipoperfusión esplácnica puede medirse indirectamente mediante tonometría gastrointestinal, también usada en otros procesos (isquemia mesentérica, isquemia de plastia postesofagectomía, trasplante hepático, sepsis, FMO, etc.)⁵⁷ monitorizando el pH intramucoso gástrico (pHimg) o intestinal (pHimi) y aplicando la ecuación de Henderson-Hasselbach a partir del valor de la pCO₂ en la luz gastrointestinal y del bicarbonato arterial.

$$pHi = 6,1 + \log [HCO_3^- \text{ arterial} / (0,03 \times pCO_2 \text{ tonómetro} \times k)]$$
, en la que 6,1 es la constante de disociación (*p*k**) de la reacción, 0,03 es la constante de solubilidad del CO₂ en plasma y *k* es una constante de equilibrio tiempo-dependiente facilitada por el fabricante en función del tiempo que permanezca la muestra dentro de lo balón equilibrándose con el CO₂ de la luz y de la mucosa gástrica. Actualmente existen sensores de fibra óptica que permiten la detección continua de la pCO₂ gástrica.

El pHimg ácido ($\leq 7,32$) indica peligro de muerte y tiene significación clínica en pacientes con aumento de la PIA (> 20 mmHg)^{58,59}.

- Función hepática

El hígado también es muy sensible a la HIA y con pequeñas elevaciones de la PIA (valores de 10 mmHg) disminuye el flujo en la arteria hepática y en la porta, con una circulación colateral gastroesofágica hacia la vena ázigos. La HIA aumenta la apoptosis de los hepatocitos que también aumentan su proliferación en un intento de reparación. La disminución de la función mitocondrial y del citocromo p450, de la producción de sustratos energéticos, del metabolismo de la glucosa y del aclaramiento de lactatos son efectos propios de la HIA. La síntesis de proteínas de fase aguda, inmunoglobulinas, y otros factores defensivos también están comprometidos en estas circunstancias. La tasa de desaparición del verde de indocianina plasmático también está disminuida⁶⁰.

- Función renal

La HIA, con PIA de 15 mmHg se manifiesta con oliguria y con anuria si la PIA alcanza los 30 mmHg⁶¹. Esto se debe a una disminución de

la perfusión renal debida a la restricción del gasto cardíaco (véase más adelante) y a la compresión de la arteria renal, así como a la compresión del parénquima y vena renales (llamado por algunos síndrome compartimental renal⁶²), factores todos ellos que originan una reducción de la microcirculación con disfunción glomerular y tubular con disminución de la producción de orina^{2,63} con elevación del nitrógeno ureico y de la creatinina y reducción del aclaramiento de creatinina. La compresión ureteral no juega ningún papel⁶⁴.

Por otra parte, la renina, aldosterona y hormona antidiurética se encuentran significativamente elevadas⁶⁵.

Mediante las fórmulas anteriormente expuestas se sabe que el gradiente de filtración renal (GF) es igual a la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y el doble del valor de PIA. ($GF = PAM - 2PIA$).

Por tanto, la disfunción renal tiene un doble origen: uno prerrenal y otro inducido por la HIA y no responde ni a la expansión de volumen, ni a los agentes dopaminérgicos, ni a los diuréticos de asa, pero tiene buena respuesta a la reducción precoz de la HIA^{63,66}.

La vejiga urinaria también se ve afectada por la HIA, apareciendo alteraciones bioquímicas (aumento de malondialdehído), estructurales (daño de la lámina propia, del epitelio y de la serosa) y de la contractilidad (contracciones potenciadas por la acetilcolina⁵⁶

- Pared abdominal

La HIA, por edema visceral, empaquetamiento abdominal, líquido libre intraperitoneal y por otras causas, distienden el abdomen y reducen la compliancia de la pared²⁷, que también resulta disminuida por edema de la propia pared secundario a shock o debido a la reanimación con líquidos. Pues bien, la HIA es responsable directa de la disminución del flujo sanguíneo por efecto de la compresión, lo que origina isquemia y edema, a lo que puede contribuir el shock y la reanimación con líquidos. Aunque la isquemia probablemente afecta a todos los músculos de la pared, de modo especial lo hace sobre la vaina de los músculos rectos, en la que con sólo una PIA de 10 mmHg el flujo sanguíneo disminuye el 42% respecto al flujo basal y el 80% con PIA de 40 mmHg⁶⁷. Por otra parte la isquemia y el edema de la pared aumentan la rigidez de esta y disminuye su distensibilidad, lo que agrava la HIA, y se incrementa el riesgo de complicaciones tanto no infecciosas como infecciosas (infección de la herida,

trastornos de cicatrización, fascitis necrosante, dehiscencia de suturas, evisceración, herniación) que se observan en pacientes con laparotomías cerradas a tensión⁶⁸.

- Cavidad torácica

En la cavidad torácica el aumento de la PIA puede tener repercusiones sobre el sistema cardiovascular y sobre el sistema pulmonar. La HIA eleva el diafragma y además se transmite directamente al tórax con lo que se incrementa la presión intratorácica (PIT). Esta se considera que tiene un valor de la mitad de la PIA, lo que tiene consecuencias sobre los órganos contenidos en la cavidad torácica.

• Función cardiovascular

El aumento de la PIT disminuye significativamente el retorno venoso, con lo que disminuye la precarga y el gasto cardíaco. AL mismo tiempo la compresión directa del corazón reduce la distensibilidad ventricular, que contribuye a disminuir la precarga, y la contractilidad también disminuye con PIA superior a 30 mmHg. La compresión de la aorta y de los vasos pulmonares aumenta la resistencia vascular periférica, a lo que contribuye la presión sobre los órganos abdominales así como la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, aumentando la postcarga^{69,70,71}.

Estos efectos se producen incluso con niveles de PIA de 10 mmHg o, en pacientes hipovolémicos, incluso con niveles más bajos. La ventilación asistida con presión positiva al final de la espiración (PEEP) agrava los efectos cardiovasculares de HIA^{72,73} y la administración de líquidos aumenta temporalmente la precarga y mejora el estado hemodinámico del paciente⁷⁴.

Como consecuencia de la transmisión abdominotorácica, las presiones de llenado intracardiaco [presión venosa central (PVC) y presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP)] están elevadas en la HIA (a pesar de la disminución del retorno venoso y del gasto cardíaco) y no pueden tomarse como valores adecuados de precarga cardíaca, pues ambas medidas son la suma de la presión intravascular y la PIT y, por tanto, no reflejan el verdadero volumen intravascular. Por esta razón, es más adecuado utilizar pruebas volumétricas, como el índice de volumen diastóli-

co final en el ventrículo derecho y el volumen diastólico final global⁷⁰. La respuesta de la precarga al volumen intravenoso de carga se valora mejor con parámetros dinámicos, como la presión del pulso o la variación del volumen sistólico⁷⁵. Si no se dispone de pruebas volumétricas o dinámicas para la monitorización hemodinámica, y no hay otra alternativa que no sea utilizar las presiones de llenado, las presiones transmurales pueden calcularse con las siguientes fórmulas⁷⁶:

$$\text{POAP transmural} = \text{PAOP} - \text{PIA}/2 \text{ y } \text{PVC transmural} = \text{PVC} - \text{PIA}/2$$

- **Función pulmonar**

La elevación del diafragma por la HIA y la transmisión directa de la presión abdominal ocasionan una compresión de los pulmones y un aumento de la PIT y de la presión intrapleurales, lo que conduce a una disfunción pulmonar⁷¹, caracterizada por atelectasia (que aumenta la tasa de infecciones⁷⁷), disminución del volumen pulmonar total (enfermedad restrictiva), disminución del transporte del O₂ a través de la membrana capilar pulmonar y aumento del cortocircuito (shunt) intrapulmonar pulmonar (Qs/Ot), disminución del flujo capilar pulmonar, así como de la excreción de CO₂ y aumento del espacio muerto alveolar (Vd/Vt), hipoxemia arterial, hipercarbica y acidosis. Las presiones pico inspiratoria y media de la vía aérea aumentan, en tanto que el volumen corriente y la distensibilidad pulmonar y de la pared torácica disminuyen. Este síndrome de distrés agudo secundario requiere un cambio en los ajustes del ventilador: la PEEP puede contrarrestar la PIA, deben usarse presiones *plateau* transmurales (Pplat-PIA/2) y mantenerlas por encima de 35 cmH₂O, y debido al riesgo de edema pulmonar debe medirse el índice de agua pulmonar extravascular.

- **Cavidad craneal**

- **Función neurológica**

Según la hipótesis de Monroe-Kellie, el cráneo y sus componentes [sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y parénquima cerebral] están en un estado de equilibrio de volumen, de modo que cuando aumenta o disminuye el volumen de uno de ellos se compensa con la disminución o aumento, recíproco, de otro o ambos restantes⁷⁸.

Con la HIA o el aumento de la PIT aumenta la PIC en tanto se mantenga el incremento de presión en el abdomen o en el tórax. El aumento de la PIC se produce en el contexto de un síndrome policompartimental, y es debido a varios mecanismos. Entre ellos, la disminución del flujo sanguíneo en el plexo venoso lumbar debido al aumento de la presión en la vena cava inferior hace que disminuya la absorción de LCR en la cisterna lumbar y el subsiguiente aumento de la presión intracraneal de este. Por otra parte, el aumento de la PIT incrementa la presión venosa yugular disminuyendo el retorno venoso cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y aumentando el volumen sanguíneo venoso intracraneal, lo que aumenta la PIC⁷⁹ y disminuye la presión de perfusión cerebral (PPC = PAM – PIA). Lo mismo se ha descrito con el uso de PEEP⁸⁰ y del pantalón anti-shock⁸¹. Estos efectos complican de forma importante la evolución de enfermos politraumatizados con lesiones concomitantes abdominales y cerebrales.

- Extremidades

La presión en la vena femoral está muy aumentada, debida al incremento de la presión en la vena cava inferior como consecuencia de la HIA⁸², así como por el estrechamiento de la misma por la elevación craneal del diafragma²⁷. El aumento de la presión venosa femoral y de la disminución del flujo venoso es causa de edema periférico y facilita la trombosis venosa profunda⁷⁰. La normalización de la PIA puede acompañarse de embolismo pulmonar.

- Medio interno

Como consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas anteriormente descritas, se producen alteraciones muy diversas en el medio interno, como es el transporte de oxígeno que desencadena acidosis, la cual puede detectarse midiendo el pH sanguíneo o el pH intracelular mediante tonometría gástrica o sigmoidea; hipoxemia e hipercapnia; elevación del lactato sérico por inhibición del lactato hepático debida a la hipoperfusión.

Como resultado de ello hay traslocación bacteriana, liberación de radicales libres de oxígeno y de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF α , IL-6) potencialmente productores del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave, shock séptico y FMO.

CLÍNICA

La prevalencia de HIA (PIA igual o mayor de 12 mmHg) en un estudio epidemiológico multicéntrico fue de 50,5% de los pacientes de UCI médicas o quirúrgicas, y el SCA (PIA de 20 mmHg o más con fracaso de uno o más órganos, SOFA por encima de 3) fue de 8,2%. Los únicos factores de riesgo con significación estadística en HIA fueron el índice de masa corporal, mientras que la administración masiva de líquidos, la disfunción renal y de la coagulación estuvieron en el límite de la significación⁸³.

Hay que tener en cuenta que aproximadamente un tercio de los pacientes de cirugía abdominal por un proceso agudo desarrollarán HIA, y un tercio de estos desarrollará un SCA, y sólo un tercio de los cirujanos miden la PIV⁸⁴. Si se quieren mejorar los resultados, sería muy recomendable que a todos los pacientes de cirugía general de urgencia en UCI o con administración masiva de líquidos se les midiera la PIA cada 6 horas.

La exploración clínica, que generalmente muestra un abdomen tenso y distendido con aumento del perímetro abdominal, tiene escaso valor diagnóstico⁸⁵. La elevación de la PIA es un signo fundamental en el SCA. Habitualmente la oliguria, que no responde a los diuréticos ni a la administración de volumen, y se presenta muchas veces en ausencia de hipotensión arterial y presión venosa central normales, es el primer signo que aparece y dependiendo del órgano u órganos comprometidos aparecen signos y síntomas de insuficiencia respiratoria [presión inspiratoria pico (PIP) elevada, hipercarbia, hipoxemia refractaria al aumento de la FiO_2 y de la PEEP], acidosis metabólica refractaria, disfunción cardíaca, aumento de la PIC. La evolución clínica del SCA no tratado es similar a la del FMO.

MEDIDA DE LA PIA

Es imprescindible para el diagnóstico de la HIA, teniendo en cuenta que un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo son absolutamente necesarios para disminuir la morbilidad y aumentar la supervivencia.

La medida de la PIA basal debe hacerse en pacientes con dos o más factores de riesgo de HIA/SCA en cualquier paciente que ingresa en UCI o en presencia de un nuevo o progresivo fracaso orgánico; y si existe HIA en la determinación basal deben realizarse determinaciones seriadas⁵.

La determinación de la PIA poder hacerse por métodos directos o indirectos y de forma intermitente, la más habitual, o de forma continua.

La medida directa puede llevarse a cabo mediante un catéter intraperitoneal, una aguja de Veress o tipo Abbocath® conectados a un manómetro, a un transductor de presión o a un aparato insuflador de cirugía laparoscópica (que está provisto de un medidor de presión que controla la PIA de modo automático), o mediante una sonda intraperitoneal conectada a una unidad telemétrica piezorresistiva (sensor microelectrónico de presión piezorresistivo de silicio) alojada en una bolsa subcutánea que por radiofrecuencia se conecta a un dispositivo portátil de registro^{86,87}. Estos procedimientos, en mayor o menor grado, son cruentos.

Los métodos indirectos consisten en la introducción de una sonda o catéter en el interior de una víscera o vaso intraabdominal y a través de este medir la presión en su interior como reflejo de la PIA. Así puede determinarse la presión intravesical (PIV) o transvesical, la presión intragástrica (PIG) o transgástrica, la presión intrarrectal, la presión intrauterina, o la presión en la cava inferior. De ellas, la PIV, por su simplicidad, bajo costo y escaso riesgo de complicaciones, se considera el patrón oro⁵, pues la flexibilidad de su pared, cuando está poco llena, hace que se comporte como un reservorio pasivo que transmite la PIA. Existen muchos procedimientos para la medida de la PIA^{88,89,90}. Aunque con más frecuencia la PIA se mide de forma intermitente, también se dispone de métodos para una medida continuada⁹⁰. Una sola medida puede no ser suficiente para el diagnóstico de HIA⁹¹, por lo que se necesitan medidas espaciadas unas horas (cada 4-12 horas en la mayor parte de las UCI⁹²) y si hay disfunción de algún órgano, cada hora. Se deja de medir la PIA cuando está por debajo de 12 mmHg durante 24-48 horas.

El método más utilizado para determinar la PIA es el descrito por Kron en 1984², validado por Iberti y cols.⁹³ o con algunas modificaciones^{88,94,95}. Por otra parte se ha demostrado que existe una excelente correlación entre la PIV y la PIA⁹⁶. La medida para obtener la PIA basal debe hacerse cumpliendo una serie de requisitos: con el paciente en decúbito supino completo, se coloca una sonda de Foley (16 French) con la que se vacía el volumen residual de orina haciendo compresión suprapúbica y mediante una llave de tres pasos se conecta al transductor de presión (manómetro de presión, regleta de presión venosa central o transductor electrónico), a un suero salino y a la bolsa de recogida de orina; con el paciente en decúbito supino completo y en ausencia de contracción de la musculatura abdominal, se purga el sistema y se toma el cero en la línea

axilar media a nivel de la cresta Ilíaca (o de la sínfisis del pubis; a continuación se instilan 25 ml de suero fisiológico estéril (1 ml/kg de peso en niños hasta los 20 kg) y, en estas condiciones, se registra la presión al final de la espiración y se expresa en mmHg (1 mmHg = 1,36 cm H₂O)^{4,5}.

Actualmente se dispone de diversos dispositivos comercializados, como FoleyManometer® (Holtech Medical, Copenhague), Uno-Meter® Abdo-Pressure® (Unomedical a/s, A Convatec Co, Deeside, Reino Unido) y AbViser® Utovalve® (ConvaTec Inc., Skillman, NJ, EE.UU.), los cuales facilitan mucho la medición de la PIA.

Algunos autores han descrito métodos para la medida continua de la PIA^{90,97} por considerar que las medidas intermitentes pueden demorar el diagnóstico de HIA/SCA.

En algunos pacientes la medida de la PIV no es posible, como sucede en pacientes con traumatismo vesical, vejiga neurógena, obstrucción del flujo urinario, hematomas a tensión de la pelvis, ascitis, etc. y en estos casos se requiere una alternativa para la medida de la PIA, que es la PIG, la cual ha sido validada con la PIV^{98,99}. Con el paciente en ayunas y decúbito supino, se coloca un catéter intragástrico que tiene un balón distal de 3 mm de diámetro externo (Tecoflex®, Spiegelberg, Hamburg) y el extremo proximal se conecta a un monitor que registra de forma continua, en tiempo real, el valor de la PIA que también se registra gráficamente. Este procedimiento no necesita vaciar la vejiga, ni purgar el sistema, ni ajustarlo a 0 (se ajusta automáticamente cada hora), no interrumpe el flujo urinario, no requiere manipulación del sistema y no depende del explorador¹⁰⁰. Tiene el inconveniente de que es más caro y en opinión de algunos autores es menos fiable que la PIV.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SCA no es difícil siempre que piense en su diagnóstico. Los pacientes con mayor riesgo de padecerlo son los que se han sometido a una cirugía abdominal o retroperitoneal, o enfermos que ha requerido una reanimación energética con líquidos por shock de cualquier naturaleza.

Los signos fundamentales de SCA son: abdomen tenso y distendido, PIA elevada, oliguria refractaria a la administración de volumen, presión pico inspiratoria y *plateau* elevadas en pacientes ventilados mecánicamente, hipercarbia, hipoxemia refractaria al aumento de la FiO₂ (fracción de oxígeno inspirado) y de PEEP, acidosis metabólica refractaria

y elevación de la PIC²⁹. Estos signos son los más comunes en la DMO consecutiva a una HIA grave y en el desarrollo de un SCA.

A ellos pueden añadirse otros muchos, como signos de bajo gasto cardíaco, aumento de presión en aurícula derecha y de presión capilar pulmonar, hipoperfusión esplácnica (aumento pCO₂ intramucoso por tonometría gástrica, y edema en miembros inferiores con tendencia a trombosis venosa profunda).

La radiografía simple de tórax y abdomen, la ultrasonografía abdominal y la TAC, aunque no aportan datos de HIA, pueden ser útiles para diagnosticar su causa (hematoma, ascitis, absceso, tumor, etc.) y pueden servir de guía para el drenaje de colecciones intraabdominales.

La monitorización de la PIA es una herramienta segura, de perfil riesgo-beneficio muy favorable, para el diagnóstico de la HIA y como guía para el tratamiento del SCA. El diagnóstico y tratamiento tempranos de estas entidades (HIA/SCA) disminuye la morbimortalidad de los pacientes que las padecen^{4,37}. El pHimg es un buen indicador del estado de la perfusión.

TRATAMIENTO

El tratamiento de estos pacientes debe hacerse en la UCI colaborando estrechamente cirujanos e intensivistas, ya que el enfermo con SCA puede requerir tratamiento quirúrgico a lo largo de su evolución y, por otra parte, los enfermos operados (por SCA u otras razones) requieren en el concurso de los intensivistas.

El tratamiento de la HIA se basa en cuatro pilares fundamentales¹⁰¹: 1) Medidas específicas para aminorar las consecuencias del aumento de la PIA y del SCA; 2) soporte general en UCI del enfermo críticamente enfermo; 3) descompresión quirúrgica en los casos en que sea necesario; y 4) optimización tras la descompresión quirúrgica para contrarrestar alguno de los efectos adversos asociados a esta.

TRATAMIENTO MÉDICO

Comprende la puesta en práctica de los procedimientos destinados a contrarrestar los factores de riesgo de la HIA/SCA. Para ello es preciso controlar y mejorar la función respiratoria, la situación hemodinámica del paciente, su función renal, medir la PIA, el pHimg y la PPA, mante-

niéndola por encima de los 60 mmHg. El tratamiento se controla mediante los análisis habituales y las pruebas específicas (analíticas, de función de los órganos y de imagen) que se consideren oportunas en cada momento evolutivo.

El tratamiento médico comprende los siguientes puntos:

- Mejorar la compliancia de la pared abdominal: sedación y analgesia, bloqueo neuromuscular¹⁰² (no fentanilo¹⁰³, que puede aumentar la PIA), evitar la elevación de la cama más de 30 grados, balance líquido negativo, separación de componentes de la pared abdominal que ha sido eficaz en un modelo porcino por vía endoscópica¹⁰⁴ y en pacientes quemados¹⁰⁵. La separación de componentes de la pared abdominal¹⁰⁶ también se usa en humanos para tratar grandes eventraciones con «pérdida del derecho a domicilio». Se realiza una disección subcutánea lateral, despegando el colgajo musculocutáneo, para realizar a continuación una fasciotomía vertical de la aponeurosis del oblicuo externo del abdomen a un centímetro por fuera del borde del recto anterior. Se realiza entonces, mediante disección roma, una separación entre ambos músculos oblicuos, lo que permite deslizar la fascia del oblicuo externo hacia afuera, ampliando así la superficie de la fascia abdominal y por tanto la compliancia de la pared^{107,108}.

- Evacuar el contenido intraluminal: sonda nasogástrica y aspiración, sonda rectal, agentes procinéticos¹⁰⁹ (gastroprocinéticos: eritromicina, metoclopramida, cisapride, o coloprocinéticos: neostigmina, prostigmina), descompresión endoscópica del colon, colostomía, ileostomía.

- Evacuar colecciones líquidas periintestinales abdominales: paracentesis en ascitis, aspiración percutáneo guiado con TC o ecografía de abscesos, hematomas o colecciones hemáticas, drenaje percutáneo de cualquier tipo de colección.

- Corrección de la fuga capilar y adecuación del aporte de líquidos: evitar un excesivos líquidos en la resucitación¹¹⁰, albúmina humana al 20% asociada a diuréticos (furosemida), coloides en lugar de cristaloides, líquidos hipertónicos, dobutamina (en lugar de dopamina)¹¹¹, hemodiálisis para suplir la función renal o hemofiltración continua, especialmente de alto volumen¹¹² para eliminar los mediadores que desencadenan la cascada inflamatoria de la sepsis (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, FAP, factores del

complemento). Es muy importante cuando se procede a la descompresión quirúrgica el relleno vascular con cristaloides, manitol y NaCO_3H antes de la cirugía para prevenir la hipotensión secundaria a la bajada de la PIA.

- Soporte de órganos: optimizar la ventilación, considerar la PEEP (que puede aumentar la PIA), soporte hemodinámico y relleno intravascular (en el que se controla el volumen telediastólico del ventrículo derecho como mejor indicador de la precarga), control de la función renal (diuresis horaria, urea, creatinina, iones en orina, perfusión renal con ecografía Doppler) y renograma isotópico.

Como medidas terapéuticas novedosas se ha utilizado la presión negativa extraabdominal continua^{113,114,115} y experimentalmente el octreótido¹¹⁶ y la melatonina¹¹⁷.

El tratamiento se establece de forma escalonada en pasos sucesivos, para pasar de uno a otro cuando el anterior no sea eficaz. Estos pasos son los siguientes

1. Primera fase. Sonda nasogástrica y/o rectal, así como procinéticos para disminuir el contenido endoluminal; así como evacuación de colecciones intraabdominales ocupantes de espacio identificadas por ecografía; sedación y analgesia, evitar vendajes o ropas compresivas o escaras abdominales para mejorar la compliancia abdominal; evitar excesivo aporte de líquidos y procurar un balance de cero a negativo durante tres días para optimizar la fluidoterapia; optimizar la perfusión sistémica y regional manteniendo una PPA ≥ 60 mmHg.

2. Fase segunda. Minimizar la nutrición enteral y administrar enemas para evacuar el contenido endoluminal; TAC abdominal para identificar colecciones intraabdominales y drenaje percutáneo si existen; evitar el decúbito prono, cabecera de la cama elevada más de 20° y considerar posición en anti-Trendelenburg para mejorar la compliancia; coloides y soluciones hipertónicas y disminución de líquidos si el paciente está estable como control de la administración de líquidos; monitorización hemodinámica como guía de la resucitación para optimizar la perfusión local y regional.

3. Fase tercera. Considerar descompresión colonoscópica e interrumpir la nutrición enteral para disminuir el contenido endoluminal; considerar la evacuación quirúrgica de colecciones intraabdominales; considerar bloqueo neuromuscular para mejorar la compliancia; y considerar hemodiálisis/hemofiltración.

4. Fase cuarta. Si la PIA es mayor de 25 mmHg y la PPA < 50 mmHg y se presenta una nueva disfunción o fracaso orgánico, o la HIA/SCA del paciente es refractario al tratamiento médico: considerar seriamente, aunque con mucha cautela, la descompresión quirúrgica abdominal.

En el último documento de consenso de la WSACS⁸, con las medidas de tratamiento habitualmente descritas, se hacen afirmaciones categóricas, cuando los efectos deseables pesan más que los potencialmente indeseables; sugerencias si los posibles riesgos o beneficios de la intervención son menos claros; y no recomendaciones, cuando no cabe esperar beneficios de la medida aplicada, según los grados de evidencia científica disponibles.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico consiste en la práctica de una laparotomía para explorar, revisar, identificar y tratar cualquiera de los problemas responsables de la HIA/SCA, para dejar después el abdomen abierto con un cierre temporal, hasta que la situación del paciente permita realizar el cierre definitivo. La operación, una vez decidida, debe realizarse lo antes posible, pues cuanto más se demore la intervención las posibilidades de recuperación de las funciones orgánicas es menor y las posibilidades de instauración de un cuadro séptico por traslocación bacteriana también son mayores.

Hay que prestar especial atención al posible síndrome de reperfusión postdescompresión que, acompañado de hipotensión y daño oxidativo, puede ser mortal en el SCA. Para evitarlo se recomienda un tratamiento prequirúrgico con manitol y bicarbonato y de la administración de sufcientes líquidos para evitar el shock por descompresión. También hay que prestar especial atención después de la descompresión abdominal a la hipotensión arterial por disminución de la presión de llenado ventricular y las posibles arritmias supraventriculares por un rápido lavado vascular y circulación sistémica de ácidos y metabolitos nocivos.

Indicaciones de cirugía de descompresión

Las indicaciones fundamentales para la descompresión quirúrgica abdominal son el fracaso del tratamiento médico, la PIA \geq 20 mmHg,

la imposibilidad de mantener una PPA > 50 mmHg, pHimg \leq 7,32, y datos clínicos de comienzo de DMO (acidosis, hipercapnia, requerimiento elevado de O₂, oliguria, disminución del gasto cardíaco, aumento de la presión en la vía aérea, signos de hipertensión craneal).

La descompresión en casos de SCA establecido, tanto en las formas primarias como secundarias, suelen tener una buena respuesta en cuanto a las alteraciones fisiopatológicas, si bien la disfunciones orgánicas muestran una respuesta variable de unos casos a otros.

Hay que tener muy presente que con la cirugía descompresiva es posible que aparezca un síndrome de isquemia-reperusión temprana con disminución de fosfatos de alta energía, liberación masiva de radicales libres y otros productos tóxicos procedentes del metabolismo anaerobio, que producen disfunción de los organelos intracelulares, inadecuada reperusión (los tejidos no logran alcanzar la perfusión que tenían antes de la isquemia que puede deberse a trombosis microvascular, daño endotelial o tapones de leucocitos o plaquetas), sobrecarga de calcio que activa la fosfolipasa y otras enzimas que contribuyen al daño tisular. La disminución de la precarga al disminuir la presión sobre las venas abdominales y pélvicas y expandirse hace que todas estas sustancias lleguen rápidamente al corazón y se difundan por todo el organismo.

Procedimientos de descompresión

Consiste en practicar una laparostomía¹¹⁸, dejando la pared abdominal sin cerrar de forma primaria, lo que se denomina «abdomen abierto». Esta técnica fue introducida por Ogilvie en 1940¹¹⁹ para tratar las heridas abdominales de guerra y se utiliza actualmente en casos en que no puede cerrarse la pared abdominal, como es el caso de pérdida de sustancia de la pared (traumatismo, fascitis necrosante), en el tratamiento de infecciones intraabdominales graves, en el SCA con presión superior a los 20 mmHg, en la cirugía de control de daños, o cuando ya se han hecho tres o más relaparotomías sin recuperación del enfermo por cualquier patología abdominal (sobre todo en peritonitis secundarias graves)¹²⁰. El abdomen abierto requiere un **cierre temporal provisional**, que puede hacerse de muy diferentes formas^{121,122}, para proceder al cierre definitivo tan pronto como sea posible. Entre los procedimientos de cierre temporal descritos, que son muy numerosos y heterogéneos, la elección de cualquiera de las técnicas no está estan-

darizada y depende en gran parte de la decisión del cirujano y de su experiencia. En una reciente revisión histórica de los procedimientos que han sido utilizados, se clasifican estos en dos grandes periodos: de 1940 a 1990 y de 1990 a 2010¹²³.

En el tiempo que media entre 1940 y 1990, Ogilvie describió el uso de una lámina de lienzo o de algodón en el defecto de los músculo y suturarlo con puntos sueltos de catgut en las heridas de guerra que no podían cerrarse de forma primaria; en otros casos utilizó apósitos de algodón vaselinado sobre las vísceras expuestas, por debajo de los borde de la incisión aproximados mediante tiras de esparadrapo o con puntos¹¹⁹. Más tarde aplicó la misma técnica en el abdomen séptico para cerrar sus bordes unos días después¹²⁴. Casi 40 años después, Steinberg describió el tratamiento de peritonitis dejando el abdomen abierto, con las vísceras cubiertas con un paquete de gasas, que se extraían a las 48-72 horas y anudando los alambres que previamente se habían dejado pasados¹²⁵. En los años siguientes el abdomen abierto fue un procedimiento utilizado en muchos casos de peritonitis graves, pues la mortalidad era menor que cerrando primitivamente el abdomen^{126, 127}. Sin embargo, se describieron numerosas complicaciones (evisceración, fístula enteroatmosférica, pérdida de líquidos, infección de la herida), por lo que se consideró como el último recurso para tratar a este tipo de pacientes¹²⁸.

Durante los años 1980 se popularizaron las relaparotomías programadas cada dos o tres días en lugar de relaparotomías a la demanda en el tratamiento de las infecciones abdominales graves¹²⁹ y, para facilitar las relaparotomías, se recurre al uso de una malla de Marlex® con una cremallera^{130, 131} y a otros procedimientos, como la bolsa de Bogotá¹³², las hojas adhesivas de Velcro®¹³³, las mallas absorbibles¹³⁴ y la «técnica sándwich»¹³⁵.

Desde 1990 a 2010, ha continuado la discusión entre relaparotomías planeadas y relaparotomías a la demanda en el tratamiento de la sepsis intraabdominal¹³⁶. En las relaparotomías planeadas algunos cirujanos mantienen el abdomen cerrado entre operaciones y otros usan técnicas de cierre temporal, como suturas de retención, cremalleras o adhesivo tipo velcro, sin que haya resultados verdaderamente valorables en cuanto a resultados, complicaciones, estancia media, etc¹³⁷. Tampoco hay diferencias significativas de resultados entre relaparotomías planeadas y a la demanda¹³⁸. No obstante se han introducido muchas nuevas técnicas de cierre temporal en los últimos 10 años, como son las suturas de retención dinámica, el *vacuum pack* y otras.

Por lo que respecta a las técnicas de cierre abdominal temporal, los objetivos fundamentales son: mantener el contenido dentro de la cavidad abdominal, protegerle al abrigo de lesiones y contaminación externa, conservar la integridad de la pared abdominal y garantizar el cierre definitivo, prevenir las adherencias de las vísceras a la pared y al material de cierre, prevenir la HIA, minimizar la pérdida de capacidad de la cavidad abdominal, ser realizado con facilidad y rapidez, proporcionar una fácil reentrada, prevenir la pérdida de líquidos, facilitar los cuidados de enfermería, no ser caro y tener un buen resultado coste-efectivo, permitir el desplazamiento del enfermo¹²³. Sin embargo, no siempre son alcanzables estos objetivos. En caso de que sea necesario practicar un estoma, este debe situarse lo más alejado posible de la línea media para facilitar el cierre definitivo ulterior de la laparotomía¹³⁹.

A continuación resumimos los posibles procedimientos que pueden utilizarse en el cierre temporal provisional del abdomen abierto^{140, 141}.

1. Aplicación de un plástico adhesivo sobre la herida abierta, aplicando una bolsa de drenaje en la parte más declive, procedimiento sencillo pero muy poco recomendable.

2. Aproximación de los bordes cutáneos sobre el defecto fascial con pinzas de campo o una sutura continua; esta técnica tiene el inconveniente de no prevenir la retracción de la aponeurosis, lo que dificultará después el cierre definitivo de la pared abdominal por la aparición una hernia ventral¹⁴². Tiene la ventaja de ser barato, disponible, y rápido de realizar y los inconvenientes de potencial daño a la piel, alta incidencia de HIA/SCA e interfiere algunos estudios diagnósticos.

3. Empaquetamiento o cobertura con compresas entre los bordes de la incisión manteniendo estos aproximados mediante suturas de retención. La aplicación de compresas sobre las asas intestinales, cuando se prolonga unos días, da lugar a la aparición de fístulas enteroatmosféricas en un alto porcentaje de casos¹⁴³.

4. Cierre con chimenea o silo de material protésico, procedimiento original de Gross para el tratamiento de los onfaloceles y gastrosquisis²⁰, que consiste en cubrir las vísceras herniadas con una malla sintética cubierta de silastic, en forma de tubo cilíndrico, que se ancla a los bordes de la fascia del defecto abdominal sin ejercer presión sobre las vísceras

y se cierra por el otro extremo¹⁴⁴. En días sucesivos, se va exprimiendo el silo suavemente, para en cada sesión ir reduciendo progresivamente el contenido a la cavidad abdominal; se recorta el sobrante de malla en cada sesión y se cierra el orificio resultante. En cuanto sea posible, se retira el material sintético, y se cierra la pared abdominal por planos¹⁴⁵.

5. Cubriendo el contenido abdominal con una bolsa de plástico (bolsa de Bogotá)^{146,147} que es una bolsa de lavado genitourinario colocada por su lado estéril, que se cose con una sutura continua monofilamento de polipropileno al borde de sección de la aponeurosis de la laparotomía o a los bordes de la herida; es un procedimiento de fácil aplicación, sencillo, disponible y de bajo coste¹⁴⁸. Tiene el inconveniente de posibles desgarros cutáneos, adherencias del intestino a la pared abdominal, aumentar el riesgo de SCA, y otros. Se han introducido algunas modificaciones al procedimiento inicial, como el uso de una doble lámina y drenaje aspirativo¹⁴⁹.

6. Aplicando una malla sobre el contenido del abdomen¹⁵⁰, cuyos bordes se suturan a la aponeurosis. La malla puede ser reticular absorbible (cubierta o no por injerto de piel de espesor completo), como las de ácido poliglicólico o de poliglactin 910, laminar como las de PTFE (politetrafluoroetileno expandido)¹⁵¹, o bien prótesis compuestas¹⁵², por ejemplo una malla bicapa irreabsorbible de polipropileno recubierto con silicona por su cara interna para evitar las adherencias con las asas intestinales. Las mallas no reabsorbibles, con frecuencia, se complican con fístulas intestinales^{143,153}. También se ha descrito el uso de prótesis biológicas, como la matriz dérmica acelular para cerrar pequeños defectos remanentes de la pared abdominal después de cerrar el abdomen abierto¹⁵⁴.

Una técnica mixta usa una malla de PTFE para el cierre temporal y sobre ella se aplica un sistema VAC (véase más adelante). Para acceder de nuevo a la cavidad abdominal se abre la malla en la línea media en cada reintervención y cada vez que se realiza una se va plicando la malla y se instala de nuevo el VAC, hasta que sea posible la retirada completa de la malla y el cierre primario de la fascia^{155, 156}.

7. Mediante una malla de Marlex® con cremallera cuyos bordes se cosen a los bordes de sección de la aponeurosis de la laparotomía¹⁵⁷.

8. Con una lámina adhesiva análoga al Velcro® (*Wittmann patch*®)¹³³, con una cara rugosa y otra lisa, suturando dos hojas, una a cada borde

de la fascia seccionada y adosando una a otra por su cara rugosa, lo que permite despegar sus caras para entrar en la cavidad abdominal y al concluir la revisión del contenido, volver a pegar las hojas, procurando ir acercando los bordes de sección de la fascia; las láminas de velcro se cubren con una compresa quirúrgica, un tubo de aspiración y se cubre la herida con una lámina adhesiva que se pega a la pared del abdomen¹⁵⁸.

9. Con una malla de Marlex® que se coloca sobre el epiplón y las vísceras, y se cose con sutura continua a los bordes de la fascia; sobre la malla se colocan dos tubos de aspiración e irrigación, que se cubren con un apósito adhesivo transparente que cubre el defecto. Este proceder se conoce como «técnica del sándwich»^{135, 159}.

10. Empaquetamiento al vacío (*Vacuum-packing technique*). Una hoja fenestrada de plástico cubre las vísceras y sobre ella se colocan compresas quirúrgicas húmedas y sobre estas se ponen dos tubos de drenaje, cubriendo la herida con un plástico hermético y se aplica una aspiración constante a los tubos de drenaje¹⁶⁰. Es una técnica sencilla, barata, y no requiere materiales especiales¹⁶¹.

11. Técnicas de cierre asistido por vacío. Son las preferidas en la actualidad¹⁴³. El sistema de vacío (VAC®, de *Vacuum Assisted Closure*)¹⁶², es la primera generación de sistemas de tratamiento con presión negativa sobre el abdomen abierto. Fue introducida en 1995 por Brock y comercializada en 2003. Consta de una lámina profunda fenestrada de polietileno que se coloca sobre las asas intestinales (entre las asas y el peritoneo parietal anterior), por encima de esta una esponja de poliuretano y cubriendo todo, incluida ampliamente la piel circundante a los bordes de la laparotomía, una lámina de plástico transparente adhesiva, que sella la cavidad abdominal. Los tubos de drenaje, que son perforados, se conectan a un sistema de aspiración que mantiene una presión negativa continua de 100-150 mmHg y extrae líquido acumulado o de lavado. Es una técnica segura y no es cara. Este sistema también puede añadirse al parche de Wittmann, por encima del mismo. Con esta técnica no es necesario suturar la pared y la conserva en buenas condiciones para el cierre definitivo, proporcionando una alta tasa de cierre fascial primario¹⁶³. Esta técnica ha sido mejorada con otras más modernas basadas en la aplicación de vacío aislada o combinadas con otros procedimientos (técnicas mixtas).

12. Cierre fascial asistido por vacío (VAFC, de *vacuum-assisted fascial closure*) o cierre de la herida asistido por vacío (VAWC, de *vacuum-assisted wound closure*)¹⁶⁴. Es una modificación de la técnica VAC anteriormente expuesta. Utilizan una esponja de poliuretano (fabricada por KCI Medical) sobre la lámina de polietileno no adhesivo y una bomba especial de vacío que aspira sobre dos tubos de drenaje colocados sobre la esponja de poliuretano, y todo ello se cubre con una lámina transparente adhesiva. Al mismo tiempo se intenta una sutura parcial de la pared abdominal, con puntos en los extremos proximal y distal de la herida después de cada procedimiento, utilizando cada vez trozos más pequeños de esponja de poliuretano. Este método consigue, en la mayoría de los casos, el cierre fascial en menos tiempo¹⁶⁵, y con menor tasa de fistulas entéricas¹⁶⁶.

13. Cierre asistido por vacío y tracción fascial mediada por malla. Es una técnica mixta^{167, 168, 169} en la que se combina una lámina de plástico que separa el intestino de la pared abdominal, sobre la que se coloca una malla de polipropileno suturada a la fascia para prevenir la lateralización de la pared abdominal, que se cubre con esponja de poliuretano y una lámina adhesiva transparente que cubre el conjunto. Sobre esta se pone un tubo conectado a una fuente de aspiración continua.

14. Suturas de retención dinámica (DRS, de *dynamic retention sutures*). El sistema ABRA® (*Abdominal Re-approximation Anchor System*), está diseñado para permitir la aproximación gradual de la fascia y músculos de la línea media del abdomen usando un elastómero como sutura de retención dinámica^{170,171}. Esto se consigue dando varios puntos sueltos, paralelos entre sí y perpendiculares a los bordes del defecto, con el elastómero que atraviesan las paredes abdominales, entrando y saliendo a 5 cm de los bordes de la herida y pasando por debajo por debajo de la fascia y por encima de la hoja de silicona o cualquier otro material que cubre y protege las vísceras abdominales. Sobre este puede dejarse un sistema de aspiración. Los extremos de cada hilo están sujetos con un botón adhesivo que hace de anclaje y además se fija a la piel con un esparadrapo. Diariamente se inspecciona la herida y se tensa el elastómero, procurando mantener una fuerza constante de 290 g.

15. Sistema ABThera® (*ABThera Open Abdomen Negative Pressure Therapy System*, KCI USA)^{172, 173, 174}. Es un procedimiento de cierre tem-

poral del abdomen abierto que consiste en la colocación del plástico envolvente fenestrado sobre las vísceras con una esponja de poliuretano incorporada, bajo la fascia, llegando hasta el retroperitoneo por detrás, el diafragma por arriba y la pelvis por abajo. Así se evitan las adherencias de las vísceras a la pared abdominal lateral, permite la movilización de la fascia y previene lesiones a las vísceras. Se coloca después una esponja de espuma sobre la hoja de plástico y se sella el abdomen con un plástico transparente adherente a la piel, aplicando una succión de 125 mmHg¹⁷⁵. El vendaje ABThera se cambia cada 3-5 días en quirófano.

16. Combinación de ABRA y ABThera¹⁷⁶. Durante la primera operación del abdomen abierto el cierre temporal de la laparotomía se realiza con el sistema ABThera, como se ha descrito anteriormente. El montaje ABThera se cambia cada 3-5 días en quirófano. El sistema ABRA se añade a juicio del cirujano, sobre todo cuando se observa retracción fascial. Los elastómeros del sistema ABRA se colocan sobre la hoja fenestrada del sistema ABThera y por debajo de la esponja, con sus botones de anclaje fijos a la piel, y se tensan diariamente, con lo que se aproximan los bordes de la fascia y se acercan a la línea media hasta conseguir el cierre primario utilizando una sutura continua de polidioxanona.

Las ventajas del abdomen abierto son varias: inspección del contenido en cualquier momento, fácil acceso a la cavidad peritoneal sin dañar la pared abdominal, máximo drenaje de exudados y descompresión del interior del abdomen, lo que facilita la perfusión visceral y la ventilación pulmonar. Sus inconvenientes son la evisceración, la eventración, la pérdida de líquidos, electrolitos y proteínas, las infecciones de la herida y las fístulas entéricas. La aplicación de un sistema aspirativo de vacío es muy útil para recoger los líquidos y calcular las pérdidas diarias de fluidos.

Algunos de estos procedimientos pueden realizarse en la propia UCI donde está el paciente ingresado, lo que se denomina cirugía «a pie de cama» que se recoge en algunas publicaciones¹⁷⁷.

La descompresión abdominal profiláctica no tiene una indicación palmaria y definitivamente establecida, si bien en pacientes con serio riesgo de desarrollar una HIA, el cierre de la laparotomía con una prótesis que evite tensión puede disminuir la frecuencia de SCA¹⁷⁸.

Cierre definitivo

En general, el cierre fascial primario en el curso del primer ingreso del paciente es el ideal y se acompaña de los mejores resultados, por lo que debe hacerse en cuanto sea posible, con lo que disminuyen las complicaciones inherentes al cierre temporal del abdomen abierto.

Cualquiera que sea la técnica de cierre temporal, debe evitarse el contacto directo de gasas y mallas no reabsorbibles con las vísceras abdominales para evitar la formación de adherencias y la aparición de fístulas entéricas.

PRONÓSTICO

La adopción de las definiciones de consenso de la WSACS y sus recomendaciones han demostrado su utilidad y han mejorado de forma muy significativa la supervivencia de pacientes con HIA/SCA, al tiempo que facilitarán la investigación en este terreno.

La mortalidad comunicada por diversos autores en pacientes con HIA/SCA oscila entre el 42% y el 68%. En pacientes con HIA sin SCA, la mortalidad es del 8,4% y del 64,8% cuando hay SCA, pudiendo llegar al 100% en casos de SCA no tratados.

La agudeza de presentación y el valor absoluto de la HIA, junto con las comorbilidades preexistentes (insuficiencia renal crónica, EPOC, cardiopatía, etc.) guardan una estrecha relación con el pronóstico de estos pacientes³⁸.

El pronóstico, por tanto, es grave. Los efectos de la cirugía de descompresión no han sido muy bien valorados y muy pocos trabajos aportan datos sobre la función de los órganos después de la descompresión. Aunque la PIA desciende después de la cirugía la mortalidad sigue siendo considerable y la recuperación de las disfunciones orgánicas es muy variable¹⁷⁹.

CONCLUSIONES

1. Según ya sugirió Marey en 1863, el SCA es la etapa final en la evolución de una HIA no controlada. Han tenido que transcurrir más de 150 años para comprender la importancia de esta entidad.

2. Tras los estudios actuales el SCA se presenta como una complicación frecuente de numerosos procesos, tanto médicos como quirúrgicos.
3. El SCA se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad.
4. El SCA, de no ser tratado adecuadamente, es causa frecuente de disfunción multiorgánica que puede llevar a la muerte de numerosos pacientes.
5. Los protocolos actualmente establecidos por la WSACS permiten identificar y tratar adecuadamente esta entidad, con una notable mejoría en los resultados obtenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheatham M.L., Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *New Horizons* 1999; 7:96-11.
2. Kron IL, Harman P.K., Nolan S.P. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984; 199:28-30.
3. World Society of the abdominal compartment syndrome (WSACS). www.wsacs.org
4. Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A., *et al.* Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32:1722-1732.
5. Cheatham M.L., Malbrain M.L., Kirkpatrick A., *et al.* Results from the international conference of experts on intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007;33:951-962.
6. De Waele J.J., Cheatham M.L., Malbrain M.L., *et al.* Recommendations for research from the international conference of experts on intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg* 2009; 64:203-209.
7. Guyatt G.H., Oxman A.D., Sultan S., *et al.* GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:1311-1316.
8. Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele, J. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Conference reports and expert panel. *Intensive Care Med* 2013; 39:1190-1206.
9. van Hee R., Historical highlights in concept and treatment of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg* 2007; Suppl 1:9-15.
10. Volkman R., Die ischämischen Muskellähmungen und -Kontrakturen. *Centralblatt für Chirurgie* 1881; 51:801-3.
11. Ivatury R., Sugerman H.J., Abdominal compartment syndrome: a century later, isn't it time to pay attention? *Crit Care Med* 2000; 28:2137-2138.

- 12.Papavramidis T.S., Marinis A., Pliakos I., *et al.* Abdominal compartment syndrome – Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing. *J Emerg Trauma Shock* 2011; 4:279-291.
- 13.Marey E-J., 3. Medical physiology on the blood circulation. Paris, A Delahaye 1863, pp. 284-293.
- 14.Burt P., Lessons on the physiology of respiration. Paris, J.P. Baillière 1870
- 15.Emerson H., Intra-abdominal pressures. *Arch Intern Med* 1911; 7:754-84
- 16.Coombs H.C., The mechanism of the regulation of intraabdominal pressure. *Am J Physiol* 1922; 61:159-170.
- 17.Thorington J.M., Schmidt C.F., A study of urinary output and blood-pressure changes resulting in experimental ascites. *Am J Med Sci* 1923; 165:880-886.
- 18.Overholt R., Intraperitoneal pressure. *Arch Surg* 1931; 22:691-703.
- 19.Ogilvie W.H., The late complication of abdominal war wounds. *Lancet* 1940; 2:253-256.
- 20.Gross R.E., A new method for surgical treatment of large omphaloceles. *Surgery* 1948; 24:277-292.
- 21.Baggot M.G., Abdominal blow-out: a concept. *Curr Res Anesth Analg* 1951; 30:295-299.
- 22.Bradley S.E., Bradley G.P., The effect of increased abdominal pressure on renal function. *J. Clin Invest* 1947; 26:1010-1015.
- 23.Malbrain M.L., Abdominal pressure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2000; 6:17-29.
- 24.Kirkpatrick A.W., Brenneman F.D., McLean R.F., *et al.* Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? *Can J. Surg* 2000; 43:207-211.
- 25.Söderberg G., Westin B., Transmission of rapid pressure increase from the peritoneal cavity to the bladder. *Scand J. Urol Nephrol* 1970; 4:155-156.
- 26.Fietsam R. Jr., Villalba M., Glover J.L., Clark K., Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Am Surg* 1989;5 5:396-402.
- 27.Schein, M.; Wittmann, D.H.; Aprahamian, C.C.; Condon, R.E., The abdominal compartment syndrome: The physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J. A Coll Surg (JACS)* 1995; 180:745-753.
- 28.De Iaet I.E., Malbrain M., Current insights in intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Med Intensiva.* 2007; 31:88-99.
- 29.Cheatham M.L., Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions. *Scand J. Trauma Resusc Emerg Med.* 2009; 17:10.
- 30.Malbrain M.L., de Iaet I.E., Intra-abdominal hypertension: Evolving concepts. *Clin Chest Med.* 2009; 30:45–70.
- 31.Schein M., Abdominal compartment syndrome: historical background. In: Ivatury R., Cheatham M.L., Malbrain M., Sugrue M., eds. *Abdominal Compartment Syndrome.* Georgetown, Landes Bioscience, 2006, pp. 1-7.
- 32.Balogh Z., McKinley B.A., Cocanour C.S., Secondary abdominal compartment syndrome is an elusive early complications of traumatic shock resuscitation. *Am J Surg* 2002; 184:538-543.
- 33.Cheatham M.L., Ivatury R., Sugrue, Malbrain M., Options and Challenges for the future. In Ivatury R., Cheatham M.L., Malbrain M., Sugrue M., eds.

- Abdominal Compartment Syndrome. Georgetown, Landes Bioscience 2006, pp. 295-300.
34. Sanchez N.C., Tenofsky P.L., Dort J.M., Shen L.Y., Helmer S.D., Smith R.S., What is normal intra-abdominal pressure? *Am Surg* 2001; 67:243-248.
 35. Yi M., Len Y., Bai Y., *et al.* The evaluation of the effect of body positioning on intra-abdominal pressure measurement and the effect of intra-abdominal pressure at different body positioning on organ function and prognosis in critically ill patients. *J Critical Care* 2012; 27: 222.e1-222.e6.
 36. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Francoise R., The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 1996; 76:833-.
 37. Malbrain M.L., Deeren D., De Potter T.J., Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:156-171.
 38. Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G., *et al.* Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J. Trauma* 2000; 49:621-627.
 39. Malbrain M.L., Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intraabdominal hypertension. In: Springer BHNY, ed. Yearbook of intensive care and emergency medicine. 2002, pp. 792-810.
 40. Sugrue M., Jones F., Deane S.A., *et al.* Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. *Arch Surg* 1999; 134:1082-1085.
 41. Doty J.M., Saggi B.H., Blocher C.R., *et al.* Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma* 2000; 48:874-877.
 42. Malbrain M.L., de Jaet I.E., Willems A., *et al.* Localised abdominal compartment syndrome: bladder-over gastric pressure ratio (B/G ratio) as a clue to diagnosis. *Acta Clin Belg* 2010; 65:98-106.
 43. Malbrain M.L., Wilner A., The polycompartmental syndrome; towards an understanding of the interactions between different compartments. *Intensive Care Med* 2007; 33:1869-1872.
 44. Bjorck M., Bruhin A., Cheatham M., *et al.* Classification-important step to improve management of patients with an open abdomen. *World J Surg* 2009; 33:1154-1157.
 45. Balogh Z., Moore F.A., Moore E.E., Biffl W.L., Secondary abdominal compartment syndrome: a potential threat for all trauma clinicians. *Injury* 2007; 38:272-279.
 46. Ivatury R.R., Sugerman H.J., Peitzman A.B., Abdominal compartment Syndrome: recognition and management. *Adv Surg* 2001; 35:251-269.
 47. Cheatham M.L., Nonoperative management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *World J Surg* 2009; 33:1116-22.
 48. Friedlander M.H., Simon R.J., Ivatury R., *et al.* Effect of hemorrhage on superior mesenteric artery flow during increased intra-abdominal pressures. *J Trauma*. 1998;45:433-489.
 49. Caldwell C.B., Ricotta J.J., Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J. Surg Res* 1987; 43:14-20.
 50. Sugerman H.J., Bloomfield G.I., Saggi B.W., Multisystem organ failure secondary to increased intra-abdominal pressure. *Infection*. 1999; 27(1): 61-66.

51. Djavani K., Wanhainen A., Valtysson J., Bjorck M., Colonic ischemia and intra-abdominal hypertension following open surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm: A prospective study. *Br J, Surg.* 2009; 96:621-627.
52. Reintam A., Parm P., Kitus R., *et al.* Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2008; 12:R90
53. Gargiulo N.J., III, Simon R.J., Leon W., Machiedo G.W., Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. *Arch Surg* 1998; 133:1351-1355.
54. Diebel L.N., Dulchavsky S.A., Brown W.J., Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma.* 1997; 43:852-855.
55. Malbrain M.L., de Iaet I.E., AIDS is coming to your ICU: be prepared for acute bowel injury and acute intestinal distress syndrome. *Intensive Care Med* 2008; 34:1565-1569.
56. Unsal M.A., Imamoglu M., Kadioglu M., *et al.* The acute alterations in biochemistry, morphology, and contractility of rat-isolated terminal ileum via increased intra-abdominal pressure. *Pharmacol Res* 2006; 53:135-141.
57. Portas González M., Garutti Martínez I., Fernández-Quero Bonilla L., *Rev Esp. Anestesiología y Reanimación.* 2003; 50:401-408) Tonometría gastrointestinal: una nueva herramienta para el anestesiólogo. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación* 2003; 50:401-408.
58. Sugrue F., Jones F., Lee A., *et al.* Intra-abdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association? *World J Surg* 1996; 20:988-991.
59. Doglio G.R., Pusajo J.F., Egurrola W.A., *et al.* Gastric mucosal pH as prognostic index of mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1991; 19:1037-1040.
60. Hering R., Vorwerk R., Wrigge H., *et al.* Prone positioning, systemic hemodynamics, hepatic indocyanine green kinetics, and gastric intramucosal energy balance in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28:53-58.
61. Doty J.M., Saggi B.H., Blocher C.R., *et al.* Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma.* 2000; 48:874-877.
62. Watson R.A., Howdieshell T.R., Abdominal compartment syndrome. *South Med J* 1998; 91:326-332.
63. Richards W.O., Scovill W., Shin B., Reed W., Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. *Ann Surg* 1983; 197:183-187.
64. Harman P.K., Kron I.L., McLachlan H.D., *et al.* Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg.* 1982; 196:594-597.
65. Bloomfield G.L., Blocher C.R., Fakhry I.F., *et al.* Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J Trauma.* 1997; 42:997-1005.
66. Smith J.H., Merrell R.C., Raffin T.A. Reversal of postoperative anuria by decompressive celiotomy. *Arch Intern Med* 1985; 145:553-554.
67. Diebel L., Saxe J., Dulchavsky S., Effect of intra-abdominal pressure on abdominal wall blood flow. *Am Surg* 1992; 58:573-576.
68. Watson R.A., Howdieshell T.R., Abdominal compartment syndrome. *South Med J* 1998; 91:326-332.

69. Kashtan J., Green J.F., Parsons E.Q., Holcroft J.W., Hemodynamic effect of increased abdominal pressure. *J Surg Res* 1981; 30:249-255.
70. Malbrain M.L., Cheatham M.L., Cardiovascular effects and optimal preload markers in intra-abdominal hypertension. In: Vincent J.L., ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer; 2004. pp. 519-543.
71. Ridings P.C., Bloomfield G.L., Blocher C.R., Sugerman H.J., Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J Trauma*. 1995; 39:1071-1075.
72. Sussman A.M., Boyd C.R., Williams J.S., DiBenedetto R.J., Effect of positive endexpiratory pressure on intra-abdominal pressure. *South Med J* 1991; 84:697-700.
73. Sugrue M., D'Amours S., The problems with positive end expiratory pressure (PEEP) in association with abdominal compartment syndrome (ACS). *J Trauma* 2001; 51:419-420.
74. Bloomfield G.L., Ridings P.C., Blocher C.R., *et al.* A proposed relationship between increased intraabdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. *Crit Care Med*. 1997; 25:496-503.
75. Malbrain M.L., de Jaet I., Functional haemodynamics during intra-abdominal hypertension: What to use and what not use. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52:576-567.
76. Cheatham M., Malbrain M., Cardiovascular implications of elevated intraabdominal pressure. In: Ivatury R., Cheatham M., Malbrain M., Sugrue M., eds. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown, Landes Bioscience, 2006. pp. 89-104.
77. Aprahamian C., Wittmann D.H., Bergstein J.M., Quebbeman E.J., Temporary abdominal closure (TAC) for planned relaparotomy (etappenlavage) in trauma. *J Trauma* 1990; 30:719-723.
78. Mokri B., The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001; 56:1746-1748.
79. Bloomfield G.L., Ridings P.C., Blocher C.R., *et al.* Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion. *J Trauma* 1996; 40:936-941.
80. Burchiel K.J., Steege T.D., Wyler A.R., Intracranial pressure changes in brain-injured patients requiring positive end-expiratory pressure ventilation. *Neurosurgery*. 1981; 8:443-449.
81. Gardner S.R., Maull K.I., Swensson E.E., Ward J.D., The effects of the pneumatic antishock garment on intracranial pressure in man: a prospective study of 12 patients with severe head injury. *J Trauma*. 1984; 24:896-900.
82. Diebel L., Saxe J., Dulchavsky S., Effect of intra-abdominal pressure on abdominal wall blood flow. *Am Surg* 1992; 58:573-576.
83. Malbrain M.L.N.G., Chiumello D., Pelosi Pk., *et al.* Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004; 30:822-829.
84. Sugrue M., Buhkari Y., Intra-abdominal pressure and abdominal compartment syndrome in acute general surgery. *World J Surg* 2009; 33:1123-1127.
85. Sugrue M., Bauman A., Jones F., *et al.* Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg* 2002; 26:1428-1431.

86. Chopra S.S., Wolf S., Rohde V., Freimann F.B., Pressure Measurement Techniques for Abdominal Hypertension: Conclusions from an Experimental Model. *Crit Care Res Pract.* 2015; 2015: 278139. Published online 2015 May 31. doi: 10.1155/2015/278139.
87. Schachtrupp A., Henzler D., Orfao S., *et al.* Evaluation of a modified piezoresistive technique and a water-capsule technique for direct and continuous measurement of intra-abdominal pressure in a porcine model.
88. Cheatham M.L., Safcsak K., Intraabdominal pressure: a revised method for measurement. *J Am Coll Surg* 1998; 186:594-595.
89. Fusco M.A., Martin R.S. Chang M.G., Estimation of intra-abdominal pressure by the bladder pressure measurement: validity and methodology. *J Trauma* 2001; 50:297-302.
90. Malbrain M.L., Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004; 30:357-371.
91. Young A.J., Weber W., Wolfe L., *et al.* One elevated bladder pressure measurement may not be enough to diagnose abdominal compartment syndrome. *Am Surg* 2013; 79:135-139.
92. Sugrue M., Intra-abdominal pressure: time for clinical practice guidelines. *Care Med* 2002; 28:389-391.
93. Iberti Tj., Kelly K.M., Gentili D.R., *et al.* A simple technique to accurately determine intra-abdominal pressure. *Crit Care Med* 1987; 15:1140-1142.
94. Sugrue M., Intra-abdominal pressure. *Clin Int Care* 1995; 6:76-79.
95. Castañón-González J.A., Satué-Rodríguez J., Carrillo Rosales F., *et al.* Nueva técnica y dispositivo para medir la presión intraabdominal. *Cir* 2013; 81:112-117.
96. Saggi B.H., Sugerman H.J., Ivatury R.R., Bloomfield G.L., Abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998; 45:597-609.
97. Balogh Z., Jones F., D'Amours S., *et al.* Continuous intra-abdominal pressure measurement technique. *Am J Surg.* 2004; 188:679-684.
98. Sugrue M., Buist M.D., Lee A., *et al.* Intra-abdominal pressure measurement using a modified nasogastric tube: description and validation of a new technique. *Intensive Care Med* 1994; 20:588-590.
99. Collee G.B., Lomax D.M., Ferguson C., Hanson G.C., Bedside measurement of intra-abdominal pressure (IAP) via indwelling nasogastric tube: clinical validation of the technique. *Intensive Care Med* 1993; 19:478-480.
100. Castellanos G., Piñero A., Fernández J.A., La hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental abdominal: ¿qué debe saber y cómo debe tratarlos el cirujano? *Cir Esp* 2007; 81:4-11.
101. Malbrain M.L., de Iaet I., Cheatham M., Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS) - the long road to the final publications, how did we get there? *Acta Clin Belg (suppl)* 2007; 62:44-59.
102. DeWaele J.J., Benoit D., Hoste E., *et al.* A role for muscle relaxation in patients with abdominal compartment syndrome? *Intensive Care Med* 2003; 29:332.
103. Drummond G.B., Duncan M.K., Abdominal pressure during laparoscopy: effects of fentanyl. *Br. J. Anaesth* 2002; 88:384-388.

104. Voss M., Pinheiro J., Reynolds J., *et al.* Endoscopic components separation for abdominal compartment syndrome. *Am J Surg* 2003; 186:158-163.
105. Latenser B.A., Kowal-Vern A., Kimball D., *et al.* A pilot study comparing percutaneous decompression with decompressive laparotomy for acute abdominal compartment syndrome in thermal injury. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23:190-195.
106. Ramirez O.M., Ruas E., Dellon A.L., «Components separation» method for closure of abdominal wall defects: an anatomic and clinical study. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86:519-526.
107. de Vries Reilingh T.S., van Goor H., Charbon J.A., *et al.* Repair of giant midline abdominal wall hernias: «Components separation technique» versus prosthetic repair. *World J Surg* 2007; 31:756-763.
108. Adekunle S.I., Pantelides N.M., Hall N.R., *et al.* Indications and outcomes of the components separation technique in the repair of complex abdominal wall hernias: experience from the Cambridge Plastic Surgery Department. *Eplasty* 2013; 13:e47.
109. Madl C., Druml W., Gastrointestinal disorders of the critically ill. Systemic consequences of ileus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17:445-456.
110. Balogh Z., McKinley B.A., Cocanour C.S., Kozar R.A., *et al.* Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2003; 138:637-642.
111. Agusti M., Elizalde J.I., Adalia R., *et al.* Dobutamine restores intestinal mucosal blood flow in a porcine model of intra-abdominal hyperpressure. *Crit Care Med* 2000; 28:467-472.
112. Romero C.M., Downey P., Hernández G., Hemofiltración de alto volumen en shock séptico. *Med Intensiva* 2010; 34:345-352.
113. Valenza F., Bottino N., Canavesi K., *et al.* Intra-abdominal pressure may be decreased non-invasively by negative continuous extra-abdominal pressure (NEXAP). *Intensive Care Med* 2003; 29:2063-2067.
114. Saggi B.H., Bloomfield G.L., Sugerman H.J., *et al.* Treatment of intracranial hypertension using nonsurgical abdominal decompression. *J Trauma* 1999; 46:646-651.
115. David M., Geido D., Pracca F., *et al.* Dispositivo de presión negativa para la reducción de la presión intraabdominal. *Actas XVI Congreso Argentino de Bioingeniería y V Jornadas de ingeniería clínica.* San Juan, Argentina. 2007. pp. 223-226.
116. Kacmaz A., Polat A., User Y., *et al.* Octreotide improves reperfusion-induced oxidative injury in acute abdominal hypertension in rats. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:113-119.
117. Sener G., Kacmaz A., User Y., *et al.* Melatonin ameliorates oxidative organ damage induced by acute-abdominal compartment syndrome in rats. *J Pineal Res* 2003; 35:163-168.
118. Diccionario de términos médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2012.
119. Ogilvie W.H., The late complications of abdominal war wounds. *Lancet* 1940; 2:253-56.
120. Bosscha K., van Vroonhoven T.J.M.V., van der Werken C., Surgical management of severe secondary peritonitis. *Brit J Surg* 1999; 86:1371-1377.

121. van Hensbroek P.B., Wind J., Dijkgraaf M.G.W., *et al.* Temporary closure of the open abdomen: A systematic review on delayed primary fascial closure in patients with an open abdomen. *World J Surg* 2009; 33:199-207.
122. De Iaet I.E., Ravys M., Vidts W., *et al.* Current insights in intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: open the abdomen and keep it open! *Langenbeck's Arch Surg* 2008; 393:833-847.
123. Kreis B.E., de Mol van Otterloo J.C.A., Kreis R.W., Open abdomen management: A review of its history and a proposed management algorithm. *Med Sci Monit* 2013; 19:524-533.
124. Ogilvie W.H. Surgical Lessons of War applied to Civil Practice. *Br Med J.* 1945; May 5;1(4400):619-623.
125. Steinberg D., On leaving the peritoneal cavity open in acute generalized suppurative peritonitis. *Am J Surg.* 1979; 137:216-220.
126. Open Management of the Septic Abdomen [editorial] *Lancet.* 1986; 2:138-139.
127. Broomé A., Hansson L., Lundgren F., Smedberg S., Open Treatment of Abdominal Septic Catastrophies. *World J Surg.* 1983; 7:792-796.
128. Broomé A., Hansson L., Lundgren F., Smedberg S., Open treatment of abdominal septic catastrophies. *World J Surg* 1983; 7:792-796.
129. Penninckx F.M., Kerremans R.P., Lauwers P.M., Planned Relaparotomies in the Surgical Treatment of Severe Generalized Peritonitis from Intestinal Origin. *World J Surg* 1983; 7:762-66.
130. Hedderich G.S., Wexler M.J., McLean A.P., Meakins J.L., The septic abdomen: open management with Marlex mesh with a zipper. *Surgery* 1986; 99:399-408.
131. Garcia-Sabrido J.L., Tellado J.M., Christou N.V., *et al.* Treatment of severe intra-abdominal sepsis and/or necrotic foci by an 'open-abdomen' approach. Zipper and zipper-mesh techniques. *Arch Surg* 1988; 123:152-156.
132. Borraez O.A., Abdomen abierto: la herida más desafiante. *Rev Colomb Cir.* 2008; 23:204-209.
133. Wittmann D.H., Aprahamian C., Bergstein J.M., Etappenlavage: advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. *World J Surg.* 1990; 14:218-226.
134. Ivatury R.R., Nallathambi M., Rao P.M., *et al.* Open management of the septic abdomen: therapeutic and prognostic considerations based on APACHE II. *Crit Care Med* 1989; 17:511-517.
135. Schein M., Saadia R., Jamieson J.R., Decker G.A. The «sandwich technique» in the management of the open abdomen. *Br J Surg* 1986;73:369-370.
136. García-Sancho Martín, L., Peritonitis terciarias. *An R Acad Nac Med* 2014; 131:597-629.
137. Lamme B., Boermeester M.A., Reitsma J.B., *et al.* Meta-analysis of relaparotomy for secondary peritonitis. *Br J Surg* 2002; 89:1516-1524.
138. van Ruler O., Mahler C.W., Boer K.R., *et al.* Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298:865-872.

139. Campbell A., Chang M., Fabian T., *et al.* Management of the open abdomen: from initial operation to definitive closure. Open Abdomen Advisory Panel, Am Surg 2009; 75 (11 Suppl.):S1-22.
140. Quyn A.J., Johnston C., Hall D., *et al.* The open abdomen and temporary abdominal closure systems--historical evolution and systematic review. Colorectal Dis. 2012;14:e429-38. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03045.x.
141. Regner J.L., Kobayashi L., Coimbra R., Surgical strategies for management of the open abdomen. World J. Surg 2012; 6:497-510.
142. Teixeira P.G., Salim A., Inaba K., *et al.* A prospective look at the current state of open abdomens. Am Surg 2008; 74:891-897.
143. Diaz J.J., Cullinane D.C., Dutton W.D., *et al.* The management of the open abdomen in trauma and emergency general surgery: part 1-damage control. J Trauma. 2010; 68:1425-1438.
144. Sherck J., Seiver A., Shatney C., Oakes D., Cobb L., Covering the «open abdomen»: a better technique. Am Surg. 1998; 64:854-857.
145. Ashcraft K.F., Atlas de Cirugía Pediátrica. Cap. 34. Onfalocele y gastrostomía. México, McGraw-Hill Interamericana. 1996. pp. 179-184.
146. Howard C.A., Turner W.W. Jr., Successful treatment of early, postoperative, necrotizing infection of the abdominal wall. Crit Care Med. 1989; 17:586-587.
147. Mattox K., Introduction, background, and future projections of damage control surgery. Surg Clin North Am 1997;77:753-759.
148. Iñaguazo D., Astudillo M.J., Abdomen abierto en la sepsis intraabdominal severa. ¿Una indicación beneficiosa? Rev. Chilena de Cirugía 2009; 61:294-300.
149. Joglar F., Agosto E., Marrero D., *et al.* Dynamic retention suture closure: modified Bogotá bag approach. J Surg Res 2010; 162:274-278.
150. Schein M., Saadia R., Decker G.G., The open management of the septic abdomen. Surg Gynecol Obstet. 1986; 163:587-592.
151. Vertrees A., Greer L., Pickett C., *et al.* Modern management of complex open abdominal wounds of war: a 5-year experience. J Am Coll Surg 2008; 207:801-809.
152. Nagy K.K., Fildes J.J., Mahr C., *et al.* Experience with three prosthetic materials in temporary abdominal wall closure. Am Surg. 1996; 62:331-335.
153. Losanoff J.E., Richman B.W., Jones J.W., Temporary abdominal coverage and reclosure of the open abdomen: frequently asked questions. J Am Coll Surg 2002; 195:105-115.
154. Fayman M.S., Schein M., Saadia R., Abdominal wall reconstruction after open management of the septic abdomen. S Afr J Surg 1990; 28:62-65.
155. Arigon J.P., Chapuis O., Sarrazin E., *et al.* Prise en charge des abdomens ouverts par la thérapie vacuum-assisted closure (VAC): évaluation retrospective de 22 malades. J. Chir. 2008; 145:252-61.
156. Pérez Domínguez L., Pardellas Rivera H., Cáceres Alvarado N., *et al.* Vacuum assisted closure: utilidad en el abdomen abierto y cierre diferido. Experiencia en 23 pacientes. Cir Esp 2012; 90:506-512.
157. Burch J.M., Ortiz V.B., Richardson R.J., *et al.* Abbreviated laparotomy and planned reoperation for critically injured patients. Ann Surg. 1992; 215:476-483.

158. Wittmann D.H., Compartment syndrome of the abdominal cavity. En: Irwin R.S., Cerra F.B., Rippe J.M., eds. *Intensive Care Medicine*. 4th ed. Lippincott-Raven Publishers; 1998. pp. 1888-1904.
159. Schein M., Saadia R., Jamieson J.R., Decker G.A., Aggressive treatment of severe diffuse peritonitis: a prospective study. *Br J Surg* 1988; 75:173-176.
160. Barker D.E., Kaufman H.J., Smith L.A., *et al.* Vacuum pack technique of temporary abdominal closure: a 7-year experience with 112 patients. *J Trauma* 2000; 48:201-206.
161. MacLean A.A., O’Keeffe T., Augenstein J., Management strategies for the open abdomen: survey of the American Association for the Surgery of Trauma membership. *Acta Chir Belg* 2008; 108:212-218.
162. Brock W.B., Barker D.E., Burns R.P., Temporary closure of open abdominal wounds: the vacuum pack. *Surgery* 1995; 61:30-35.
163. Boele van Hensbroek P., Wind J., Dijkgraaf M.G., *et al.* Temporary closure of the open abdomen: a systematic review on delayed primary fascial closure in patients with an open abdomen. *World J Surg* 2009; 33:199-207.
164. Miller P.R., Thompson J.T., Faler B.J., *et al.* Late fascial closure in lieu of ventral hernia: the next step in open abdomen management. *J Trauma*. 2002; 53(5):843-49.
165. Cothren C.C., Moore E.E., Johnson J.L., *et al.* One hundred percent fascial approximation with sequential abdominal closure of the open abdomen. *Am J Surg* 2006; 192:238-242.
166. Padalino P., Dionigi G., Minoja G., *et al.* Fascia-to-fascia closure with abdominal topical negative pressure for severe abdominal infections: preliminary results in a department of general surgery and intensive care unit. *Surg Infect* 2010; 11:523-528.
167. Björck M., Wanhainen A., Management of Abdominal Compartment Syndrome and the Open Abdomen. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47:279-287.
168. Sörelis K., Wanhainen A., Acosta S., *et al.* Open abdomen treatment after aortic aneurysm repair with vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45:588-594.
169. Acosta S., Bjarnason T., Petersson U., *et al.* Multicentre prospective study of fascial closure rate after open abdomen with vacuum and mesh-mediated fascial traction. *Br J Surg* 2011; 98:735-743.
170. Reimer M.W., Yelle J-D., Reitsma B., *et al.* Management of open abdominal wounds with a dynamic fascial closure system. *Can J Surg*. 2008; 51:209-214.
171. Verdam F.J., Dennis E., J.G.J., Dolmans D.E.J.G.J., Loos M.J., *et al.* Delayed Primary Closure of the Septic Open Abdomen with a Dynamic Closure System. *World J Surg* 2011; 35:2348-2355.
172. Roberts D.J., Zygun D.A., Grendar J., *et al.* Negative-pressure wound therapy for critically ill adults with open abdominal wounds: a systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:629-639.
173. Cheatham M.L., Demetrios D., Fabian T.C., *et al.* Prospective study examining clinical outcomes. *World J Surg* 2013; 37:2018-2030.
174. Frazee R.C., Abernathy S.W., Jupiter D.C., *et al.* Are commercial negative pressure systems worth the cost in open abdomen management? *J Am Coll Surg*. 2013; 216:730-733.

175. Kaplan M., Banwell P., Orgill D.P., *et al.* Guidelines for the Management of the Open Abdomen. WOUNDS. 2005; 17(Suppl 1):S1 S24.
176. Mukhi A.N., Minor S., Management of the open abdomen using combination therapy with ABRA and ABThera systems. J Can Chir 2014; 57:314-319.
177. Barie P.S.W., Eachenipati S.R., Shou J.: The Intensive Care Unit: The Next-Generation Operating Room. In: Britt L.D., Trunkey D.D., Feliciano D.V., eds. Acute Care Surgery. Principles and Practice. Chapter 8. New York, Springer 2007, pp. 106-124.
178. Mayberry J.C., Mullins R.J., Crass R.A., Trunkey D.D., Prevention of abdominal compartment syndrome by absorbable mesh prosthesis closure. Arch Surg 1997; 132:957-962.
179. De Waele J.J., Hoste E.A., Malbrain M.L., Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome--a critical analysis. Crit Care. 2006; 10:R51.

INTERVENCIONES

Prof. Clavero

Me ha encantado su conferencia por lo novedoso del tema y la repercusión que puede tener en la Obstetricia. Quiero preguntarle si las presiones en la cavidad abdominal son idénticas en ambos sexos, o si es que existen mecanismos especiales en la mujer que le permiten adaptarse mejor y más rápidamente a la hipertensión cavitaria. Vd. ha dicho que en el embarazo aparece, pero al término debe ser enorme la hipertensión, porque al hacer una cesárea comprobamos que prácticamente no queda espacio para las vísceras. El caso empeora en el embarazo gemelar, y no digamos en el de trillizos. Sin embargo rara vez aparecen los síntomas clínicos del síndrome de hipertensión cavitaria, salvo la polaquiuria.

Prof. López Timoneda

Al Prof. García-Sancho, felicitarle por su excelente conferencia y formularle dos preguntas: El aumento de la presión intraabdominal es signo de alteraciones agudas en los órganos contenidos en la cavidad abdominal. Es por ello, que su medición es de utilidad como instrumento diagnóstico y pronóstico.

1ª pregunta, ¿se debe cambiar la actitud terapéutica en función de la presión intraabdominal?

El grado severo de la hipertensión intraabdominal es una urgencia que requiere la descompresión del abdomen por vía quirúrgica,
2ª pregunta, ¿cuál es la mortalidad de la laparostomía descompresiva?

Prof. Rodríguez Rodríguez

Después de la magnífica intervención del Prof. García-Sancho sobre el síndrome compartimental abdominal, no voy a hablar del específico síndrome compartimental de miembros superiores o inferiores, de tanta importancia, como señalaba el Prof. Tellez de Peralta, para los médicos rehabilitadores. En el esquema zonal del síndrome compartimental abdominal que ha presentado el Prof. Garcia-Sancho, reflejaba entre otras regiones, el globo ocular y la rodilla.

Cuando existe una rodilla inflamada, edematosa, si existe en la capsula articular una mayor distensibilidad, frecuentemente en la parte posterior, se suele detectar ahora mediante RMN la existencia del conocido, desde hace ya muchísimos años, quiste poplíteo, que excepcionalmente, se rompe, y produce en la zona gemelar un dolor irascible agudo, del cual tenemos que hacer, a veces, un diagnóstico diferencial de una ruptura de fibras musculares: ¿Es posible que la lesión de la serosa sinovial, con un aumento de liquido sinovial como suele acontecer en la lesión ligamentosa, meniscal, condomalacia, artrosis, etc., y que da origen a un quiste de Baker, la existencia de un edema concomitante o síndrome compartimental abdominal, por si mismo con este mecanismo edematoso, puede originar o aumentar este proceso en la rodilla?

Muchas gracias por la claridad de exposición y la gran y actual síntesis desarrollada.

Prof. Téllez de Peralta

En primer lugar quiero felicitar efusivamente al Prof. García-Sancho por su magnífica disertación, exponiendo pormenorizadamente tanto la compleja fisiopatología como las múltiples posibilidades del tratamiento quirúrgico del síndrome compartimental abdominal.

Pretendo hacer algunas consideraciones sobre esta entidad, especialmente en relación con la localización más periférica, en las extremidades.

El síndrome compartimental es una entidad clínica condicionada por un aumento de la presión en un espacio cerrado, y este incremento de la presión puede producir lesiones irreversibles en las estructuras contenidas en dicho espacio.

El primer estudio clínico de un síndrome compartimental es atribuido a Volkman a finales del siglo XIX. En 1881 describió el estado de contractura irreversible de los músculos flexores de la mano por un proceso isquémico a nivel del antebrazo. Hildebrand, en 1906, acuñó el término de «contractura isquémica de Volkman» para describir el estado final de un síndrome compartimental que no ha sido tratado, sugiriendo que la elevada presión tisular sería la causa de la contractura isquémica, pensando que el problema subyacente era una obstrucción venosa responsable del incremento de la tensión muscular que secundariamente comprometería la circulación arterial de los músculos. Una vez liberada la obstrucción se produciría un periodo de recalentamiento y edema, con el rápido desarrollo de la contractura.

Fisiopatológicamente, el requisito fundamental para que se desarrolle un síndrome compartimental es que se produzca un aumento de la presión tisular en un espacio no dilatado. La distorsión creada entre el volumen y la presión subyacente hace que se interfiera con la circulación sanguínea del espacio cerrado inextensible.

La causa más frecuente del síndrome compartimental es el edema post-revascularización. El «aumento de la presión intracompartimental» puede producirse en dos circunstancias: por disminución del espacio o por aumento del contenido. El primer supuesto se produce por escayolas excesivamente apretadas, vendajes compresivos, cierres quirúrgicos de defectos fasciales después de hernias musculares o tras fasciotomías previas.

El otro supuesto de aumento del contenido compartimental se produce en el caso de hemorragia por traumatismo, fracturas, alteraciones de la coagulación, diálisis, etc.

Desde un punto de vista práctico, la causa más frecuente es el edema post-revascularización consecutivo a una reparación arterial, ya sea por lesiones como trombosis, espasmos o desgarros.

En relación al diagnóstico, la presencia de un dolor desproporcionado a la causa etiológica que ha desencadenado la situación, unido a un edema a tensión y un dolor aumentado por la movilización pasiva de los músculos que transitan por el compartimento, son las manifestaciones clínicas más importantes en un síndrome compartimental incipien-

te. Posteriormente pueden aparecer déficits sensoriales por la afectación periférica de los nervios que discurren por el compartimento.

Cuando aparecen déficits motores o parálisis, el síndrome compartimental está ya establecido, siendo obligatoria una intervención quirúrgica inmediata. Los pulsos periféricos suelen ser palpables, salvo que la causa etiológica sea una lesión arterial, y el relleno capilar a nivel de los dedos suele ser normal. Por esta razón la presencia de pulsos y un relleno capilar digital normal no deben desechar el diagnóstico de síndrome compartimental.

Como ha señalado el Prof. García-Sancho, las posibilidades del tratamiento quirúrgico en el síndrome compartimental abdominal son tan numerosas que indican que tal multiplicidad pone de manifiesto que no hay un procedimiento que sea más resolutivo que los otros. En contraposición, en el taponamiento cardíaco, otra forma de síndrome compartimental intratorácico, la pericardiocentesis o realizar una ventana pericárdica por vía subxifoidea resuelve rápidamente el problema. La única forma eficaz de tratar un síndrome compartimental en las extremidades es la fasciotomía. Solamente el retraso en practicarla o hacerla de manera incompleta explicaría un fracaso de este tratamiento. El tratamiento precoz es mejor que un tratamiento tardío. Es aún mejor la prevención de esta importante complicación.

Nuevamente mi felicitación al Prof. García-Sancho por su brillante exposición.

Prof.^a Castellano Arroyo

La felicitación por el interés y oportunidad del tema así como por la excelente conferencia.

En mi ejercicio pericial he tenido algún caso de cirugía abdominal considerada de bajo riesgo, por ejemplo colecistectomía, con mala evolución de la paciente. Tras la reclamación y en el estudio del caso encontramos contraindicaciones a la técnica de laparoscopia (obesidad, cirugías abdominales previas con adherencias, etc.) pero establecer el mecanismo inmediato del desenlace del fracaso multiorgánico ocurrido no era fácil. Mi pregunta es, ante la excelente información sobre el síndrome compartimental abdominal y su influencia sobre dinámica cardíaca, renal, etc. ¿Podría haberse producido en los casos comentados un síndrome compartimental abdominal de rápida evolución y que quedara sin un diagnóstico preciso en la historia clínica?

Respuesta: Sí que es posible ya que en la laparoscopia se insufla aire para distender las paredes abdominales y proceder a la intervención. En el insuflador hay un manómetro y se sabe que no se puede pasar de 20 mm, por el riesgo del síndrome compartimental abdominal, pero si se supera esta cifra, o con cifras más bajas pero por circunstancias de la paciente, sí que es posible que esta complicación se produzca.

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

DÍA 21 DE ENERO DE 2016

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

Discurso del Ilmo. Sr. D. JOSÉ M.^a FERNÁNDEZ-RAÑADA DE LA GÁNDARA

**PANORÁMICA DEL TRASPLANTE
DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)**

Laudatio por el Excmo. Sr. D. MANUEL SERRANO RÍOS

Académico de Número

LAUDATIO
DEL ILMO. SR. D. JOSÉ M.^a FERNÁNDEZ-RAÑADA DE
LA GÁNDARA

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL SERRANO RÍOS

Académico de Número

Excmo. Sr Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina
Profesor Poch Broto, Excmas Señoras y Señores Académicos, Señoras
y Señores.

Permítanme que comience este ejercicio de Laudatio a la recepción
del Dr. José María Fernández-Rañada de la Gándara como Académico
Correspondiente Honorario agradeciendo a los Profesores Académicos
Ana Villegas y Eduardo Díaz Rubio haberme concedido el privilegio de
ser yo mismo, quien haga esta presentación; dada mi larga y fraternal
amistad con el nuevo Académico Honorario.

Para tal propósito he tratado de describir las que estimo facetas pri-
mordiales en la carrera científico-médica del Dr. Fernández-Rañada: 1)
Quien es la persona del nuevo académico, 2) Su formación médica y el
origen de su vocación por la especialidad de Hematología/Oncohemato-
logía. 3) Sus actividades y logros. Sus contribuciones científicas: Publi-
caciones. Congresos. Otras actividades y méritos. 4) Síntesis final de su
carrera profesional; y de su futura integración en nuestra Real Academia
Nacional de Medicina.

I LA PERSONA DEL NUEVO ACADÉMICO

El Dr. José María Fernández-Rañada nació en Santander en el Año
1945. Hijo de un bien reconocido clínico generalista en la famosa villa
de Solares; y miembro de una familia numerosa de la que resultó ser
el único con vocación y destino profesional de médico. El mismo se
define como una persona típica del norte (Cantabria, en su caso) con
estas palabras: «la gente del norte somos poco expresivos aunque, a ve-
ces, parezca lo contrario». Tal como le conozco creo que nuestro nuevo

Académico Honorario es una persona muy inteligente, de carácter firme, contundente a veces, sensible, con marcado sentido de la amistad y del humor. Características de nuestro nuevo Académico que puedo certificar.

II FORMACIÓN MÉDICA. EL ORIGEN DE SU VOCACIÓN HEMATOLOGICA

Tomada ya su decisión de ser médico, José María Fernández-Rañada realizó sus estudios de Licenciatura en Medicina y Cirugía (1962-1968) en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Y alcanzó el grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid con la Tesis titulada: «Estudios citodinámicos en la Leucemia Mieloide Crónica», con la calificación de sobresaliente «cum laude» bajo la dirección del catedrático y gran maestro de la Hematología Profesor José Sánchez-Fayos.

Su trayectoria médica profesional comienza con la realización del programa de Médicos/Residentes (1969-1973) en la Fundación Jiménez-Díaz, dirigida a su especialización de Postgrado en el Servicio de Hematología de aquella Fundación. Pero como el propio Fernández-Rañada ha escrito, «partió de una situación de ventaja dada mi estancia previa en Medicina Interna en la inolvidable estación IV (Prof. J. Perianies Carro) de aquella «Institución». Incidentalmente, diré, que fue en ese período de tiempo (dos años) cuando yo mismo pude reconocer en el Dr. Fernández-Rañada una clara vocación por aprender, su gran capacidad de trabajo y admirable búsqueda de la excelencia en su quehacer clínico. Y tan importante o más aún fue comprobar su gran fortaleza para afrontar cuantas dificultades, alguna bien difícil, que se le hubieren presentado. Desde entonces, hemos mantenido una sólida amistad e incluso alguna colaboración profesional entre nuestros respectivos campos de interés científico-médico. Si bien la experiencia en Medicina Interna ha determinado en nuestro nuevo Académico Honorario una visión global u holística del paciente, es claro que su vocación hematológica, según sus palabras «le incitaron desde el principio a intentar el desarrollo en España de una práctica de la Hematología Clínica, deslindada de otras especialidades fronterizas con límites imprecisos como pudieran ser la Oncología y la Patología Clínica». Ilusión ésta que Fernández-Rañada mantuvo en las sucesivas etapas de su actividad profesional: En primer lugar en el

Hospital 12 de octubre en cuyo Servicio de Hematología y Hemoterapia ocupó sucesivamente las responsabilidades de Médico-Adjunto (1973-1975) y de Jefe de Sección (1975-1977). Y en cuyo hospital desarrolló con otros colegas la primera Unidad Clínica de Hemato-oncología existente en España (1970). Posteriormente, consolidó ese interés en el Hospital de la Princesa (1977-2007) como Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia. Allí y durante 30 años logró formar un equipo de colaboradores de gran pericia clínica en el tratamiento de hemopatías malignas (linfomas, leucemias, mielomas) y en la investigación clínico translacional en áreas tan importantes como la del trasplante de médula ósea. En este último campo, fue esencial la estancia (1982) como «Fellow» del Dr. Fernández-Rañada en el famoso hospital de Londres «Hammersmith» con cuyas enseñanzas, pudo fundar en el Hospital de la Princesa una «unidad de trasplante de médula ósea» con extraordinaria repercusión nacional para «curar» o detener la progresión de ciertas hemopatías malignas (por ejemplo linfoma tipo Hodgkin /no Hodgkin). En este contexto, es especialmente destacable la experiencia específica adquirida por dicho grupo en el desarrollo y aplicación terapéutica del trasplante de médula ósea alogénico, autólogo, en individuos no emparentados. Hasta el año 2007 más de 1500 de esos trasplantes habían sido ya realizados. Asimismo el Dr. Fernández- Rañada, en colaboración con el Dr. Matesanz (Dr. General de trasplantes y también académico Honorario de nuestra Real Academia), introdujo esta estrategia terapéutica de trasplante de progenitores hematopoyéticos en la correspondiente Organización Nacional. Una iniciativa que atrajo a España (y al grupo del Dr. Fernández-Rañada) a numerosos especialistas en oncohematología nacionales y extranjeros, entre ellos a muchos expertos de Latinoamérica deseosos de seguir aquí su formación específica en dicho tipo de trasplantes. También nuestro nuevo académico con su grupo extendió su colaboración con el Ministerio de Sanidad y con otras entidades en distintas comisiones específicas para el uso esa estrategia terapéutica en diversas otras situaciones hematológicas/oncológicas (p.e. tumores sólidos, SIDA); y aumentó su cooperación investigadora con muchos otros servicios hospitalarios, entre ellos el de Inmunología en el Hospital de la Princesa.

Si importante ha sido la labor de Fernández-Rañada en impulsar una asistencia e investigación clínica de alta calidad en ese Servicio, no menor lo ha sido su labor como Jefe de Servicio, lo cual ha sido reconocido por muchos de sus colaboradores como pude comprobar en un reciente homenaje que le fue por ellos dispensado. Esa cualidad de «gestor» expli-

ca que el Dr. Fernández-Rañada aceptara el reto de la Dirección del Hospital de la Princesa (1983-85), cargo que desempeñó con notable eficacia.

Una vez acabada su etapa profesional en dicho Hospital, nuestro nuevo académico continuó su actividad clínica como Director de la Unidad de Hematología clínica y del Programa de trasplante hematopoyético en el Hospital Clínico Ruber de Madrid (1986-2006) y luego hasta la actualidad (2006-2015) con la misma responsabilidad en el Hospital Universitario Quirón de nuestra ciudad.

Paralela a esta tan prolongada dedicación a la clínica práctica e investigación traslacional en hematología, ha sido la ininterrumpida dedicación del nuevo académico honorario a la enseñanza posgraduada (residentes, especialistas en Hematología en el sistema MIR) y también a estudiantes de medicina en el ámbito académico de las Facultades de Medicina de la Universidad Autónoma y de la Universidad Complutense de Madrid como Profesor Asociado. Ha dirigido varias Tesinas de Licenciatura y 10 Tesis Doctorales todas calificadas con sobresaliente «cum laude».

III LAS CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS

Hematólogo integral o «total», el Dr. Fernández-Rañada ha prestado una atención especial a dos áreas específicas de la Oncohematología: 1.- La terapéutica de enfermedades hematológicas. 2.- El trasplante hematopoyético.

Las contribuciones clínico-científicas del Dr. Fernández-Rañada se traducen en una extensa bibliografía con 145 artículos originales recogidos en la prestigiosa selección de Pubmed (Enero 2016) con otras 150 publicaciones en Revistas Nacionales (originales, revisiones); con más de 2000 citas totales e índice H de 24. Mas del 80% de sus artículos han sido publicados en revistas de alto-muy alto índice de impacto situadas en el 1º ó 2º cuartil de su correspondiente área temática (por ejemplo J. Clinical Oncology, Bone marrow trasplantation); y en su gran mayoría la posición de nuestro nuevo académico es la de autor principal o senior.

En síntesis, es imposible siquiera resumir las numerosas contribuciones originales de este grupo de trabajo que, en esencia se traducen en ensayos clínicos muy novedosos en el tratamiento de Leucemias y Linfomas; y muy especialmente como se ha repetido, el trasplante de médula ósea en diversas patologías Onco-hematológicas (mieloma, Hod-

gkin, otros linfomas...). Por sugerencia suya podrían citarse, entre tantas otras, estas dos: «El estudio de movilización de células progenitoras hematopoyéticas para trasplante autólogo en Mieloma múltiple» publicado en la revista *Bone Marrow Transplantation* en 1997 (20, 211-217) que se ha convertido en una auténtica estrategia «estándar» a nivel internacional. Otra podría ser la referida a «La ventaja del interferon alpha asociado a quimioterapia en la inducción de ... Linfomas indolentes respecto a supervivencia, publicado en otra revista de gran prestigio: *Journal of Clinical Oncology* en 1998 (16, 1538-1546) y con gran repercusión internacional.

Por otra parte nuestro nuevo académico ha sido editor/ co-editor de unos 12 libros referidos a Hematología y/o Oncohematología alguno de los cuales como el dedicado a «Terapia en Oncohematología» en colaboración con el Dr. Alegre Amor ha alcanzado su cuarta edición en el año 2014. Y de modo similar sus «Cuadernos de Hematología» (2008-2012) publicados por la Fundación Leucemia y Linfoma de cuyo Patronato y Comité Científico es Presidente. Del mismo modo son muy numerosas otras actividades como Congresos Nacionales (unos 300) e Internacionales (unos 200) de Hematología/Oncología a los que el Dr. Fernández-Rañada y su grupo han contribuido con aportaciones originales.

Otros escenarios de su actividad profesional incluyen simposia (>100), seminarios y cursos (más de 200) a nivel Nacional e Internacional, así como su participación en Comisiones Nacionales de la especialidad de Hematología y Hemoterapia de cuya Asociación ha sido Presidente. Y en varias otras en España e internacionalmente (p.e. Comisión Nacional de Trasplante Hematopoyético; Fundación Internacional José Carreras, etc). En este contexto es muy destacable su labor como Presidente; de la Fundación de Leucemia y Linfoma, así como la de Coordinador de Becas de Investigación (Marcos Fernández) en aquellas áreas de la Hematología. El nuevo académico es miembro de numerosas Sociedades Científicas nacionales e internacionales y revisor científico en muchas de sus revistas especializadas. Asimismo, entre varios otros reconocimientos que ha recibido es muy importante el de la Encomienda de la Orden Civil de Sanidad.

Por fin, antes de terminar esta panorámica global del currículum vital del Dr. Fernández-Rañada queremos destacar el fundamental apoyo y extraordinaria colaboración que siempre ha recibido de su esposa Mercedes López-Dóriga (enfermera de vocación y titulación); y desde luego de sus cuatro hijos ninguno de ellos médico/a.

En resumen: Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Excelentísimas y Excelentísimos Académicos concluimos esta Laudato en nombre de los Excelentísimos Profesores Villegas y Díaz Rubio y en el mío propio, con la convicción de que el tan merecido honor hoy conferido por esta Institución al Dr. Fernández-Rañada le sirva también de estímulo para aportar su excelencia profesional y probada creatividad intelectual al quehacer científico de nuestra institución.

Enhorabuena al nuevo académico correspondiente honorario, a su esposa e hijos.

Queda así dicho.

PANORÁMICA DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ M.^a FERNÁNDEZ-RAÑADA DE LA GÁNDARA

Académico Correspondiente Honorario

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina
Profesor Poch Broto.

Señoras y señores académicos, señoras y señores.

En primer lugar, agradecer el nombramiento a la Real Academia Nacional de Medicina y también dar las gracias específicamente a algunas personas que con independencia de mi familia, han sido determinantes en mi trayectoria como médico. Quiero mencionar inicialmente al Prof. Serrano Ríos amigo y maestro, al que debo una visión humanística global, habiendo sido su creatividad un impulso para mi formación y desarrollo. Asimismo, en el plano hematológico, resaltar mi deuda con el Prof. Sánchez Fayos que siempre fue capaz de estimular mi vocación e interés por la hematología, transmitiéndome los grandes conceptos y bases de la especialidad. Recordar también la figura del Dr. John Goldman a quien debo el aprendizaje del procedimiento del trasplante. También dar las gracias a los profesores A. Villegas y Eduardo Díaz Rubio por avalar la propuesta del Prof. Serrano Ríos para mi candidatura. Recordar a todos los médicos que han trabajado conmigo en distintas instituciones, por darme la oportunidad del aprendizaje a su lado.

Voy a limitar mi exposición al trasplante alogénico de médula ósea, es decir el que requiere un donante y no células autólogas. La historia del TPH, coloquialmente conocido como trasplante de médula ósea (TMO) se inicia en la década de los 50. En esta época, el diagnóstico de leucemia era prácticamente una sentencia de muerte. La introducción de la quimioterapia consiguió alivio para muchos pacientes y cura definitiva a un número creciente de enfermos, sobre todo niños con leucemia aguda linfoblástica. A finales de los años 70 y sobretodo comienzos de los 80 un nuevo procedimiento terapéutico, el trasplante de médula ósea (TMO) comenzó a extenderse en Estados Unidos y Europa. La historia del tras-

plante, está ligada a la finalización de la segunda guerra mundial, tras los efectos devastadores de las explosiones atómicas. En estos años, se comenzó a investigar acerca de los posibles métodos para la protección frente a la irradiación letal. Se observó que los ratones sometidos a dosis altas de radioterapia eran capaces de sobrevivir mediante la protección del bazo con plomo o tras la inyección intravenosa de células de médula ósea de otro ratón de la misma especie. El efecto protector se debía a la formación de colonias mixtas de células hematopoyéticas que tenían lugar en el bazo y en la médula ósea. Se pudo probar con marcadores cromosómicos el origen unicelular de las colonias mixtas hematopoyéticas. En otras palabras, se identificaron las células pluripotenciales, habitualmente conocidas como células madre.

La utilización clínica con carácter urgente y circunstancial del TMO ocurrió inicialmente en 1959, tras un accidente en una Central Nuclear de Yugoslavia, siendo los resultados clínicos desalentadores. El procedimiento y desarrollo del TMO no tuvo lugar hasta el principio de los años 70, gracias a los trabajos experimentales y clínicos de Thomas, Good, Santos y otros. El Dr. Thomas obtuvo el premio Nobel de medicina por este motivo, pocas veces un clínico lo ha recibido, y desde entonces la técnica del TMO se ha convertido en un formidable arma terapéutica que ha beneficiado a multitud de enfermos con anemia aplásica, algunos trastornos genéticos, inmunodeficiencia severa combinada y diversas neoplasias hematopoyéticas, singularmente diversas formas de leucemia aguda y crónica.

En síntesis, el procedimiento de TMO consiste en la aplicación de un tratamiento quimioradioterápico ordinariamente ciclosfosfamida y radiación corporal total fraccionada o exclusivamente quimioterápico como la pauta busulfanciclofosfamida a dosis mieloablativas, con la intención de destruir la médula ósea del paciente y procurar su rescate mediante la trasfusión de células progenitoras de la médula ósea de un donante apropiado, generalmente de un hermano HLA idéntico. Con posterioridad a la infusión de médula ósea se efectúa una pauta de inmunosupresión prolongada, habitualmente la combinación metotrexate y ciclosporina A para tratar de prevenir la enfermedad injerto contra huésped (EICHL complicación fundamental del trasplante alogénico. En principio, los candidatos más comunes a trasplante fueron los pacientes jóvenes, menores de 40 años, afectados de leucemia aguda en remisión o recidiva precoz y enfermos con leucemia mieloide crónica y anemia aplásica. El procedimiento se mostró capaz de curar del 15 al 60% de los

pacientes con leucemia aguda dependiendo del momento del trasplante, bien en recaída, primera remisión o sucesivas, a cifras cercanas al 80% en enfermos con leucemia mieloide crónica en primera fase crónica, es decir, en una etapa temprana de la enfermedad y en casos graves de anemia aplásica. El fallo del trasplante venía dado fundamentalmente por la toxicidad del procedimiento. Las complicaciones más graves consistían en fracaso del injerto o rechazo, minimizado por la megaterapia, EICH aguda y crónica, neumopatía intersticial, enfermedad venoclusiva hepática e infección por una variedad de microorganismos, siendo particularmente importante el citomegalovirus (CMV). Dependiendo de la selección de enfermos, la mortalidad peritrasplante, es decir en los 100 primeros días postrasplante, se acercaba al 15-25% para la mayoría de los equipos. Así mismo, las cifras de recaída de la enfermedad eran variables en función del momento del trasplante, pudiendo llegar desde el 20 al 50% aproximadamente. Esta última cifra de recidiva ocurría si el procedimiento se efectuaba en fases tardías de la evolución de la enfermedad.

El desarrollo del TMO, aunque significó un considerable avance terapéutico fue observado como claramente insuficiente ya que venía lastrado por diversos hechos: Conocimiento insuficiente del HLA, limitación de la edad de los enfermos y graves complicaciones potenciales como ya se ha referido, sustancialmente entre otras, enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica.

Para tratar de expandir el procedimiento y hacerlo factible a un número mayor de pacientes, se dieron a partir de la década de los 90 una serie de pasos fundamentales.

- 1.- Mejor conocimiento del sistema HLA, pasándose de la tipificación serológica a la molecular.
- 2.- Empleo de nuevas fuentes de progenitores hematopoyéticos, utilizándose no solo médula ósea, sino también progenitores movilizados de la sangre periférica y células del cordón umbilical, por lo que el clásico término de TMO ha sido sustituido por el de TPH.
- 3.- Uso de los tratamientos mieloablativos en los pacientes más jóvenes, y aplicación de las llamadas terapias de intensidad reducida o mini trasplantes en pacientes de edad, lo que ha permitido un empleo más generalizado de la técnica del trasplante.
- 4.- Mejoría de las técnicas de soporte, en un sentido amplio, lo que ejemplifica muy bien los avances en la trasfusión de hemoderiva-

dos para evitar infecciones vehiculadas a través de la sangre, factores de crecimiento, nuevos fármacos inmunosupresores y modernos agentes antimicrobianos.

Actualmente podemos formularnos dos cuestiones:

1.- ¿Serán capaces los nuevos tratamientos basados en dianas moleculares de eliminar algunas indicaciones de TPH?

2.- ¿Cuál es hoy la posición estratégica del TPH en la terapia oncohematológica? Y cuál es el futuro previsible?

Intentaremos contestar a estas dos preguntas.

Como es bien sabido en la vida y en el desarrollo científico en general, pocas cosas resisten al paso del tiempo y voy a tratar de ejemplificarlo contestando a la primera pregunta que nos hacíamos ¿desplazarán los tratamientos moleculares a terapias radicales como el trasplante? En 1982 efectuamos el primer trasplante de médula ósea alogénico practicado en España a un enfermo afecto de leucemia mieloide crónica en la primera fase crónica de la enfermedad, consiguiéndose la curación del mismo. En las dos décadas posteriores, nuestro equipo realizó trasplante alogénico de médula ósea a un número aproximado de 200 pacientes con leucemia mieloide crónica, remitidos con esta finalidad. La mayor parte fueron efectuados en fase temprana de la enfermedad. La mortalidad peritrasplante fue aproximadamente de un 10% y también un 10% de los casos sufrieron recaída fundamentalmente en los primeros años tras el trasplante. Así pues, un 80% de los enfermos obtuvieron la curación, la mayoría de ellos permaneciendo con un buen estado clínico. Al comienzo de los 2000 se introdujeron en España los inhibidores de la tirosinquinasa bcr/abl, concretamente el Imatinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica. Posteriormente han sido desarrollados otros inhibidores tales como Dasatinib, el Nilotinib, y el Bosutinib. Los inhibidores mencionados han logrado la remisión hematológica, citogenética y molecular en un número sustancial de pacientes, prolongando claramente la vida de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Se encuentran en marcha estudios para evaluar la suspensión del fármaco tras años de tratamiento sin signos de enfermedad mínima residual. Por ello, el trasplante ha sido desplazado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica a un papel marginal, cayendo de manera dramática a nivel internacional el número de enfermos trasplantados por este motivo. Esto constituye un notable ejemplo, quizá el mayor en el área oncológica, de cómo la farmacología ha suprimido la necesidad de una técnica radical como es el trasplante.

Actualmente el trasplante alogénico sigue siendo una indicación para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase avanzada, los que desarrollan otras mutaciones, o no responden a los inhibidores.

Conviene recordar para contestar a la segunda pregunta respecto al papel actual del trasplante alogénico, que hoy en día en la práctica casi todos los candidatos potenciales a trasplante pueden disponer de un donante adecuado. La primera opción es sin duda un hermano HLA idéntico en los locus A, B, C y DRB1 por técnicas de alta resolución. Sólo un 25-30% de los pacientes tienen este tipo de donante, calculando un tamaño de 2.7 hijos por familia. La probabilidad de encontrar un donante familiar con una sola diferencia HLA es sólo de un 10%. Por tanto, habría un máximo de 35-40% de pacientes que podrían disponer de un donante familiar HLA idéntico.

En otras palabras, más de la mitad de los enfermos no disponen de donante apropiado dentro de la familia. Para ellos, debe de buscarse un donante alternativo, bien un donante no emparentado o bien un donante haploidéntico. Si la opción tras una consulta al registro mundial de donantes altruistas de hallar un donante no emparentado compatible fuera muy rara y el enfermo posee un haplotipo frecuente, está indicada la práctica de un estudio familiar ampliado a otros parientes. Se considera un donante no emparentado adecuado, cuando existe identidad en los locus A, B, C, DRB1 y DQB1 por técnicas de alta resolución (10/10). Sería aceptable un 9/10 o un 8/10 siempre que las diferencias afecten a DQB1. En las situaciones que existan varios donantes no emparentados idóneos se recomienda ampliar el tipaje (DPB1) y tener en cuenta algunos datos clínicos tales como:

- 1.- edad del donante, mejor siempre joven
- 2.- identidad serológica frente a CMV
- 3.- varones o en su defecto mujeres nulíparas
- 4.- tener en cuenta también otros factores como el peso y el grupo ABO y reactividad KIR.

La posibilidad de encontrar un donante no emparentado en los registros internacionales depende de razones genéticas y puede llegar a ser tan alta como del 75% en pacientes de raza europea. Los trasplantes de donante no emparentado, de manera similar a lo que ocurrió con los donantes familiares HLA idénticos, comenzaron a practicarse con médula ósea, habiendo sido desplazados posteriormente por el uso mayoritario

de la sangre periférica en pacientes con neoplásicas hematológicas. Sin embargo, en afecciones no malignas como la anemia aplásica se siguen utilizando como fuente celular de trasplante los progenitores la médula ósea, ya que se asocian a una menor tasa de enfermedad injerto contra huésped y a una mayor supervivencia. Entre las ventajas de la utilización de progenitores hematopoyéticos periféricos se pueden citar entre otras el poder realizar el procedimiento de manera ambulatoria, la ausencia de necesidad de anestesia general, la falta de importancia de la desproporción de peso entre donante y receptor y la ausencia de necesidad de eritrodeplección en casos con incompatibilidad mayor ABO. Como dato negativo del uso de los progenitores hemoperiféricos, cabe destacar el incremento de casos de enfermedad contra huésped crónica, aunque es de destacar la mayor rapidez del injerto y la similar supervivencia. En España se han efectuado desde 1994 a la actualidad cerca de 5000 trasplantes con donantes no emparentados. Según datos del Registro Español de Donantes de Medula Ósea (REDMO) el tiempo de búsqueda se ha reducido extraordinariamente en los últimos años, estando en el momento presente entre 1-2 meses. El número de donantes disponibles a nivel mundial supera los 25 millones y en España es próximo a los 250.000.

Con respecto al trasplante de células del cordón umbilical los criterios de compatibilidad son menores que los exigidos para los donantes no emparentados de médula ósea o sangre periférica. Se aceptan como válidos para trasplante, cordones con un máximo de 2 diferencias HLA, considerando los locus A, B y DRB1. Los trasplantes de cordón 6/6 son equiparables a los no emparentados 10/10 o 10/9. El uso de progenitores de cordón ha sido más limitado empleándose más comúnmente en pacientes pediátricos y ulteriormente con mayor frecuencia en pacientes adultos. Según la organización nacional de trasplantes (ONT) en el periodo 1996-2012 se efectuaron en España 1191 trasplantes de cordón. Por un lado, la ventaja del cordón es doble, la logística es decir, rapidez de localización y la ventaja de poder utilizar una fuente celular con mayor disparidad HLA.

Aunque una gran mayoría de candidatos consiguen donante bien familiar, bien no emparentado o alternativamente cordón, algunos no lo obtienen. El procedimiento de búsqueda de un donante no emparentado requiere generalmente un tiempo aproximadamente cercano a 2 meses, un alto coste económico y aunque el cordón es de disponibilidad rápida presenta otros inconvenientes, tal como injerto demorado, inmunodeficiencia prolongada, larga estancia hospitalaria y un alto coste económico.

Por todo ello, se ha reafirmado el interés en los últimos 5 años por los donantes familiares HLA no compatibles. Los intentos de trasplante haploidéntico en la época de los 90, fueron desalentadores, básicamente por la alta incidencia y severidad de la enfermedad injerto contra huésped atribuible a la disparidad HLA. La depleción de células T en el inoculo bien con anticuerpos monoclonales o con inmunotoxinas produjo reducción de la incidencia de enfermedad injerto contra huésped, a costa del incremento notable de fallos del injerto, problemas en la reconstitución inmune y claramente un mayor riesgo de recaída. Por ello, esta vía fue temporalmente abandonada. Un paso muy importante en la resolución del problema del trasplante haploidéntico ha sido el uso primeramente experimental y posteriormente clínico del efecto de dos dosis altas de ciclofosfamida 50 mgr/kg los días 3 y 4 postrasplante, que destruye selectivamente las poblaciones T aloreactivas tanto del donante como del receptor en plena multiplicación en ese momento, sin afectar a las células tronco y a otras poblaciones linfocitarias responsables de la reconstitución inmune. Esto se tradujo clínicamente en una incidencia de fracaso del injerto baja y una tasa de enfermedad injerto contra huésped muy aceptable. Se han realizado estudios comparativos, aunque históricos, entre trasplantes haploidénticos con ciclofosfamida postrasplante, con depleción T, con donantes no emparentados y con hermanos HLA idénticos siendo los resultados en general similares o incluso favorable al haplo en supervivencia, aunque con mayor riesgo de recidiva si se emplean regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida. Se está investigando la utilización de acondicionamientos mieloablativos y el uso de progenitores de sangre periférica como fuente celular de dichos trasplantes. Los datos preliminares apuntan que estos aspectos pueden efectuarse al igual que otros alogénicos.

En resumen, esta nueva fuente de progenitores para trasplante, permite un procedimiento seguro y válido en pacientes con urgencia de trasplante que no dispongan de un familiar HLA idéntico o un donante no emparentado compatible rápidamente disponible. Es muy posible que con una mayor experiencia clínica en los próximos años ocurra un desplazamiento del número de trasplantes no emparentados a favor del haplo, sustituyéndose así al menos en parte el alto coste de las donaciones internacionales.

Por tanto a nuestra segunda pregunta acerca de la posición estratégica del trasplante en el tratamiento de las neoplasias hematológicas, singularmente la leucemia, se puede concluir a fecha de hoy que la práctica

totalidad de los candidatos a trasplante disponen de un donante apropiado y que el trasplante sigue siendo el único procedimiento curativo para muchos enfermos.

Entre las indicaciones actuales del trasplante alogénico según el grupo europeo (EBMT) y el español (GETH) figuran un grupo muy amplio de enfermedades neoplásicas básicamente leucemia aguda, mielodisplasia, linfomas de fase avanzada, neoplasias, mielo y linfoproliferativas crónicas y leucemia linfática crónica avanzada. Asimismo, se encuentran entre las indicaciones enfermedades no neoplásicas adquiridas, como la anemia aplásica y una variada relación de afecciones no neoplásicas hereditarias, por ejemplo la inmunodeficiencia severa combinada y algunas hemoglobinopatías graves como la talasemia mayor y la drepanocitosis.

Para finalizar, recordar que lo que hoy es verdad puede no serlo mañana y que la obtención de algunas respuestas da lugar a nuevas preguntas. La posición de medidas frente al tratamiento del cáncer en general, como la cirugía, la radioterapia, la inmunoterapia, las terapias moleculares y el trasplante alogénico de medula ósea seguirá siendo relevante, matizándose progresivamente las indicaciones en función de la investigación, y ya que hablamos del trasplante conviene resaltar su papel como única opción curativa para un número significativo de pacientes hematológicos básicamente por su frecuencia aquellos afectos de diversos tipos de leucemia y linfoma. No puedo acabar sin agradecer a todos los pacientes que he tenido la ocasión de tratar a lo largo de muchos años, todo lo que me han aportado.

Quiero recalcar a la Real Academia Nacional de la Medicina, mi interés por cooperar en todas aquellas tareas en las que pueda ser útil para esta institución.

II SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 26 DE ENERO DE 2016

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

EL PESO DE LA LUZ ***THE WEIGHT OF LIGHT***

Por el Excmo. Sr. D. ALBERTO GALINDO TIXAIRE

Académico de Número

Resumen

La luz acompañó a Einstein en muchas de sus geniales ideas. Aquí recordaremos algunas. Primero, su «muy revolucionaria» discretización de la energía electromagnética. Segundo, el efecto de la gravedad sobre la dirección de propagación y sobre la frecuencia de los rayos de luz. Por aquella, recibió el Nobel; por éste, saltó a la fama popular. El Universo profundo nos regala impresionantes imágenes que testimonian la ubi-cua focalización de la luz por lentes colosales como galaxias y cúmulos.

Abstract

Light was central to many of Einstein's physics-changing ideas. We shall recall here some of them. First, his «very revolutionary» discretization of electromagnetic energy. Second, the influence of gravity on the propagation direction of light rays and on their frequencies. For the first, Einstein won the Nobel Prize. Thanks to the second, he leaped to universal fame. Deep skies offer us amazing images which are witnesses to the ubiquitous light strong focusing by colossal lenses as galaxies and clusters thereof.

INTRODUCCIÓN

El propósito de esta conferencia es unirnos a las celebraciones de dos acontecimientos que reclamaron la atención de la comunidad física en el pasado año 2015: el centenario de la presentación por Albert Einstein de sus ecuaciones definitivas para la gravitación (25 de noviembre de 1915) ante la Real Academia Prusiana de Ciencias en Berlín, y el Año Internacional de la Luz. Y como precisamente este agente físico, la luz, desempeñó un papel central en la génesis de la Relatividad General, lo hemos escogido como protagonista de nuestra doble atención.

Tras recordar el nacimiento del cuanto de luz en 1905 y comentar brevemente su doble naturaleza corpuscular y ondulatoria, pasaremos a presentar el principio de equivalencia, y sus consecuencias sobre la influencia de la gravitación en el tiempo de los relojes, en la frecuencia de las ondas electromagnéticas, y en la velocidad de la luz. Todo ello nos conducirá a la conclusión de la pesantez de la luz, que ilustraremos con llamativas imágenes de anillos de Einstein, imágenes múltiples de cuásares, galaxias y supernovas, y como colofón la impresionante distorsión óptica que un agujero negro puede producir como lente gravitacional.

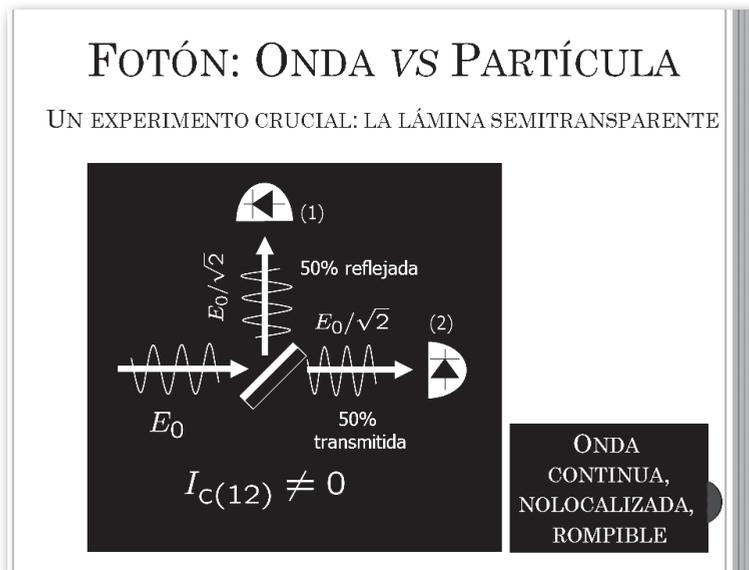
1. EL FOTÓN

Albert Einstein (AE) propuso en 1905 una naturaleza corpuscular para la luz, dual a su naturaleza ondulatoria.¹ Calificó personalmente el trabajo en cuestión como de «*sehr revolutionär*». La luz, afirma en él, consta de una colección de unidades de radiación electromagnética (EM), los *Lichtquanten* (después llamados **fotones**). Son los cuantos del campo electromagnético, unos paquetes de energía indivisibles. No se puede absorber parte de la energía de un fotón; o se absorbe toda, o nada. La comprobación experimental directa de este hecho no se logró hasta casi 70 años después de su introducción en la física por AE. Hubo que esperar a que la tecnología permitiera crear fotones de uno en uno, a la carta.

¹ A. Einstein, *Über einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichtes betreffenden heuristischen Gesichtspunkt*, *Annalen der Physik* **17**, 132-148 (1905).

En el universo conocido hay unos 10^{89-90} fotones; la mayor parte de ellos están en la radiación de fondo ($411/\text{cm}^3$) que permea a todos los rincones del universo, a una temperatura uniforme de $2.7255 \pm 0.0006 \text{ K}$.²

Repasemos la dualidad onda-partícula con el fotón. De acuerdo con la física clásica, la radiación EM es de naturaleza continua, y un haz de rayos que incidiera sobre un divisor de haz³ (DH) se escindiría en dos subhaces que podrían disparar a la vez sendos detectores.

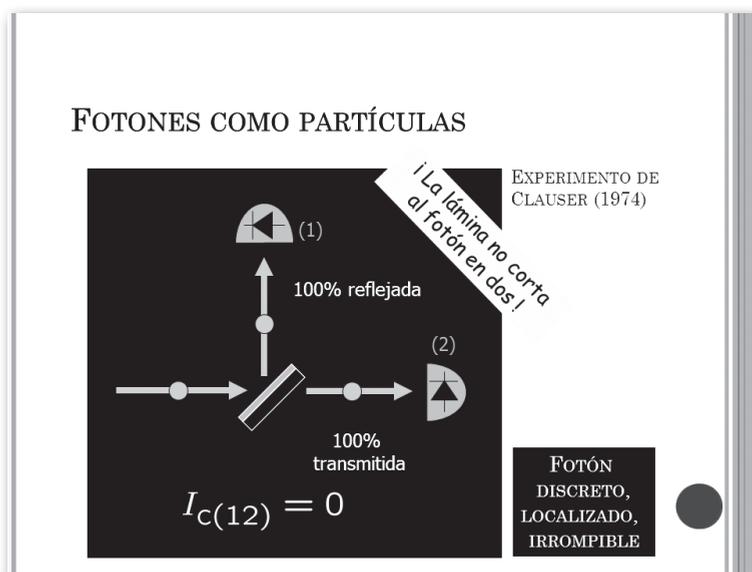


Un experimento de Clauser (1974) mostró que un fotón, como paquete indivisible de luz, no puede ser absorbido por dos detectores dis-

² Esta uniformidad en la temperatura del fondo cósmico de microondas se observa tras extraer de ese fondo una componente dipolar del orden del mK debida al movimiento del Sistema Solar; subsisten mínúsculas anisotropías (de amplitud unos 10^{-5} K), testigo de fluctuaciones cuánticas en el cosmos primigenio que, amplificadas por la inflación, propiciarían pequeñas irregularidades en la densidad del universo y con ello semillas para la nucleación de las grandes estructuras astrofísicas hoy conocidas.

³ El divisor de haz es un cubo de cristal formado por dos prismas triangulares, de sección sendos triángulos rectángulos, pegados por la cara diagonal con poliéster o adhesivo de uretano, y con espesor tal que, al incidir ortogonalmente un rayo de luz, este se refleja el 50% en dirección perpendicular y se transmite el resto (reflexión total frustrada). También se consigue el mismo efecto con un espejo semiplatedado, con una capa de metal de espesor adecuado para que los rayos que inciden a 45° se transmitan un 50% y el resto se refleje.

tintos; solo dispara a uno de ellos, pero eso sí, elige al azar o reflejarse totalmente y disparar al detector 1, o transmitirse totalmente y disparar al detector 2.⁴



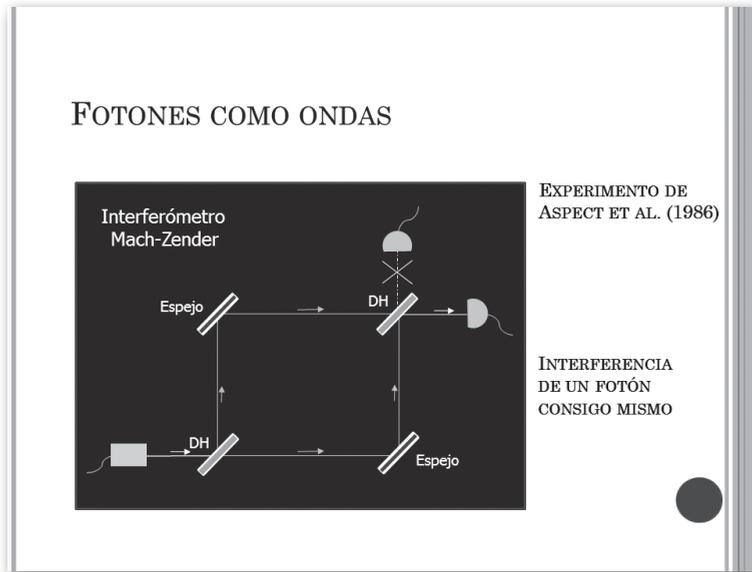
El montaje experimental determina bajo qué aspecto se va a manifestar el fotón, si como partícula, o como onda. Por eso, aunque son facetas incompatibles, complementarias, nunca llevan a contradicción, pues no se dan a la vez.

He aquí una disposición adecuada (interferómetro) para poner en evidencia la naturaleza ondulatoria del fotón. Se trata de mostrar un fotón que interfiere consigo mismo. Las dos alternativas o historias que puede seguir para ir del primer DH al segundo tienen amplitudes que se suman a 0 (desfase de 180°) para seguir el camino al detector superior, y se potencian (fase relativa nula) para ir al detector de la derecha. Este experimento fue hecho por primera vez por Aspect *et al.*, en 1986.^{5,6}

⁴ J. F. Clauser, *Experimental distinction between the quantum and classical field-theoretic predictions for the photoelectric effect*, Phys. Rev. D **9**, 853-860 (1974).

⁵ P. Grangier, G. Roger, A. Aspect: *Experimental Evidence for a Photon Anticorrelation Effect on a Beam Splitter: A New Light on Single-Photon Interferences*, Europhys. Lett. **1**, 173-179 (1986).

⁶ Recordemos estos nombres, Clauser y Aspect, porque seguramente serán galardonados Nobel muy pronto.



2. PRINCIPIO DE EQUIVALENCIA

En 1907 AE es invitado por Johannes Stark, editor del *Jahrbuch der Radioaktivität und Elektronik*, a escribir un artículo de revisión de la Relatividad Especial.⁷ AE decide comentar algo en él sobre cómo acomodar la gravitación en dicho marco.

AE sabe que la gravitación tiene una peculiaridad notable: la **igualdad de caída de los graves**. Más formalmente: dos cuerpos cualesquiera, de tamaño desdenable y con independencia de su masa y naturaleza, experimentan en un mismo punto de un campo gravitatorio la misma aceleración gravitacional.

Esta igualdad fue objeto de polémica durante siglos. Recordemos que para el gran Aristóteles:⁸

«Un peso dado cae una cierta distancia en un tiempo dado; un peso que sea mayor recorre la misma distancia en un tiempo menor, estando los tiempos en proporción inversa a los pesos.

⁷ A. Einstein: *Über das Relativitätsprinzip und die aus demselben gezogenen Folgerung*, *Jahrbuch der Radioaktivität und Elektronik* **4**, 411-462 (1907).

⁸ Aristóteles, *Περὶ οὐρανοῦ* (Sobre el cielo), Libro I, Cap. 6, 273^b30-274^a2.

Así, si un peso es doble que otro, invertirá la mitad del tiempo para un movimiento dado.»

Ante tamaña afirmación, no es extraño que se haya dicho que

«la ciencia moderna surgió cuando los hombres dejaron de leer los tratados de Aristóteles o de sus comentaristas medievales, y para aprender volvieron la mirada al libro de la naturaleza».⁹

Nueve siglos después, el filósofo Juan Filópono (también conocido como Juan Gramático), de Alejandría, criticaría la afirmación anterior de Aristóteles:

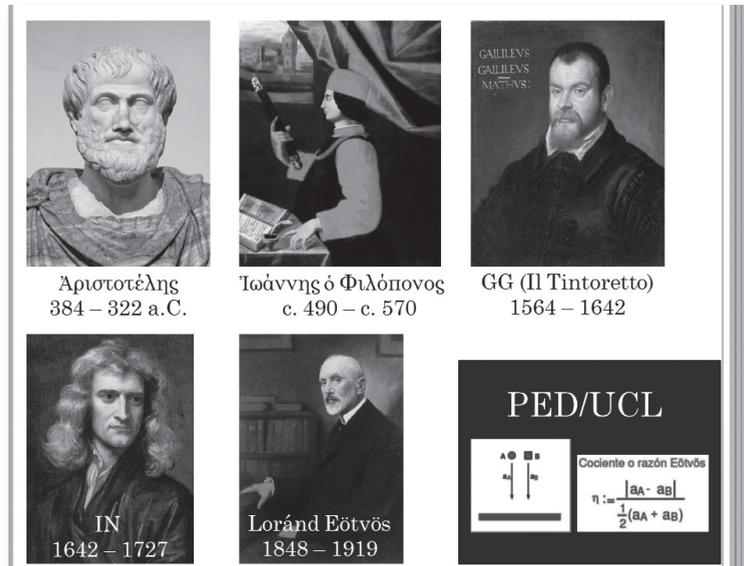
«Esto es completamente falso. Nuestra opinión puede ser corroborada por la experiencia de modo más efectivo que por cualquier clase de argumento. Si dejamos caer desde la misma altura dos pesos, uno mucho más pesado que el otro, veremos que la razón de los tiempos requeridos para efectuar el movimiento no depende de la razón de los pesos, sino que la diferencia en el tiempo es mucho más pequeña.»¹⁰

Frente a la opinión del Estagirita, la insistencia imperturbable de Galileo Galilei en la igualdad de caída de los graves es famosa; se sirvió de planos inclinados para reducir las velocidades de caída y así comprobar debidamente esa igualdad. El propio Isaac Newton realizó experimentos confirmatorios comprobando que péndulos que diferían solo en el material de su lenteja oscilaban con igual período (precisión 10^{-3}); y como prueba de su importancia, ya en la definición 1 del primer capítulo de los Principia, nada más comenzar, dice que la masa y el peso son proporcionales, como ha podido ver experimentalmente con péndulos y discutirá más adelante. Finalmente, mediante el uso de una balanza de torsión, el barón Eötvös (finales del XIX y principios de XX) comprobó esa igualdad con precisión impresionante para la época (5×10^{-8}).¹¹

⁹ E. A. Moody: *Galileo and Avempace. The Dynamics of the Leaning Tower Experiment* (I), *Journal of the History of Ideas* **12**, 163-193 (1951).

¹⁰ J. Filópono, *In Aristotelis Physicorum Commentaria*, págs. 678.24-684.10 (H. Vitelli).

¹¹ Tan pronto como se enteró AE de los resultados de los primeros experimentos de Eötvös (y esto no ocurrió antes de 1912, como se desprende de una carta de AE a W. Wien en ese año), ensalzó en muchos de sus trabajos posteriores su precisión e importancia (por ejemplo, en su *Entwurf* con M. Grossmann).



La igualdad de caída de los graves se conoce también como principio de equivalencia débil (PED) o universalidad de la caída libre (UCL);¹² es, para AE, una de las experiencias más universales que nos ha proporcionado la observación de la naturaleza; esta ley, sin embargo, no había recibido, según AE, su sitio merecido en los fundamentos de la física. Hoy se conoce con precisión de 2×10^{-13} ; se espera llegar pronto a 10^{-15} , y en un futuro menos cercano a 10^{-18} .¹³

Por si albergamos una mínima duda, vale la pena ver un impresionante vídeo¹⁴ de Brian Cox, afamado divulgador científico de la BBC, físico de partículas. Presenta el famoso experimento de Galileo de la caída libre, esta vez de una bola de juego de bolos y unas plumas de ave. Lo hace en una laboratorio de la NASA, en Ohio, donde disponen de la cámara de vacío más grande del mundo: 122 pies de altura (37.3 m), base de diámetro 100 pies (30.5 m), y una capacidad de 22 653 m³. En condiciones normales, el aire en su interior tiene una masa de unas 30 tm; cuando se ha hecho el vacío, le quedan solo un par de gramos. Se pueden alcanzar presiones de hasta 10^{-6} Torr (0.1 mPa), es decir, aproximadamente 10^{-9} atm.

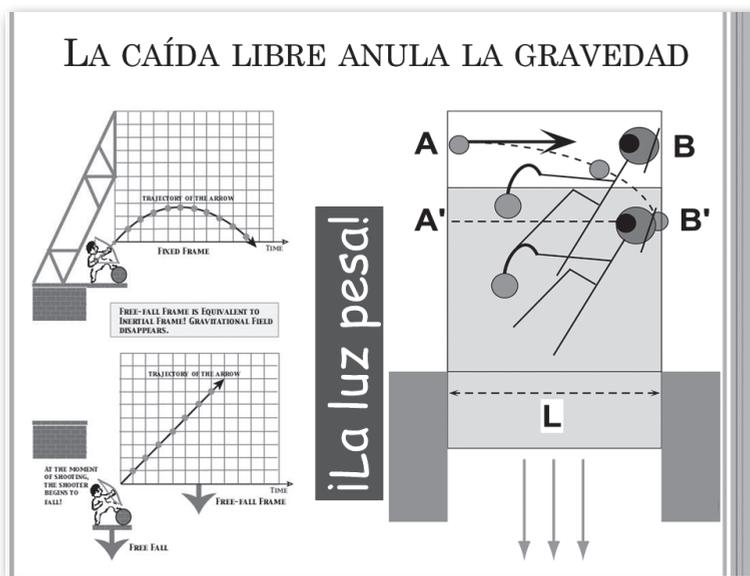
¹² C. Will, *The Confrontation between General Relativity and Experiment*, Living Rev. Relativity **17**, 2014.

¹³ C. Will, *loc. cit.*

¹⁴ <https://www.youtube.com/watch?v=E43-CfukEgs>

Debido a la universalidad de la caída libre, los fenómenos puramente mecánicos no pueden distinguir entre un sistema uniformemente acelerado y un sistema inercial con un campo gravitatorio homogéneo. AE, en genial vena, postula la extensión de esta equivalencia a todos los fenómenos físicos; en particular, a los electromagnéticos. Lo contaría así el propio AE años más tarde:¹⁵

«Entonces se me ocurrió el pensamiento más feliz de mi vida: el campo gravitatorio tiene solo una existencia relativa, de igual modo que el campo eléctrico generado por la inducción electromagnética. *Porque para un observador que cae, en caída libre, desde el tejado de una casa, no existe campo gravitatorio, al menos en su entorno inmediato.*»



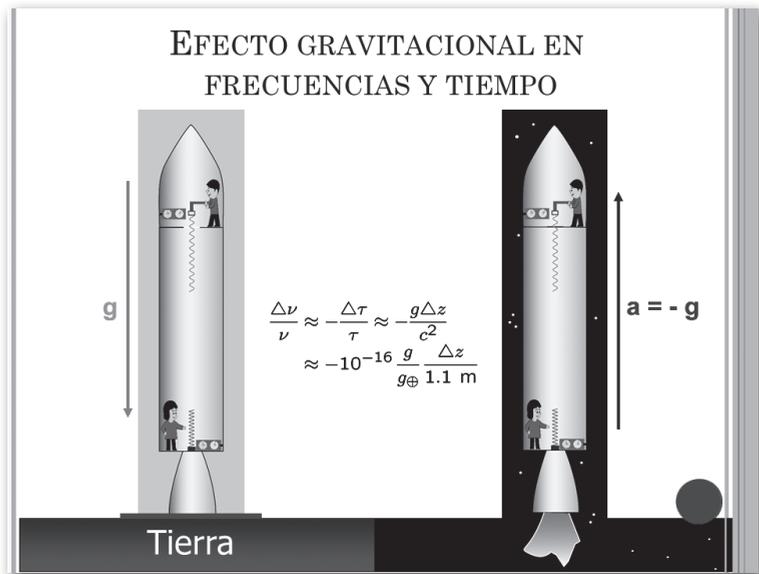
La afirmada equivalencia, para todos los fenómenos físicos, entre sistemas con campo gravitatorio uniforme \mathbf{g} y sistemas sin éste, pero con aceleración constante $\mathbf{a} = -\mathbf{g}$, se conoce como **principio de equivalencia**.¹⁶ Provisto de él, AE argumenta que el tiempo de los relojes y sus fre-

¹⁵ Manuscrito de Morgan 1920.

¹⁶ Hoy día se habla del principio de equivalencia de Einstein (PEE, algo más preciso y elaborado que el considerado por AE), y de un principio de equivalencia fuerte (PEF), según se excluya o no del mismo a las autoenergías gravitacionales y a los experimentos en que intervienen fuerzas gravitacionales (ver, por ejemplo, C. Will, *loc. cit.*).

cuencias se ven afectados por la gravitación;¹⁷ concretamente, en campos gravitatorios más intensos,

- 1/ las frecuencias de las ondas EM aumentan (desplazamiento espectral gravitacional)
- 2/ los relojes retrasan (dilatación gravitacional del tiempo),
- 3/ la velocidad de la luz disminuye (frenado gravitacional de la luz).



Las consecuencias 1/ y 2/ están íntimamente relacionadas entre sí: la dilatación de los tiempos significa que dos relojes idénticos, situados en puntos 1 (abajo) y 2 (arriba) de un campo gravitatorio de potencial ϕ , marcan lapsos de tiempo τ_1, τ_2 , entre los sucesos de comienzo y fin de un tren de ondas EM enviadas desde 1 a 2, que satisfacen

$$\tau_2 / \tau_1 \approx \left(1 + \phi(2) / c^2\right) / \left(1 + \phi(1) / c^2\right)$$

y por tanto

$$\Delta\tau / \tau \approx \Delta\phi / c^2$$

¹⁷ A. Einstein: *Über das Relativitätsprinzip und die aus demselben gezogenen Folgerungen*, Jahrbuch der Radioaktivität und Elektronik **4**, 411-462 (1907); *Über den Einfluss der Schwerkraft auf die Ausbreitung des Lichtes*, Ann. der Physik **35**, 898-908 (1911).

Como los tiempos marcados por los relojes son proporcionales a sus frecuencias de vibración, esta última relación podemos completarla con esta otra:

$$\Delta \nu_{\text{reloj}} / \nu_{\text{reloj}} = \Delta \tau / \tau \approx \Delta \phi / c^2$$

Por otro lado, supongamos que un átomo, en reposo, situado en el punto 1 del espacio-tiempo emite un fotón de frecuencia $\nu_{\text{fotón}}$; este fotón no podrá ser absorbido por otro átomo igual, en reposo, en el punto 2, pues la frecuencia de vibración atómica arriba, igual que ocurre con la del reloj, es mayor que la de abajo. Luego la frecuencia recibida en el punto 2, comparada con la del reloj en este punto, es menor que la frecuencia emitida en el punto 1 en relación a la del reloj en dicho punto de emisión. Concretamente

$$\Delta \nu_{\text{fotón}} / \nu_{\text{fotón}} = -\Delta \tau / \tau \approx -\Delta \phi / c^2,$$

relación esta que expresa el desplazamiento espectral de frecuencias producido por el campo gravitatorio (vulgarmente conocido, cuando se remonta un campo gravitatorio, como desplazamiento gravitacional hacia el rojo). Otra forma de explicar este desplazamiento es a través de su equivalencia con el efecto Doppler: el observador 2 de arriba, en la nave, cuando recibe un rayo de luz de abajo que le envía su compañera, ha adquirido una velocidad relativa de huida respecto de la base que le hace ver las frecuencias que le mandan desde 1 desplazadas hacia el rojo.

Estas consecuencias pueden interpretarse como una manifestación del peso de la luz; el desplazamiento al rojo equivale a una pérdida de energía compensada exactamente con la energía potencial gravitatoria del fotón como si este tuviera una masa gravitacional pasiva igual a $h\nu/c^2$, y por tanto, el peso asociado a esta. Sin embargo, esta interpretación, aunque pueda resultarnos atractiva, no es aconsejable (pues puede llevarnos a inferencias erróneas), siendo preferible su explicación a través del efecto dilatador que sobre el tiempo presenta la gravitación.¹⁸

Terminaremos esta sección mencionando la equivalencia de todos los sistemas de referencia, acelerados o no, para describir la física; la **relatividad general** de Einstein así lo expresa, y lo plasma en sus famosas

¹⁸ L. B. Okun, K. G. Selivanov, V. L. Telegdi: *On the interpretation of the redshift in a static gravitational field*, Am. J. Phys. **68**, 115-119 (1999).

ecuaciones de 1915 para el campo gravitatorio,¹⁹ que reescribimos en la forma

$$R_{\mu\nu} - \frac{1}{2}Rg_{\mu\nu} = \frac{8\pi G}{c^4}T_{\mu\nu}$$

A la izquierda, la geometría del espacio-tiempo reflejada en el tensor de Einstein, combinación del tensor de Ricci, del tensor de curvatura y del tensor métrico, y a la derecha, la materia/energía, condensada en el tensor de energía-tensiones. Es la formulación más bella y cumplida de aquel sueño de Kepler:

ubi materia, ibi geometria.

3. EL PESO DE LA LUZ

El peso de la luz como desplazamiento gravitacional de frecuencias se comprobó experimentalmente por primera vez en laboratorio en una serie de experimentos con técnica Mössbauer (Pound-Rebka-Snider)²⁰ entre el año 1960 (precisión 10%) y 1964 (precisión 1%). Se dejaron caer fotones de 14.4 keV procedentes de núcleos de ⁵⁷Fe, insertos en malla cristalina, desde una altura de 22.6 m; por su desplazamiento al azul ($\Delta\nu/\nu = 2.46 \times 10^{-15}$) en la caída no podían ser absorbidos por núcleos análogos en reposo en la base mas que si la fuente era obligada a alejarse del suelo con una velocidad adecuada (compensación por efecto Doppler).

La dilatación gravitacional del tiempo se puso de manifiesto por primera vez con el vuelo en 1971 de Hafele y Keating alrededor de la Tierra, una vez en sentido Este y otra en sentido Oeste, sobre avión comercial, y provistos de cuatro relojes atómicos de Cs cuyas lecturas compararon con los de análogos relojes en tierra. Las diferencias fraccionarias, del orden de una parte o dos en 10^{12} , corroboraron la predicción einsteniana (correcciones tanto por velocidad relativa como por gravitación) con precisión de un 10%.²¹

¹⁹ A. Einstein: *Die Feldgleichungen der Gravitation*, Königlich Preußische Akademie der Wissenschaften (Berlin). Sitzungsberichte 844-847 (1915).

²⁰ R. V. Pound, G. A. Rebka Jr.: *Apparent weight of photons*, Phys. Rev. Lett. **4** (7), 337-341 (1960). R. V. Pound, J. L. Snider: *Effect of Gravity on Nuclear Resonance*, Phys. Rev. Lett. **13** (18): 539-540 (1964).

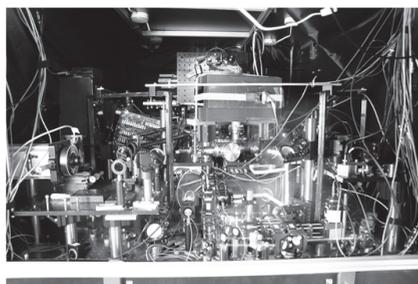
²¹ J. C. Hafele, R. E. Keating: *Around-the-World Atomic Clocks: Predicted Relativistic Time Gains*, Science **177**, 166-168 (1972); «*Around-the-World Atomic Clocks: Observed Relativistic Time Gains*, Science **177**, 168-170 (1972).

Se alcanzó la precisión de 2×10^{-4} con el experimento de Vessot-Levine en 1976 (resultados publicados en 1980): se montó un reloj de máser de hidrógeno en un cohete que se lanzó al espacio hasta una altitud de 10 000 km, comparándose en ese momento la frecuencia del reloj con la de otro similar en tierra.²²

Se espera que un proyecto próximo, para este año, con un reloj atómico de Cs y otro de máser de H, en la Estación Espacial Internacional, alcance una precisión de 10^{-6} .

Hoy día, los efectos sobre el tiempo debidos a la velocidad y a la gravedad tienen incidencia directa sobre nuestra vida cotidiana. El GPS cumple su importante misión gracias a que se tienen en cuenta ambos tipos de corrección. Por un lado, los relojes a bordo de los satélites del sistema GPS se mueven a velocidades relativas al suelo del orden de unos 14 000 km/hora; esto provoca su retraso respecto de los relojes aquí abajo de unos 7 μ s/día; por otra parte, el campo gravitatorio allí arriba es más débil que el que reina abajo, y esto hace que los relojes de los satélites nos adelanten en unos 45 μ s/día. La cuenta global es por tanto un adelanto neto de 38 μ s/día. Si no se corrigieran estas desviaciones en los tiempos, la imprecisión en la localización vía GPS se acumularía hasta alcanzar unos 10 km diarios.

DESPLAZAMIENTO GRAVITACIONAL DE FRECUENCIAS DILATACIÓN GRAVITACIONAL DEL TIEMPO



JILA/NIST 2015 Línea espectral 429 228 004 229 874.0(1.1) Hz (rojo)

Reloj experimental de un millar de átomos de estroncio en red óptica
Precisión 2×10^{-18} ; estabilidad de 1 segundo en 15 Ga (~ edad del Universo)
Capaz de detectar diferencias $\Delta z = 2$ cm en el campo gravitatorio terrestre

²² R. F. C. Vessot *et al.*: *Test of Relativistic Gravitation with a Space-Borne Hydrogen Maser*, Phys. Rev. Lett. **45** (26), 2081-2084 (1980).

En el año 2015 se presentó el reloj experimental atómico JILA/NIST basado en unos pocos miles de átomos de estroncio (^{87}Sr) colocados en una red óptica, único reloj del mundo que tiene la impresionante precisión (cuán se aproxima su frecuencia a la verdadera de transición entre dos niveles determinados del isotopo fermiónico del estroncio, a saber, la línea 429 228 004 229 873.65 (37) Hz del ^{87}Sr neutro) y estabilidad (cuán se parece en duración un tic del reloj a otro cualquiera del mismo) de 2×10^{-18} , equivalente a 1 segundo en 15 Ga (aproximadamente la edad actual del Universo).²³ Con dos de estos relojes se puede por tanto detectar las diferencias de potencial gravitatorio terrestre equivalente a moverse verticalmente 2 cm.²⁴

La propiedad 3/ (frenado gravitacional de la luz), paralelamente, equivale a que el campo gravitatorio afectase a la luz como si aquel diera origen a un índice de refracción en el espacio, creciente con el campo, de forma que, al igual que al penetrar un rayo de luz de un medio a otro más denso, tiende a acercarse a la normal de la superficie de separación, un fotón, al entrar en un campo gravitatorio más intenso, también se acerca a la normal. He aquí el por qué de la deflexión gravitacional de la luz. Y también del efecto Shapiro (retraso en la recepción del eco de una señal de radar que tiene que cruzar un campo gravitatorio como el del Sol).

Supongo que después de todo esto, planea aún en el aire la pregunta de si, realmente, la luz pesa o no, en el sentido familiar del peso. Se sabe que un fotón de frecuencia ν , encerrado en una cavidad de paredes reflectoras, tiene una masa gravitacional pasiva igual a $h\nu/c^2$.²⁵ Sobre esta base, hagamos algunos cálculos, que sugieren la extrema dificultad de la medida directa de dicha masa: una cavidad de 1 dm³, llena de radiación a una temperatura de 300 K, tiene una energía EM total de 6 nJ (unos 40

²³ T.L. Nicholson *et al.*: *Systematic evaluation of an atomic clock at 2×10^{-18} total uncertainty*, Nature Communications **6**, article number: 6896; doi: 10.1038/ncomms7896.

²⁴ K. Yamanaka *et al.*: *Frequency Ratio of ^{199}Hg and ^{87}Sr Optical Lattice Clocks beyond the SI Limit*, Phys. Rev. Lett. **114**, 230801 (2015). En este trabajo se informa de la medición del cociente $\nu_{\text{Hg}}/\nu_{\text{Sr}}$ de las frecuencias de dos relojes atómicos de red óptica, con el valor 2.629 314 209 898 909 60(22), y precisión de 8.4×10^{-17} , mejor que la que permite el SI basado en la definición actual del segundo con relojes de Cs. Existe una medida similar con otros relojes, muestra asimismo de la metrología de frecuencias en la cifra decimal número 17 (T. Rosenband *et al.*, Science **319**, 1808-1812 (2008)).

²⁵ K. Wilhelm, B. N. Dwivedi, *Photon in a cavity – a Gedankenexperiment*, New Astronomy **34**, 211-216 (2015).

GeV), y una masa equivalente de 7×10^{-23} g (unas $41m_p$). La dependencia de estos números con la temperatura crece como T^4 , lo que hace que, por ejemplo, a 1000 K sean unas 100 veces mayores.

La masa más pequeña medida con una balanza ha sido del orden de la masa del protón, es decir, del orden de un yoctogramo (10^{-24} g).²⁶ Para tener fotones comparables en masa equivalente, hay que recurrir a fotones de energías del orden del GeV.

En cuanto al peso de esa radiación a $T = 300$ K en un campo gravitatorio uniforme, para que fuera comparable al de una masa de 1 ng (una célula humana), debería ser esa cavidad mucho mayor, del orden de 10 km^3 . Esto puede inducirnos a pensar en la levedad de la luz; es realmente así para ondas EM cuyos fotones son de energía inferior al MeV, y por tanto de masa equivalente menor o del orden de la masa del electrón. Pero no olvidemos que se han registrado fotones de energía 16 TeV (masa equivalente $17 \times 10^3 m_p$), y se consideran escenarios astrofísicos con rayos gamma de energía ultra-alta (hasta EeV). Un solo fotón de energía 1 EeV equivaldría, en masa, a $10^9 m_p$.

3.1. DEFLEXIÓN GRAVITACIONAL DE LA LUZ, Y ECLIPSE DE 1919

Newton, en su *Opticks* 1704, entre las preguntas que deja planteadas está su famosa

Query 1: Do not Bodies act upon Light at a distance, and by their action bend its Rays, and is not this action strongest at the least distance?

Posteriormente, Cavendish (1784) y Soldner (1801/4) calcularon la desviación que el Sol produciría sobre un rayo de luz rasante a su superficie, tratando esta como un vulgar grave. Estos resultados y el de AE (trabajos de 1907 y 1911) coinciden,²⁷ lo que dio pie a toda una campaña de desprestigio montada contra AE por el antisemita y Premio Nobel (Física 1905) alemán Lenard, tachándole injustamente de plagiarlo de la ciencia aria (*Deutsche Physik*) personalizada en Soldner. Ni AE conocía muy probablemente el trabajo de este, ni su elegante método de

²⁶ Recordemos que la masa del protón es de 1.7 yg.

²⁷ En 1915 AE corrigió su predicción, doblándola, como consecuencia de incorporar la curvatura del espacio en sus cálculos.

**DEFLEXIÓN GRAVITACIONAL
DE LA LUZ**

$$\theta \approx \frac{R_{\odot,S}}{R_{\odot}} := 2 \frac{G_N M_{\odot}}{c^2 R_{\odot}} = \frac{1}{2} \theta_{RG} = \frac{1}{2} 8.4867 \times 10^{-6} = \frac{1}{2} 1.7505'' = 0.8753''$$

Newton (*Do not Bodies act upon Light at a distance, and by their action bend its Rays, and is not this action strongest at the least distance?*, Query 1, Opticks 1704)

Cavendish 1784, Soldner 1801/4
Einstein 1911-1915

obtención de la deflexión, basado en el principio de Huygens, se parece en nada al usado por Soldner²⁸ (mera dinámica no relativista para la luz como si esta fuera una partícula con masa, y velocidad lenta, que no es el caso).

AE creía que la deflexión que predecía podía ser detectada, e instó a ello a la comunidad de astrónomos. ¿Dónde habría que intentarlo? En el campo gravitatorio más intenso entonces conocido: el del Sol. ¿Cuándo? Para poder ver el efecto producido (desplazamiento visual) por el Sol sobre la posición de las estrellas, habría que esperar a que la luz de este no impidiera verlas, es decir, a un eclipse solar.

Hubo varios intentos fallidos, entre ellos un eclipse en 1912 en el que condiciones atmosféricas adversas imposibilitaron la observación del efecto. El 21 de agosto de 1914 se produjo un eclipse solar visible en una zona de Europa. Se organizó una expedición alemana a Crimea, con la intención de detectar la deflexión prevista aprovechando la visibilidad de estrellas durante dicho eclipse, estrellas que serían ocultas por el Sol en ausencia de esa deflexión, u otras aparentemente desplazadas de su sitio por el efecto de lupa gravitatoria ejercida por el Sol. El astrónomo Fre-

²⁸ J. G. von Soldner: *On the deflection of a light ray from its rectilinear motion, by the attraction of a celestial body at which it nearly passes by*, Berliner Astronomisches Jahrbuch 161-172 (1801/4).

undlich, de Berlín, ferviente defensor de AE en esta búsqueda científica, formaba parte de la expedición. Las tropas rusas, movilizadas a causa del conflicto bélico europeo (el 28 de julio de 1914 estallaba la Primera Guerra Mundial), los retuvieron arrestados y confiscaron sus aparatos, por lo que no pudieron llevar a cabo la observación.

Casi fueron de agradecer estos fracasos, pues cabe preguntarse qué hubiera pasado en caso contrario; imaginemos que durante ese eclipse se obtienen datos que conducen a una deflexión justo el doble de la erróneamente predicha por AE en 1907 y 1911. Hubiera sido un golpe muy duro para la credibilidad de las ideas einsteinianas sobre la gravitación.

Afortunadamente, estaba muy próximo otro eclipse solar, esta vez el 29 de mayo de 1919. Además era particularmente favorable, pues iba a tener lugar con el Sol próximo al cúmulo estelar abierto de las Híades, con numerosas estrellas visibles cuyos rayos luminosos iban a verse más afectados por la deflexión. Para entonces, AE ya había presentado el 25 de noviembre de 1915 sus ecuaciones definitivas para el campo gravitatorio, en las que el espacio por fin aparece curvo, y una semana antes (18 nov. 1915) había predicho correctamente el avance anómalo del perihelio de Mercurio y corregido en un factor 2 su cálculo de la deflexión.

FRANJA DE TOTALIDAD DEL ECLIPSE SOLAR DEL 29 DE MAYO DE 1919



La expedición científica fue organizada por el Astrónomo Real y Director de Greenwich, Frank Dyson, poco simpatizante con las ideas de AE; se cubrirían dos lugares, Isla Príncipe (costa actual de Guinea Ecuatorial), y Sobral (Brasil), en la franja de totalidad del eclipse. El equipo que se desplazó a Isla Príncipe estaba encabezado por Arthur Eddington, director del Observatorio de Cambridge, y entusiasta admirador de AE. En el equipo desplazado a Sobral se hallaban los astrónomos Andrew Crommelin y Charles Davidson, y el análisis de sus datos sería supervisado por Dyson.

El cuáquero Eddington pidió librarse, a pesar de ser tiempo de guerra, de sus obligaciones militares como ciudadano que le hubieran imposibilitado engrosar la expedición. Señala el relativista C. Will la ironía que supone que un gobierno británico liberase de ir al frente a un ciudadano pacifista que quería ir a una misión destinada a salvar las teorías de un científico enemigo (alemán). Pero así fue. Un ejemplo histórico de que la ciencia es tarea universal.

Así se veía el cielo durante dicho eclipse; se distinguen los planetas Marte (cerca del Sol) y Mercurio algo más apartado, la estrella Aldebarán, y arriba el cinturón de Orión.



Una vista ampliada:



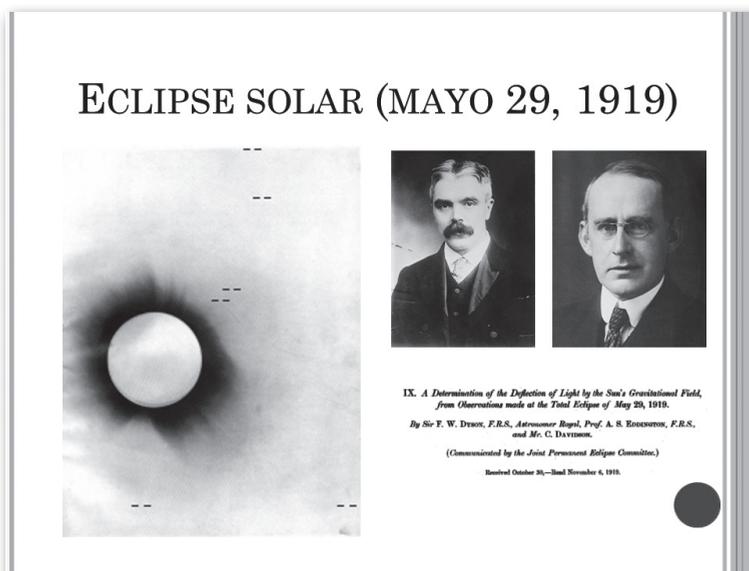
Medio año más tarde, con todos los datos ya analizados, se presentaron los resultados oficialmente, en sesión histórica conjunta el día 6 de noviembre de 1919, presidida por Sir J. J. Thomson, descubridor del electrón y Nobel en Física 1906, ante las dos instituciones científicas que habían codirigido la expedición: la *Royal Society* de Londres y la *Royal Astronomical Society*.

Los resultados confirmaban la predicción de AE, frente a la newtoniana.²⁹ Thomson estaba eufórico: afirmó que se hallaban ante el suceso científico más importante desde el descubrimiento de la existencia predicha del planeta Neptuno. Y no dudó en señalar que acababan de escuchar

«one of the most momentous, if not the most momentous, pronouncements of human thoughts».

Lejos, al fondo de la sala, estaba el retrato de Sir Isaac Newton. El académico Ludwik Silberstein, no soportando la derrota del británico

²⁹ F. W. Dyson, A. S. Eddington, C. Davidson: *A Determination of the Deflection of Light by the Sun's Gravitational Field, from Observations Made at the Total Eclipse of May 29, 1919*, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **220** A, 291-333 (1920).



Newton frente al alemán Einstein, mirando el cuadro, dijo: «Debemos a ese gran hombre el proceder con mucha prudencia a retocar o modificar su ley de la gravitación».³⁰

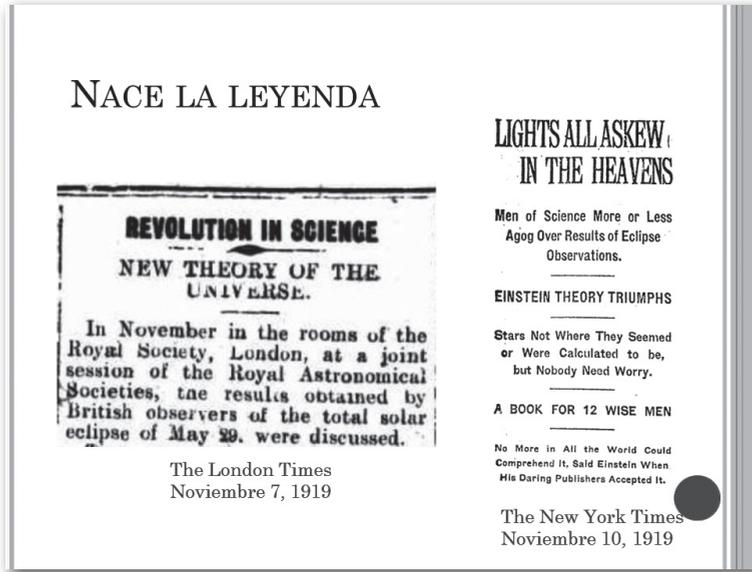
Al día siguiente, noviembre 7, 1919, *The Times* de Londres publicaba la noticia; y tres días después, *The New York Times* ofrecía este espléndido titular: *Lights all askew in the heavens*. Nació esos días la leyenda. Todo el mundo se hacía eco de los resultados del eclipse, y AE se convirtió en el icono científico del siglo XX.

Algunos nubarrones perturbaron esta gloria. Se levantó una dura polémica sobre el análisis de los datos; el pacifista Eddington fue acusado de sesgar estos para favorecer a otro pacifista, AE. Años después, en 1979 (centenario del nacimiento de AE), se procedió a un reanálisis de las placas obtenidas que confirmó y sostuvo la corrección del análisis hecho por Dyson y Eddington.³¹

³⁰ *The Curious History of Relativity: How Einstein's Theory of Gravity was Lost and Found again* (Jean Eisenstaedt). Anécdota entre Eddington y Silberstein; este último presumía de ser uno de los pocos que entendía la Relatividad General (RG). Silberstein a Eddington: «Debe ser Vd. una de las tres personas que entienden la RG de Einstein»; como Eddington no le responde nada, Silberstein continúa: «Vamos, Eddington, no sea Vd. modesto»; Eddington a Silberstein: «Qué va, todo lo contrario; estaba pensando quién puede ser esa tercera persona.»

³¹ G. M. Harvey, *Gravitational deflection of light. A re-examination of the observations of the solar eclipse of 1919*, *The Observatory* **99**, 195-198 (1979).

3.2.



Anillo de Einstein y lentes gravitacionales

Supongamos un astro, por simplicidad esférico. Su campo gravitatorio curva la luz, y la imagen de un punto luminoso detrás del astro se ve como un círculo: es el **anillo** de Einstein. El semiángulo del cono viene dado por la expresión

$$\theta_E \approx \sqrt{2 \frac{R_S d_{LF}}{d_F d_L}}$$

ANILLO DE EINSTEIN (1912/1936)
ANILLO DE CHWOLSON (1924)

$$\theta_E = \sqrt{\frac{4GM}{c^2} \frac{d_{LS}}{d_L d_S}}$$

A. Einstein,
Science 84, 506 (1936)

$\theta_{E,max} = \sqrt{\frac{4GM}{c^2 d_L}}$

Estrellas 300 al: 9.4 mas
Galaxias 300 Mal: 9.4 as

donde $R_s := 2GM/c^2$ es el radio de Schwarzschild de la lente (astro) de masa M , d_f la distancia (por diámetro angular) del observador a la fuente luminosa, d_L la distancia (por diámetro angular) del observador a la lente, y d_{LF} la distancia (por diámetro angular) entre la lente y la fuente.³²

Frecuentemente, en astrofísica, la lente es una galaxia o cúmulo galáctico, y las distancias a la lente y a la fuente de luz son muy grandes. El mayor (semiángulo del) anillo, fijada la distancia observador-lente d_L , se consigue cuando la distancia d_f de dicho observador a la fuente es mucho mayor que d_L ; y es

$$\theta_{E,máx} \approx \sqrt{2 \frac{R_s}{d_L}}$$

Para estrellas del tamaño de nuestro Sol, por ejemplo, a una distancia de 300 al (años luz), $\theta_{E,máx} \approx 0.0094'' = 9.4$ mas (miliarcosegundos). Es un ángulo demasiado pequeño para ser discernible con los telescopios ópticos modernos (limitados a resoluciones angulares mayores de 0.1

³² Solo a distancias cosmológicas importa la diferencia entre distancia euclidiana ordinaria y distancia por diámetro angular.

as).³³ Pero si la lente es una galaxia (masa típica $10^{12}m_{\text{Sol}}$, sita a 300 Mal), entonces ya tenemos $\theta_{\text{E,máx}} \approx 9.4$ as.

De la época de AE en Praga (concretamente, primavera del año 1912) es también el descubrimiento por AE de las lentes gravitacionales y en particular de lo que se llama «anillo de AE», a pesar de que aún no había llegado a la Relatividad General y seguía creyendo que la deflexión angular era la que había calculado en 1907 y en 1911. Apareció esto publicado en 1936 gracias a la insistencia de un ingeniero checo, Rudi W. Mandl, quien pidió en 1936 a AE en Princeton que publicara sus cálculos. AE se resistió, pero al final, para liberarse de él, accedió a publicar sus notas,³⁴ acompañadas de una carta al editor en la que le confesaba: «Es de poco valor. Pero así el pobre mozo se lleva una alegría.»³⁵ Aunque la prioridad de AE es clara, se debe al físico ruso Orest Chwolson la primera publicación sobre este tema.³⁶

Es evidentemente muy difícil dar con un anillo que bordee la perfección. Fácilmente colapsa en manchas diseminadas por su circunferencia, en número variable.³⁷

Veamos ejemplos, algunos espectaculares.

1. Años 1988 y 1998. Primer anillo de Einstein observado. Es casi un anillo. Son dos imágenes alargadas, como arcos, de un mismo cuásar, con extremos que se tocan. Su diámetro angular es de 1.75" de arco.³⁸

A la derecha, el anillo B1938+0666 que se ve en el sistema JVAS B1938+0666 de lente gravitacional es completo; se trata de una imagen en infrarrojo. Su diámetro angular es de 0.9" de arco; la galaxia elíptica roja en el centro, que hace de lente, está a una distancia pro-

³³ El telescopio espacial Hubble, en el ultravioleta cercano, es capaz de resolver hasta 23 mas.

³⁴ A. Einstein: *Lens-like Action of a Star by the Deviation of Light in the Gravitational Field*, *Science* **84**, 506–507 (1936). J. Renn, T. Sauer, J. Stachel: *The Origin of Gravitational Lensing: A Postscript to Einstein's 1936 Science paper*, *Science* **275**, 184–186 (1997).

³⁵ *Sie ist wenig wert, aber diese arme Kerl hat seine Freude davon*.

³⁶ O. Chwolson: *Über eine mögliche Form fiktiver Doppelsterne*, *Astronomische Nachrichten* **221** (20), 329 (1924).

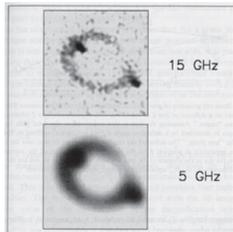
³⁷ Existe un teorema, llamado «teorema del número impar», que afirma que genéricamente el número de imágenes por una lente gravitacional transparente y acotada es impar, justo lo contrario de lo que aparentemente se ve (salvo cuando hay una sola imagen). La razón de esta paradoja es que una de las imágenes múltiples queda detrás de la lente, y no se ve. Ver, por ejemplo, V. Perlick; *Gravitational Lensing from a Space-time Perspective*, *Living Rev. Relativity* **7** (2004), <http://www.livingreviews.org/lrr-2004-9>.

³⁸ J. Hewitt: *Unusual radio source MG1131+0456 - A possible Einstein ring*, *Nature* **333**, 537 (1988).

pia de 10 Gal ($z = 0.881$), y la galaxia (enana, de masa $(1.9 \pm 0.1) \times 10^8 m_{\text{Sol}}$), deformada visualmente en anillo, está a unos 17.6 Gal de distancia propia ($z = 2.059$).^{39,40}

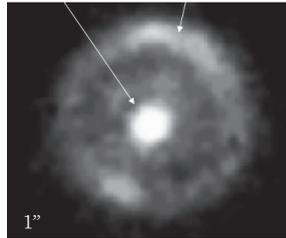
ANILLOS DE EINSTEIN

Gx a 7.3 Gal RF a 8.4 Gal



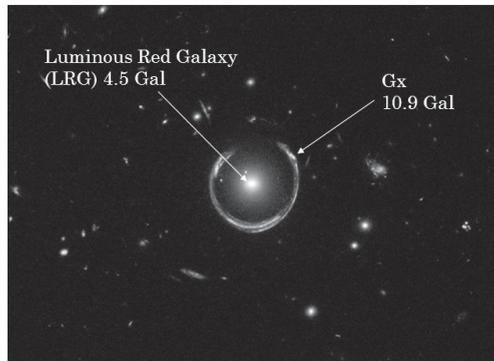
Radiofuente MG 1131+0456
Primer anillo (casi completo)
de Einstein observado (1988)

Gx a 10 Gal Gx a 13.7 Gal



Anillo completo B 1938+0666
imagen de una galaxia lejana
producida por la lente (centro
luminoso) de otra cercana (1998)

ANILLO INCOMPLETO DE EINSTEIN (HERRADURA)



³⁹ L. King: *A complete infrared Einstein ring in the gravitational lens system B1938 + 666*, MNRAS **295**, 41 (1998).

⁴⁰ S. Vegetti *et al.*: *Gravitational detection of a low-mass dark satellite galaxy at cosmological distance*, Nature **481**, 341-343 (2012).

2. Año 2007. Anillo «herradura». La *Luminous Red Galaxy* (LRG), a distancia⁴¹ de 4.8 Gal ($z = 0.4457$), hace de lente en primer plano. El arco azul es la imagen de otra galaxia mucho más lejana, a 11.0 Gal de distancia ($z = 2.379$).⁴²
3. Año 2015. Impresionante anillo casi perfecto, imagen, con resolución de 23 mas, en ondas milimétricas de una galaxia a 11.7 Gal de distancia ($z = 3.042$), distorsionada por la acción gravitatoria de otra galaxia interpuesta a 4.02 Gal de distancia propia ($z = 0.2999$), cuya imagen fue recogida en el visible por el Hubble (ALMA, 7 de abril 2015). Destaca este sistema también por haber permitido estimar la masa del superagujero negro en el núcleo de la galaxia lente por la disminución que su presencia ejerce sobre la luminosidad central de la imagen.⁴³

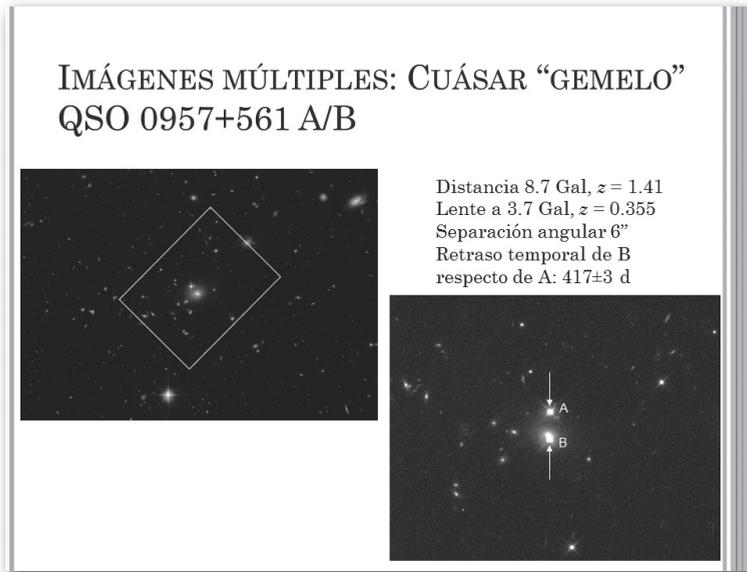


⁴¹ En lo que resta sobreentenderemos que las distancias son distancias «viaje luz», o « $c \times$ (tiempo de vuelo)», es decir, evaluadas como mero recorrido euclidiano de la luz desde que salió de la fuente hasta llegar a nosotros.

⁴² V. Belokurov *et al.*: *The Cosmic Horseshoe: Discovery of an Einstein Ring around a Giant Luminous Red Galaxy*, *The Astrophysical Journal* **671** (1), L9-L12 (2007).

⁴³ Y. Tamura *et al.*: *High-resolution ALMA observations of SDP.81. I. The innermost mass profile of the lensing elliptical galaxy probed by 30 milli-arcsecond images*, *Publ. Astron. Soc. Jpn.* **67** (5), 93 (2015).

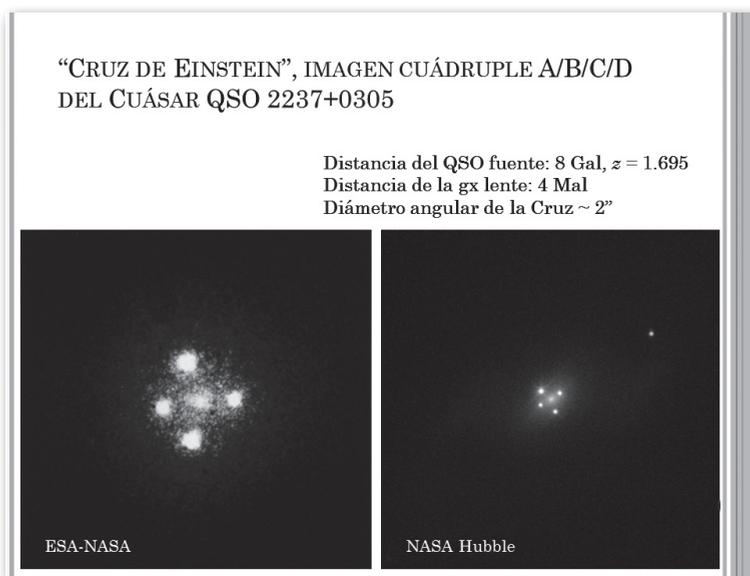
4. Imágenes múltiples. Año 1979. Doble imagen del cuásar QSO 0957+561 de $z = 1.413$ (9.3 Gal de distancia). La lente es una galaxia a distancia $z = 0.355$ (4.0 Gal). El retraso temporal entre las dos imágenes se mide tras la observación continuada en el tiempo de este sistema y de la aparición en el tiempo de detalles espectrales en sus curvas de luminosidad, que aparecen antes en una imagen que en la otra.^{44, 45}



⁴⁴ D. Walsh, R. F. Carswell, R. J. Weymann: *0957+561 A, B: twin quasistellar objects or gravitational lens?*, *Nature* **279**, S.381-384 (1979).

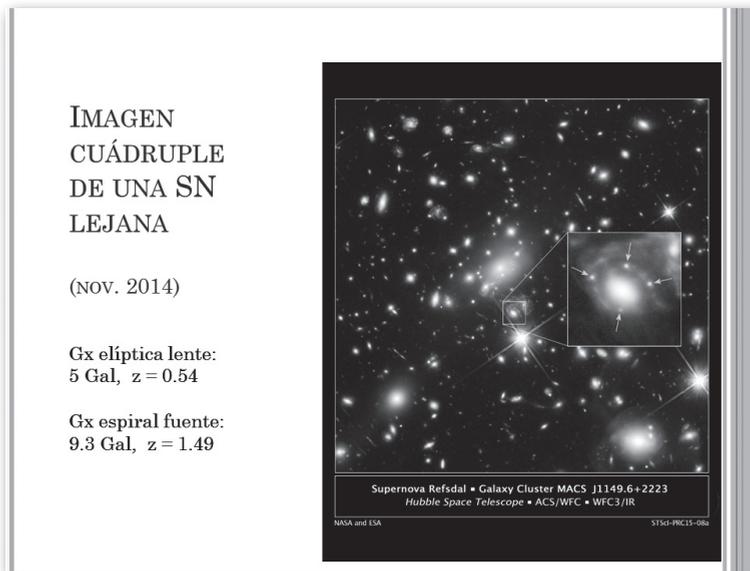
⁴⁵ T. Kundic *et al.*: *A robust determination of the time delay in 0957+561A,B and a measurement of the global value of Hubble's constant*, *Astrophys. J.* **482**, 75-82 (1997).

5. Año 1985. Imagen cuádruple del cuásar QSO 2237+ 0305. Dista 10 Gal ($z = 1.695$). Se conoce como Cruz de Einstein o cuásar trébol. La galaxia interpuesta como lente, a unos 500 Mal de distancia a nosotros ($z = 0.036$), se muestra en la mancha central. Tiene un tamaño aparente o diámetro angular de $0.9'$ (la zona difuminada en azul), mientras que el diámetro angular de la cruz es menor de $2''$.⁴⁶



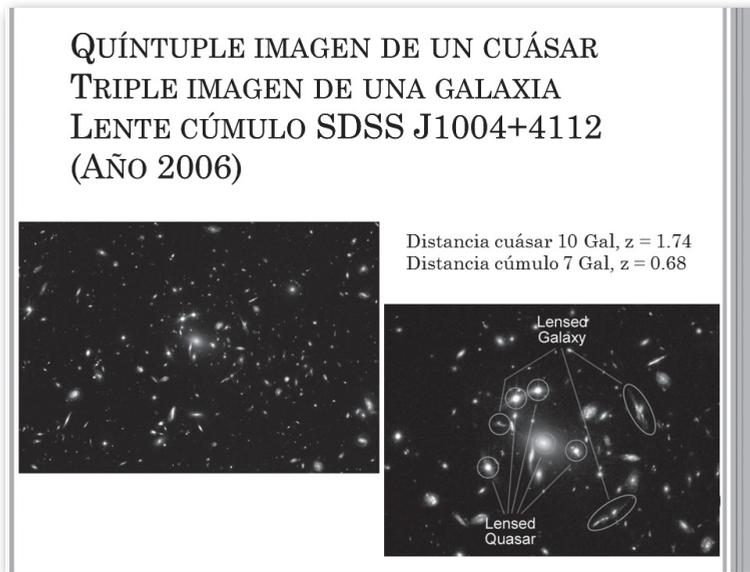
⁴⁶ J. Huchra *et al.*: 2237+0305: A new and unusual gravitational lens, *Astron. J.* **90**, 691-696 (1985).

6. Año 2014. Espectacular imagen cuádruple de una supernova (SN) lejana, obtenida hace algo más de un año (noviembre 2014, publicado en marzo 2015).⁴⁷ La lente es la galaxia elíptica central de la imagen ($z = 0.54$, distancia 5.5 Gal), que forma parte de un cúmulo y está alineada entre nosotros y la galaxia espiral fuente ($z = 1.49$, distancia 9.5 Gal) que alberga la SN; en el efecto de lente participan también las otras galaxias del cúmulo. Es la primera vez que se tropieza con una imagen de esta naturaleza, tras 50 años de búsqueda. La separación angular entre las imágenes de la SN supera los 2". Se midió el retraso en su aparición y evolución; la imagen que se halla al NO de la fotografía fue la primera en verse, y luego las otras en sentido horario con diferencias consecutivas de unos días.



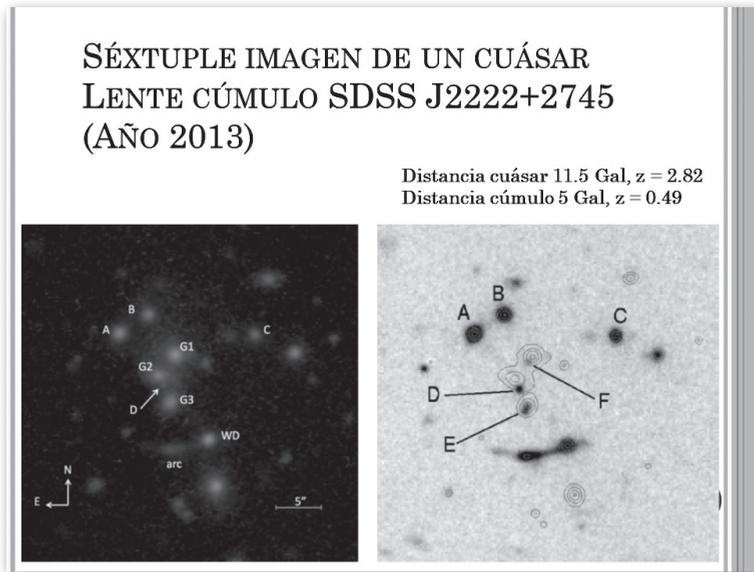
⁴⁷ P. L. Kelly *et al.*: *Multiple images of a highly magnified supernova formed by an early-type cluster galaxy lens*, *Science* **34**, 1123-1126 (2015).

7. Año 2006. Imagen triple de una galaxia y quintuple de un cuásar.⁴⁸ Nunca se había visto una imagen quintuple de un cuásar. Actúa de lente todo un cúmulo de galaxias a 6.4 Gal ($z = 0.68$). La quinta imagen está casi superpuesta con la del núcleo de la galaxia central del cúmulo. El cuásar está a 10 Gal ($z = 1.734$). De una misma galaxia más lejana que el cúmulo se ven tres imágenes distorsionadas. La anchura angular de la imagen grande (izquierda) es de unos pocos minutos de arco.



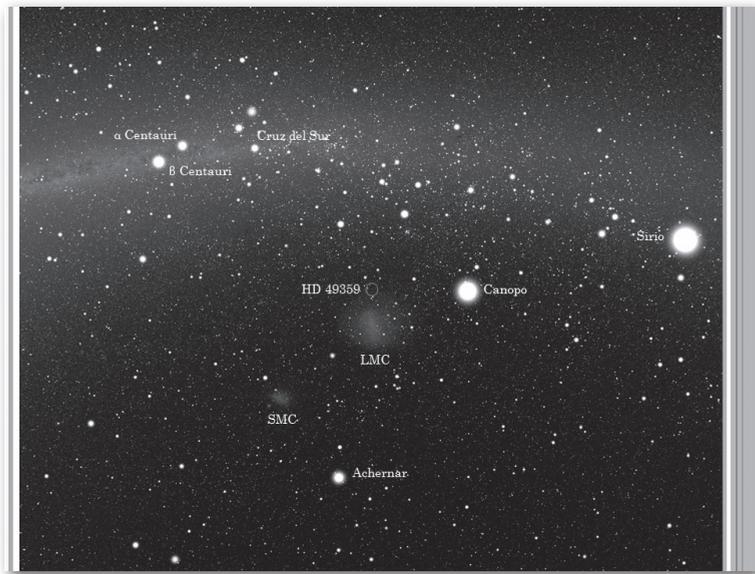
⁴⁸ N. Inada *et al.*: SDSS J1029+2623: a gravitationally lensed quasar with an image separation of 22".5, *Astrophys. J.* **653**, L97-L100 (2006).

8. Año 2013. Séxtuple imagen de un cuásar con $z = 2.82$ (distancia 11.5 Gal), originada por un cúmulo lente de $z = 0.49$ (distancia 5 Gal).⁴⁹



⁴⁹ H. Dahle *et al.*: SDSS J2222+2745: a gravitationally lensed sextuple quasar with a maximum image separation of 15."1 discovered in the Sloan Giant Arcs Survey. *Astrophys. J.* **773** (2), S. 1-10 (2013).

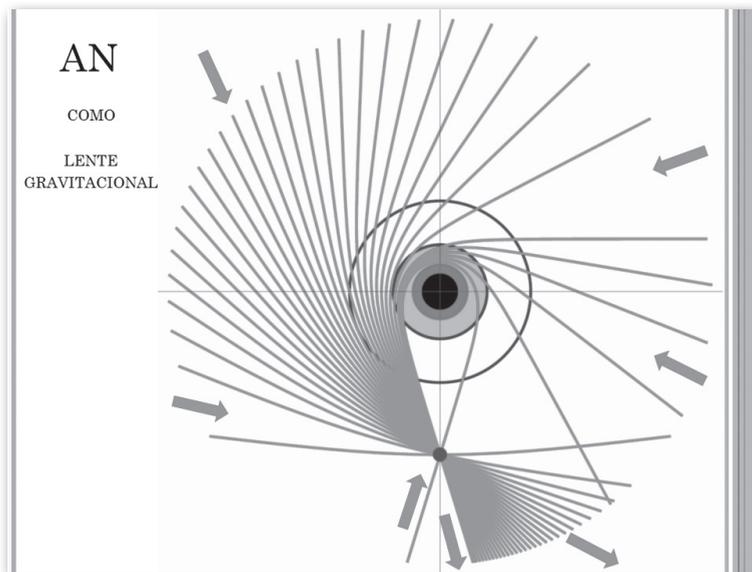
9. Cerraremos esta exposición de imágenes mostrando una imponente simulación de la distorsión visual que produciría un hipotético agujero negro (AN) interpuesto entre el observador y la bóveda celeste austral. Su autor es el astrofísico francés Alain Riazuelo.⁵⁰ Campo de estrellas en el hemisferio austral. Pueden distinguirse las dos Nubes de Magallanes, varias estrellas brillantes como Sirio y Canopo, otras como α Centauri, β Centauri, y la famosa constelación Cruz del Sur (que, gracias a la precesión de los equinoccios, ya conocían los marinos de la Antigua Grecia).



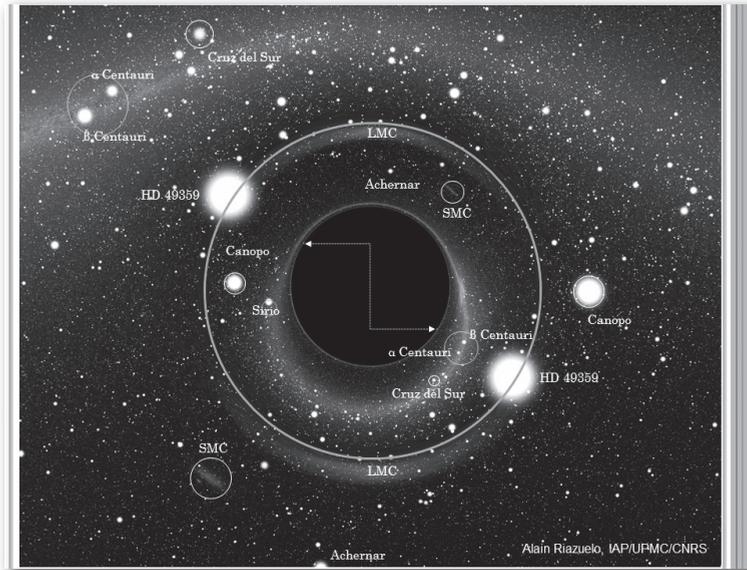
El círculo rojo tiene en su centro una estrella muy modesta, de magnitud 7.5, la HD 49359, con la que vamos hipotéticamente a cuasi-alinear un agujero negro (AN) tipo Schwarzschild (sin momento angular ni carga eléctrica) como lente gravitacional.

⁵⁰ Ver Riazuelo en <http://www2.iap.fr/users/riazuelo/bh/APOD.php>

10. Un gráfico auxiliar preliminar nos ayudará a familiarizarnos con la marcha de la luz en el campo gravitatorio de un agujero negro sencillo. Se representan las órbitas de una treintena de rayos luminosos deflectados por un AN Schwarzschild de masa M . La luz procedente del espacio a la espalda del observador enfrentado al AN (punto morado) puede ser doblada hacia éste, lo que explica la formación de una segunda imagen de cada astro: una directa, y otra por este procedimiento. De hecho hay infinitas, que se obtienen a base de que los rayos de luz den vueltas alrededor de la esfera de luz (de radio $3M$, en unidades, a partir de ahora, $G_N = c = 1$) antes de dirigirse hacia el observador. Pero las imágenes tercera, cuarta, etc., están constreñidas a verse en un a corona circular, bordeando el disco de sombra (de radio $\sqrt{27}M = 5.2 M$) del satélite y con una anchura exponencialmente decreciente.



11. Supongamos ahora uno de estos agujeros como lente interpuesta frente a la zona austral antes mostrada. Nótese que la pequeña estrella central da origen a dos imágenes, las más brillantes de la diapositiva, diametralmente opuestas sobre el borde del anillo de Einstein.



El resultado no depende de la masa del AN, sino del cociente entre la distancia del observador al AN y el radio de Schwarzschild de este. En la imagen de la diapositiva, tal razón es 9. Significa que su coordenada Schwarzschild es $r = 20M$. El primer anillo de Einstein tiene un radio de aproximadamente $10M$, y el segundo está muy pegado a la sombra del AN; esta última tiene un radio de $27^{1/2}M$. Todas las fuentes de luz aparecen duplicadas, con segundas imágenes en el interior del anillo de Einstein (en verde); en realidad, son infinitas las imágenes de cada objeto luminoso exterior, que se van colocando en coronas circulares cada vez más estrechas y pegadas al círculo de sombra del AN.

EPÍLOGO

Este es un buen momento para terminar. Como hemos visto, Einstein, en su búsqueda de incorporación de la gravedad al resto de la física,

intuyó que la luz jugaba un papel central. Se lo otorgó, y digamos que la luz, siempre agradecida, le recompensó testimoniando, con el eclipse de 1919, el comienzo de una nueva era postnewtoniana con el sello inconfundible de otro genio.

III SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 9 DE FEBRERO DE 2016

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

LA CRISIS Y LA EDUCACIÓN EN VALORES
THE CRISIS AND VALUES EDUCATION

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

Académico de Número

CONDICIONANTES DEL MODELO SANITARIO.
MODELOS EFICIENTES

DETERMINING FACTORS IN HEALTH SYSTEM
MODELS EFFICIENT MODELS

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL ASENJO SEBASTIÁN

Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Cataluña

LA CRISIS Y LA EDUCACIÓN EN VALORES

THE CRISIS AND VALUES EDUCATION

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

Académico de Número

Resumen

La crisis no solo es económica, sino de valores morales, (corrupción), antropológica con repercusiones demográficas y políticas. La Economía no puede disociarse de la Ética.

Los valores se construyen y se destruyen. Hay valores *intrínsecos* (vitales, sociales, lógicos, morales, espiritualidad, etc.) y otros *instrumentales* para conseguir diversos fines. Los valores se construyen desde la realidad como finalidad (Zubiri). Los valores morales forman parte de la cultura y se transmiten a las nuevas generaciones. La Educación en valores morales desde época temprana es educar en pura Ética, como el esfuerzo, el respeto a los demás. Muchos jóvenes carecen de ellos, y de motivación. Importa inculcar el coraje, la perseverancia, la generosidad, honestidad, la amistad, la tolerancia, amistad social y estilos de vida saludables.

Abstract

They are several crisis, economical, moral values, anthropological with political and demographic rebound. The moral values could be building and destroyed. They are pure and instrumental (gets to another items). The moral values belong to the culture and transmitted to the new generation. The moral values needs to improve from early. Some teenagers don't share some moral values as efforts and lack of curiosity. And they waste of time with phone messages. It's necessary education for gets the courage, loyalty, generosity, friendship, tolerance, honesty being reliable. They needs moral values, social friendship and healthy lifestyle. The moral values are fundamental for the harmony of individual, family, and society.

La crisis no es solo *económica* pues subyace una crisis de valores. El deterioro del Estado de Bienestar es material y moral. Crisis *antropoló-*

gica el hombre no sabe lo que es, razón y libertad con responsabilidad (ética), sentido de trascendencia, de su inalienable dignidad, de apreciar valores, tal la defensa de la vida humana en sus fases. Para Simone Weil hay dos fuerzas que actúan sobre el humano, la gracia que viene del Cielo su apoyo espiritual y la gravedad que le ancla a la tierra para compartir el mundo, *La Economía* es para el hombre y no al revés, frente a sistemas asfixiantes crediticios. El reparto social en datos económicos en nuestro país el PIB es de 1 049 525 M€. El PIB/*per cápita* 23 224 €. La tasa de Paro del 27% (2013) baja al 20,9% 2015, con 4.132 000 parados 2016. El paro de <25 años del 57,22% 945 600 bajan a 687 600 (2015) se valora por las empresas la ética, la capacidad de aprendizaje, y el trabajo en equipo (Fundación Everis). La Prestación por desempleo prevista de 25 000 M€ se reduce a un 20%, casi 22 000 M, lo que favorece a la agenda social. El déficit público en %PIB es el 6,8%, no bajará del 3% hasta 2016. La Deuda pública 917 000 M€ (2015), 99% PIB. El gasto público del Gobierno Central es 21,6%, (no incluida S.S.), de las CCAA el 36,3%, de municipios el 13,2%. La deuda por intereses de 9 000 M y 6 000 M subsidios de desempleo, al disminuir ambos en 7 000 M, los gastos sociales suben (2016) al 53% (pensiones 39%, desempleo 5% política de empleo 2%). La crisis afecta a gran parte de familias con riesgo de pobreza pasan de 28,2% a 36,3% (de 2008 a 2012), las familias *vulnerables* se triplican desde 2007 (SESPAS), con todos los miembros en paro 1,8 M (2012) baja a 1,5 M y han reducido su deuda en 25 000 M€ (2015). Se tiran 9 Tn de alimentos al año. Sueldo medio bruto 1 890 €. PIB pc 22 780€. El Consumo 57% PIB, gasto: Vivienda 37,4%, Bares-Ocio 20,7%, alimentos 14,9%, salud 3,5%, educación 1,4%. La deuda de la Admon. con proveedores de 12 600 M al sector sanitario 5 850 M€, gasto social 113 000 M (2011) y 187 000 (2015 *La Economía sumergida* es 18,2% PIB unos 4 M) empleos (200 000 M€) media UE 18,8% (F. Schneider). Para Asemplo 80,000 M€ 1,6 M de empleos. Como positivo suben 4,1% las exportaciones (2013) y a 5,9% (2014). Crecimiento económico (2015) el 3,2% (doble que Alemania triple que Francia). Por el T^o Maastricht se tolera déficit del 3% del PIB deuda 60%. El déficit era -11% (2009) y -5,7 (2014). Ocupados 18 M, afiliados SS 17,1 M se requieren 20 M.

Demografía: España pierde población por primera vez en 20 años por la crisis con 46,6 M (4,7 extranjeros un 10,14% el 26% de fuera de la UE.), se pierden cada día 402, por retorno o los españoles que emigraron unos 300 000, y extranjeros que retornan. Estamos en la 2^a *transición demográfica*, con disminución de la natalidad, aumento de la esperanza

de vida 83 años (80,6 V 86,1 M) y envejecimiento de la población. (>65^a 36% 2005). Se paso de 2,8 (1976) ISN hijos por mujer a 1,27 (2013), de los mas bajos, (Niger 7,6; Israel 3; India 2,48; México 2,29; Irlanda y Francia 2; UK 1,9; USA 1,89; Italia 1,4; Alemania 1,39; Portugal 1,28). La nupcialidad 3,3%, con 3 de cada 10 separaciones, hijos extramatrimoniales 2% (1975) a 42% (2014). La media del primer hijo bajó en la mujer, media 31,8 años. De 47 M (2010), se baja a 46,6 (2015) y se llegará a 40 M en 2020 y a 10 M de edad > 64 (2023). Es un invierno demográfico, al disminuir la natalidad por debajo del relevo generacional 2,1. La Tasa de natalidad es de 8,3 por 1,000 h, y de mortalidad 8,5. A lo que contribuye el número de abortos. Personas que viven solas 4,53 M el 24,8%, edad >65 1,8 M. 72% mujeres, de 25 a 34 años viven con sus padres 33,8% (5 M). hay 30000 personas sin techo Un 19% de jóvenes viven una reconstitución familiar, si la madre tiene nueva pareja la aceptan el 67%, si es el padre el 49% (UNAF). Se requiere salvaguardar las pensiones (Fondo Reserva 67,000 M€ 2011; 37000 el 2015) y la *protección de la familia*, es una deuda social. Es insustituible a la vez escuela, hospital y asilo, ninguna ingeniería social puede sustituirla, «constituya la gran riqueza social que otras instituciones no sustituyen». La familia es la primera escuela, es el grupo de referencia imprescindible para los jóvenes, es el mejor asilo para los ancianos, célula básica de la sociedad, debe ser protegida.

Abortos en 1990 fueron 37135 subieron a 118359 (2011), 94796 (2014) Tasa 10,46/1000 mujeres (más altas: Asturias, Cataluña, Madrid, Andalucía), con pocas ayudas a la maternidad. Por grave riesgo para la salud de la embarazada, graves anomalías del feto. El no nato es un bien jurídico con derecho a la vida que debe ser protegido, frente a la sectaria ideología de los que consideran que esa vida se puede eliminar si molesta, como si fuera una cosa, *cosificación*, algo pero es alguien. La mujer tenga la libertad de decidir sobre la vida de su hijo hasta las 14 semanas por la Ley del aborto de 2010, con total desprotección para el no nacido. La *reforma aprobada* las jóvenes de 16-17 años, (unas 400) necesitan la firma de sus padres o apelar a un juez.

La sentencia del TC 53/1985 estipuló que la vida es un proceso que comienza en la gestación y en que es una realidad biológica que va tomando configuración humana. El consumo de la píldora anticonceptiva sin receta ha sido de 42 M€ (698922 en 2012 y 671,439 en 2014). El consumo de la píldora del día después PDD se ha incrementado (*Levonorgestrel*) lo que disminuye la Natalidad (E. J. Alegre). El 20% de las jóvenes no usa métodos anticonceptivos, (preservativo 31%, PDD 16,6%).

Cuando se propone una *Ley de supuestos*, también hay que considerar el «*wrong-life*» pues el niño que nazca con taras tampoco se tiene la potestad de eliminarlo. El Parlamento europeo 2012 considera que «todos los niños con independencia de su sexo tienen derecho a la vida, a la supervivencia y a su desarrollo», por tanto se debe suprimir el aborto eugenésico. El art. 15 de la Constitución de 1978 dice «*todos tienen derecho a la vida y a la integridad física y moral*», por tanto el *nasciturus* es un bien jurídico, aunque no sea personalidad jurídica hasta las 24 horas, proteger a la mujer, a quien no se debe inculpar

La Dependencia las solicitudes han sido de 1 180 435 M, los beneficiarios que la reciben el 76,8% (764 869), en ayudas a domicilio, teleasistencia, atención residencial centros de día o noche, prestaciones económicas a familiares, etc. La financiación (2008-2011) 11 000 M€, y de 15 400 M (2012-2015). Se destinan 1 252 M (2016 con más 6,4%), todavía hay 445,000 no reciben prestaciones, y 2 de cada 10 fallecen antes de recibirla. El gasto por usuario 7 687 (2009) baja a 6 404 € (2,015).

Pensionistas hay 9,3 M, el gasto en pensiones es de un 10,1% del PIB y pasaría al 16% en 2060, quedaría en un 13% con el factor de sostenibilidad, pues no se vincula al IPC a partir de 2014. Es una *población envejecida* los 65 años son 8,33 M, los <18 años 7,05 M. 8 de cada 10 abuelos ayudan a sus hijos económicamente y 1 de 10 acogen a la familia del hijo en casa. El gasto anual del Estado es de 135 450 M€, que sufragan los trabajadores en activo según el *sistema de reparto*, la pensión mayor es de 2 567 € mes la menor 636 €, su cálculo 2016 sobre los 19 últimos años cotizados. Una población envejecida y el paro dificultan que sea sostenible, se necesitan al menos 2,5 cotizantes por pensionista, pero es de 2,16. Pertenecen al régimen general 23,7%, Autónomos 39,8. Accidentes de Trabajo 19,18%. Enfermedades profesionales 12,73%, El sistema público son 9,3 M de pensionistas, (5,6 M por jubilación, 2,3 M viudedad, 933 000 incapacidad permanente, 339 000 orfandad). Se pretende que las Empresas incorporen planes de pensiones a sus empleados. El ahorro en Desempleo y Deuda 7 000 M permite mas gasto social. Solo Madrid, Baleares, Canarias y Murcia costean las pensiones por cotizante/pensionista se pueden pagar por el sistema de caja única nacional, su futuro depende del retraso de la edad de jubilación, recibir lo aportado, y la Esperanza de Vida EV es de 83 (80,6 V, 86,1 M y Vida saludable). La EV a los 65 años es de 20,27 años, el Factor de Equidad inter-generacional FE es 1, para el año 2030 el FE 0,9 rebaja 10%. Se han perdido 3,3 M de cotizantes.

La **protección de la Salud** y el Sistema de Salud para su sostenibilidad, debe mejorar ante los nuevos desafíos con eficiencia estructural, al tratarse de recursos compartidos, involucrando a los profesionales en la *microgestión*. Según el art. 43 de la Constitución de 1978, y a las CCAA transferidas sus prestaciones: Las principales causas de Mortalidad Sma. circulatorio 30,1%, Cáncer 28,4; Sma. Respiratorio 10,9, causas externas 3,8% Alzheimer 7ª causa. El *gasto público sanitario* actual es del 6,5% del PIB, la crisis con el RD 16/2012 acota la asistencia a los sin papeles excepto urgencias, menores y embarazadas. El gasto propuesto (2016) para Sanidad, Servicios sociales 120 690 M€ con saldo negativo de -5,807.

Para el tratamiento de Hepatitis C 1000 M€ un 1,7% de prevalencia, con los nuevos *Antiretrovirales de Acción Directa* AAD (inhibidores de la proteasa, polimerasa, protNSL 5A. (los de 2ª generación Sofosbuvir, Simprevir, elvasvir, grazoprevir) curan el 90%. Infectados por el VIH de >160 000 en España, desconocido por 50%. con cuadros psicóticos, depresión distimias, tratados con retrovirales 104,769, nuevos casos 3,666 (2014) el 50% diagnóstico tardío, (homosexualidad masculina 53,9%, heterosexual 26%, DVP 3,4%). Serotipos frecuentes 1b en mayores y mujeres, el 3 en el 16% de los pacientes y 4 por transmisión sexual.

El gasto asegurado *per cápita* es 1 257 €, varía por CCAA en Madrid es de 1 165 (con un 7,8% de concertos), Cataluña 1 184 (con 23,9%), I. Baleares 1 126; Canarias 1 282 Andalucía 1 007. (2015), las CCAA con mayoría de los Seguros privados presentan menor gasto público por persona, en Navarra es de 1 450, P. Vasco 1 619 €. Las camas hospitalarias por 1 000 h. 2,4 media nacional, Andalucía 1,67. Según los cálculos del IDIS (Instituto para el Desarrollo e Integración de la Sanidad). Concertos de la sanidad privada el 26,8%. Hay 6,9 M de asegurados privados que ahorran 569 € cada uno al SNS. Externalizar no es privatizar, es gestionar con criterios empresariales y disminuir la ineficacia. Al profesionalizar la gestión, con un SNS interoperable. Con 7 389 M€ en agentes privados, en concertos 5 212 M derivados de listas de espera a hospitales privados 762 M. Los crónicos (x5 los gastos y consumo de recursos). El *modelo predictivo* con prevención reducen a la mitad estancias hospitalarias. Las *áreas de gestión integrada* facilitan la fluidez hospital AP, historia clínica compartida e intervención poblacional. La *Infección Nosocomial* por bacterias resistentes causan 25 000 muertes año en la UE. y un coste de 1 500 M€ (2011). Las más frecuentes: bacteriemia de catéter venoso central, neumonías por ventilación mecánica, prótesis de rodilla y cadera cirugía colo-rectal, bajan de 2/1 000 días de hospitalización a 1,1.

En el Sector sanitario se integran 790 hospitales, 40% públicos, cuenta con 3 006 Centros de Salud y 10,116 consultorios. Con 232 816 médicos 4,97 /1 000 h, médicos AP 29% contrato temporal, 266 495 enfermeros 5,77/1000. (Para la OMS los médicos son deficitarios en UE). El gasto 6,7% del PIB. *El gasto total en sanidad* (2011) fue de 98 860 M€ el 73% correspondió al sector público, 27% de financiación privada. Los hospitales suponen el 42,2% del total, la atención ambulatoria el 26,1%, fármacos y productos sanitarios 20,1%, centros de atención médica 6,4%, administración y seguros 3,3%, salud pública 0,8%. Por *ciudadano al año* se consume 884 € en hospitales, 534 atención ambulatoria, 134 atención medicalizada, fármacos 422, salud pública, 92 otras. Un 50% de gasto en los 2 últimos meses de vida.

Las **vacunaciones** evitan 3 M muertes año, no deben restringirse, representan 1% del gasto farmacéutico, así la triple vírica por cada € que se invierte se recuperan 14 en la atención sanitaria. La *vacuna antineumocócica*, (estudio Heracles) redujo estas neumonías bacteriémicas un 72%, el empiema un 45% y un 54% la meningitis neumocócica (mortalidad del 20 al 40%). La vacuna antivariçela pasa a las farmacias. La tosferina con 7 224 casos (2015), y gran incidencia en lactantes, se impulsa la *estrategia nido* de inmunizar a los convivientes. La nueva vacuna Bexsero frente al *meningococo serogrupo B* (0,7/100 000), UE el 80% de casos. El VPH de alto riesgo tipos 16-18 de cáncer oral y cérvix 31-35. La vacuna del VPH se financia a niñas de 12 a 14 años, en el varón por el tipo 6 en el 16% y 11 en el 22% con verrugas genitales o condilomas (tipos 13-22). Vacunar el 50% de adolescentes evita la infección al resto. Respecto a la **Salud mental en niños y adolescentes**: trastornos TCA (comportamiento alimentario) 14%, T déficit atención e hiperactividad TDAH 14%, ansiedad 31%, T. del humor 27%, depresión 8%, EPT (estrés postraumático), abuso sustancias 3%, autismo 1%, psicosis 1%. *Violencias de genero* en chicas 28% (móvil 2/10), chicos intentan controlar el 16% (por móvil 14%), Deshidratación del 2% causa pérdidas de memoria en escolares. El 40% de los jóvenes condujeron *ebrios* el último medio año (encuesta Mapfre). Tasa de alcohol en sangre 0,5 g/l zona de riesgo, 0,85 g/l alarma, 1 g/l muy peligrosa. Utilizan redes sociales (14-17^a) 97%, ordenador 97%, móvil 83%, tablet 28%. **Bullying** (*acoso escolar*), *medidas*: protocolos de prevención, de convivencia, teléfono, observatorio estatal y registro, consejos a los padres, manual para docentes.

Rasgos referentes a la *Herencia clásica*: son rebeldía 43%, independencia 38%, presentismo 32%, solidaridad 28%, generosidad 14%. *H.*

postmoderna: consumismo 46%, tolerancia 27%, egoísmo 22%, poco sentido del deber 21% y del sacrificio 17%, *valores de siempre*: espíritu de trabajo 25%, lealtad 30%, madurez 25%. *Encuesta a ESTUDIANTES no les agradan compañeros*: >50% enfermos SIDA, homosexuales: 47%, indígenas, del 30 a 40% de ideas políticas, religión, y color de piel diferente, pobreza. **Envejecimiento demográfico** el RD 16/2012 al afrontar estos retos por enfermedades crónicas, centrar al paciente en el eje del sistema, las compras centralizadas de vacunas ahorran 40%. El abuso del turismo sanitario, cuesta unos 1 000 M€. Difiere un turismo sanitario mundial autofinanciado estima la OMS en 60 000 M\$, nuestro país ocupa el 7º lugar (Fitur Salud). Se incrementa el consumo de tranquilizantes, siendo las más usadas tras el alcohol (70,6%) y tabaco (40,2%), de 45 a 54 años en V 9% y M 21,3%, de 55-64 años 11,3 V y 27% M. El tabaco causa 60 456 muertes, 166 al día.

Hay que fomentar el *envejecimiento activo*, físico, intelectual, afectivo y social. La *sostenibilidad* requiere eficiencia, eliminar técnicas o terapéuticas sin valor, abuso de medicamentos, gasto ineficaz (de un 20 a 40%), más atención domiciliaria, motivar al profesional e implicarle en la gestión, utilizar sinergias de servicios compartidos.

Propuestas. Se pueden establecer como: 1 modernizar la administración: con disciplina presupuestaria, simplificar burocracia, *suprimir sociedades públicas no justificables*. 2. *Transferir servicios públicos a empresas en competencia y control de adjudicación*. 3. *Suprimir duplicidades del Estado, CCAA, diputaciones, ayuntamientos /exceso de funcionarios y asesores*. 4. *Control de gastos y subvenciones de los organismos públicos*. 5. *Servicios sanitario: control de gastos, H.^a clínica digital, datos en tarjeta sanitaria atendida en cualquier CCAA, red socio-sanitaria para atención integral (camas de larga y media estancia y EAIA Equipos de Atención Integral Ambulatoria), observatorio común de salud. Acción estratégica (Biobancos, Unidades de Investigación, recursos biomoleculares y bioinformáticos)*. 6. *Retraso de jubilación según esperanza de vida (factor de equidad) y con lo cotizado*. 7. *Cajas de Ahorros, contra espíritu fundacional, utilizado por políticos y sindicalistas como consejeros sin adecuada gestión*.

EDUCAR en el *desarrollo personal* (físico, intelectual, emocional, moral, espiritual), para la ciudadanía. Desarrollar su capacidad de **juicio moral**, en la **voluntad** (conducta), consolidación de **hábitos** virtuosos/saludables. **Principios** de **autonomía** (diverso en relación a otros también libres), **autenticidad** (diferentes), **responsabilidad** (alteridad).

Educación para construirse y ser independientes y creativos, darles armas intelectuales, emocionales y morales para que puedan moldear su devenir. La universidad, forma a profesionales en ciencia y tecnologías (valores instrumentales) y humanista (*valores intrínsecos*). Sócrates dialoga con los jóvenes para que den lo mejor de sí mismos, encuentren su vocación (*daimon*). Educar en la cooperación, empatía, motivar, actuar ante el sufrimiento, entusiasmar con el trabajo (Sonnenfeld).

En **1970** se promulga la Ley General de Educación: EGB, BUP, COU. En **1990 LOGSE** ESO: 16 años. CCAA gestionan centros educativos. El *Curriculum* rechazaba el aprendizaje memorístico, la comprensión es más importante que el conocimiento concreto. En **2002 LOCE** (Ley de Calidad), inédita. En **2006 LOE** 3ª Ley en 20 años (permitía el paso de curso con 3 asignaturas pendientes). En **2013 LOMCE** *El abandono escolar* 26,3%, 2011 baja a 19,9 2015. La FP, con unos 800,000 matriculados supera a la ESO y Bachillerato, teniendo en cuenta que un 50% del empleo juvenil depende de la FP. El 45% de los jóvenes (25-34 años) completa estudios superiores. Un libro blanco para asegurar autonomía y autoridad de los profesores, conectividad de centros, aceptación FP, vida activa saludable, y aprendizaje de lenguas extranjeras. Requiere la formación integral de la persona: física, intelectual, emocional, social trascendente, impulsar la inteligencia social, la empatía, búsqueda de soluciones, y detectar lo relevante. La Constitución art. 27 recoge 3 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. En el Curso 2015-2016 hay 8 M de alumnos el 64% eligen Religión, (acuerdo con la Santa Sede de 1979), optativa pero evaluable. Estimular el valor del esfuerzo, el Estatuto de la Función Docente. Los *Centros concertados* ahorran al Estado 6,000 M€ /año 1 de 4 alumnos, la mitad en escuelas católicas que son 2,042 con 1,4 M de alumnos un 15% y ahorran 2850 M€.

La **Federación Mundial de Educación Médica** (WFME) y la ANECA coinciden en un 80% sobre los criterios de valoración de estudiantes y profesores y se disponen en el 20% para su acreditación mundial. Hay 50 universidades públicas, 30 privadas, a las que acceden el 40% de los chicos españoles, el 33% terminan su carrera sin repetir curso (40% OCDE), el máximo el 2000 con 1,6 M y 1,45 M (2015). El ECOE (Evaluación clínica objetiva estructurada) al final de la carrera se hace en 37 de las 40 facultades de medicina. Por el efecto Bolonia se debe *tutelar más al alumno*. En el *ranking universitario* en las primeras en USA Harvard 1 y Stan-

ford 3, Yale 6, IT California 5, MIT 6, Stanford 7, Columbia 8, Princeton 9 y UK Cambridge 2 y Oxford 4, en España a partir del 150, las mejores situadas: 1 Pompeu Fabra, 2 Politécnica catalana, 3 UAM, 8 Complutense. El *The Times Higher Educ.*, hay 3 españolas como más atractivas para las empresas la IE University puesto 27 (Escuela de Negocios crea una universidad), la Unv. de Navarra 58 y la ESADE Ramón Lluc 106. La formación en sus 3 fases de grado, especializada y continuada es clave en la estrategia de *prioridades en salud*. Implantar cuidados integrales sobre el paciente y pasar de la *medicina reactiva* a una *predictiva* (Leroy Hood). La troncalidad médica con la *nueva configuración*. El coste es de unos 6 500 € año/por alumno, viene a pagar el 25% del coste, el fracaso supuso 3 000 M€ año. Al preguntar a los *chicos* de edad 4 a 16 (Adecco 2015). ¿Qué quiere ser de mayor? el 27,3% deportistas, 18,3 seguridad y Fuerzas Armadas, 8% carreras técnicas. A las *chicas* 27,9% educación, 14,1% sanitarias, 13,8% oficios mundo animal. ¿Qué es necesario para que vayamos mejor? crear más empleo 21,4%, crear valores (convivencia, respeto, tolerancia) 16,4%, mejores políticos 14,5%. El desempleo universitario (España) con un 12% de (5% OCDE).

Persona y Personalidad. Es importante referir la definición de persona de Boecio (*magister officiorum*), cuya doctrina se expande hasta el siglo XVII, como el último de los filósofos romanos y el primero en el tiempo de los escolásticos, en cuatro palabras expresa «*rationalis naturae, individua substantia*», es decir un ser racional en potencia o en acto, según el sentir aristotélico, y como individuo único e irrepetible, con código genético distinto, por el que hay que reafirmar el derecho a la vida, incluso en los no nacidos. La defensa de la vida frente a la cultura de la muerte. El derecho a la vida es anterior al Estado y no una concesión del mismo que dictamina quien debe vivir y quien no, con las falacias de la ideología totalitaria del odio.

Gordon Allport define la personalidad como «*la organización dinámica de los sistemas psicofísicos que determinan una forma de sentir, pensar y actuar, única en cada sujeto en un proceso de adaptación al medio*». Como un proceso dinámico es distinto el Yo del niño, del adolescente, del joven o adulto, y llevado por el hilo conductor de la memoria. Hay pues que considerar *modelos estructurales y conductales*, como el enfoque cognitivo-social de Swanson y Albert Bandura, o *el modelo Gray*: ansiedad, impulsividad, hostilidad, o el de Zurkeman: neuroticismo, agresividad, actividad, sociabilidad, impulsividad; la definición de Hans Eysenck del *modelo PEN* (*Psicoticismo, Extroversión, Neuroticismo*). Las cinco gran-

des características de Mc Crae y Costa la integran: inteligencia, neuroticismo, extroversión, experiencia, estado emocional, y surge *la responsabilidad*. La ética derivada de la razón práctica de Kant.

Hay que considerar los *Rasgos como cardinales, centrales, y secundarios*. En los riesgos cardinales pueden predominar el egoísmo o el altruismo, quizás coincida con lo que se llama conciencia egotista o la límbica de la afectividad, la generosidad nace de la amígdala en el lóbulo temporal con producción de occitocina (Yale y Duke). En la Universidad de Emory, de Atlanta han puesto de manifiesto que cuando una persona se interesa por el bien a los demás se produce una mayor irrigación cerebral en las zonas parieto-occipital y en las productoras de *dopamina y occitocina*. Stemberg de la Universidad de Leiden señala la correlación entre serotonina 5HT la felicidad y la caridad. *Estamos configurados para ayudarnos* (Gregory Bern), como una disposición cooperativa, y la comprensión a los demás. El papa Francisco insiste «*no os canséis de ser misericordiosos*». Hay que considerar además de la Biología, la Ética, y como razón de ser del hombre la espiritualidad. Es necesaria la *educación emocional* en el niño y adolescente necesitan padres que ofrezcan un clima adecuado a la educación. Requiere el adolescente mensajes cortos, concisos y claros, se recuerdan las palabras no las parrafadas.

Valores es la dimensión humana como proyecto de vida a la que da sentido, orientación y significado, es la fuerza interior que fundamenta la razón para vivir, sobrevivir y convivir. El *DRAE* *disposición de ánimo de alguna manera manifestada*. Pirlot define *lo que el sujeto desea y busca en cooperación con las demás personas, con vistas a valorar, ser digno y de perfeccionarse como sujeto*. Pueden ser *Noéticos* (de conocimiento), *Éticos* (paz, justicia, ecología), *Estéticos*. Los *Valores* son cualidades de objetos factuales/ideales, estimables para las personas: **información cultural pragmático descriptiva**: de **objetos** (ciencia), de **procedimientos** (técnica), Lotze, Brentano, Meinog los consideran bienes. Max Scheler (1874-1928) filosofía del valor (método fenomenológico de Husserl). El siglo XX valores o axiología: **objetivos/subjetivos**.

Síntesis: Los *Valores* son **intrínsecos** (en sí mismos), vitales (salud y bienestar), espirituales y culturales, sociales (solidaridad), morales (bueno, malo), jurídicos, lógicos (verdadero, falso) e **instrumentales** (para un fin), medidos en unidades monetarias. Para Miguel Bueno su consecución justifica el tiempo de conseguirlo. El valor posee la fuerza que compromete la afectividad y empeña nuestra capacidad de esfuerzo y superación. Los valores expresan los altos intereses a los que aspira-

mos, como base imprescindible para construir nuestro proyecto de vida adulta. **Definiciones.** Ferrater Mora (Diccionario de Filosofía) con tres corrientes básicas: 1. *Platónica* después de II Guerra Mundial, M. Scheller, Hartmann: *Valor es algo independiente de las cosas*. 2. *Nominalista* por criterios subjetivos 3. *Axiológica* apreciación del objeto por el sujeto el *Intelectualismo* (captados por la inteligencia). *Emocionalismo* (por el sentimiento), *Emocionalismo* moderado Lavelle los intuimos por el sentimiento y los asumimos por la voluntad. Para Quintana (1998): pautas de conducta que muestran la *disposición permanente del sujeto para reaccionar ante determinados valores* Valero (1992): *conjunto de creencias que predisponen a responder* De Bono (1992) *preferencia de pautas que automatizan creencias*, construcciones con mas racionalidad. *Rockeach* es una *creencia duradera en que un modelo de conducta* o estado último de existencia es personal y social. *Versión idealista vs visión empírico-positivista*. Las *Características del Valor* (Quintana): apetecible (atracción), polaridad antivalor; jerarquía. Sistema (conexión), referencia un sujeto, carácter relacional sujeto-objeto. Valero, siguiendo a Maslow propone valores de desarrollo: *Verdad* (intelectuales), *Bondad* (éticos), *Belleza* (estéticos), de supervivencia, (*defensivos*). Los Valores tienen elementos diversos, que los acercan a valores absolutos o relativos. Con un *compromiso en valores básicos* (libertad, paz, igualdad, justicia, solidaridad, tolerancia, respeto a los demás, a la naturaleza).

Dinámica de Valores: vitales (salud, respeto por la vida), de producción (Trabajo), sociales (ayuda a otros), afectivos (familia, amistad, amor), desarrollo (madurez, profesión, la religiosidad según K. Jasper «la fe es el acto de la existencia en que se adquiere conciencia de la trascendencia en su realidad». En su la *valoración se incluyen 2 factores: por el objeto y por el sujeto* que lo valora: a) por **satisfacer necesidades humanas, naturales, culturales, espirituales**. b) Para el **desarrollo de la persona humana**, corporal, cognitiva, estética, productivas) c) Para la construcción de una **convivencia social**, justa, solidaria, democrática. Los **sistemas de valores** tienen componentes a) **explícitos / implícitos**: dignidad de la persona b) Unos **finés** como el pleno **desarrollo de la persona humana** c) Una descripción de valores **universales y abstractos** (derechos humanos, libertades), d) Los valores como **normas de conducta** individual/colectiva, morales, legales. Actitudes o predisposiciones de ánimo sobre los **valores asumidos** d) Prudencia valorativa, **destrezas y habilidades**. La *financiación I+D* en España es el 1,24% PIB (media UE 2,02; EEUU 2,79; Japón 3,39%) pro-

ducción científica 5º lugar, UE 10º mundial, hay que convertir la ciencia en valor económico-social. La Biomedicina ocupa en el s. XXI lo que fue la Física en el siglo XX.

Cuestión antropológica: I. ***Formación de modelos de vida*** (valores de referencia: sacralidad de la vida humana, familia, relaciones afectivas, trabajo, seguridad de la vida). II. ***Desarrollo científico-técnico sobre el Hombre:*** biología-conciencia-cerebro, procreación. *El Hombre como un fin no como un medio. Valor único de la persona humana.* Para la OPS/OMS: -EQUIDAD. La lucha por la imparcialidad y la justicia mediante la eliminación de las diferencias no necesarias y evitables. -EXCELENCIA. Logro de la más alta calidad en lo que hacemos. -SOLIDARIDAD. Promoción de intereses y responsabilidades compartidas, facilitando esfuerzos colectivos para alcanzar metas comunes; -RESPECTO. Aceptación de la dignidad y la diversidad de los individuos, grupos y países; -INTEGRIDAD. Garantía de un desempeño transparente, ético y responsable.

Educación y formación en valores: *educación experimental y vivencias:* desarrollo de habilidades convertidas en competencias. Creación de ambientes sanos y de aprendizaje: comportamientos saludables. Salud mental y social de los jóvenes y adultos con mentalidad ética. Para Heidegger la Sociedad occidental a partir del s. XVIII apostó por los valores instrumentales, en detrimento de los intrínsecos. Supone pues objetivos (conocimiento), habilidades (su práctica), actitudes o carácter (los primarios se adquieren por imitación). Fortalecer la salud por la formación del *autocuidado, de la autonomía, seguridad y medio ambiente.* Desarrollo integral, de la inteligencia emocional, racional, la solidaridad, cosmovisión y de los *interrogantes del hombre*, los valores son parte de la cultura y se transmiten a las nuevas generaciones.

Nuestra **sociedad** presenta **cuatro grandes rupturas:** es la *sociedad de la desvinculación:* 1. *Ruptura antropológica, injusticia social, idolatría política* (materialismo-laicismo). 2. *Subjetivismo radical* lleva al *neutralismo axiológico* (soslaya el sentido de la existencia humana). *Minimalismo axiológico:* reduce valores *morales a los sociales.* 3. *Pensamiento débil del relativismo moral:* «*piensa y haz lo que quieres, si eres tolerante.*». 4. *Distinción* entre concepto *Moralität* (Kant): punto de vista moral, el *sittlichkeit* (Hegel), el *ethos* histórico (*Zeitgeist*). La *oclocracia* y *populismo* es el gobierno de una masa irracional y utópica movida por el odio. Hay pues que fomentar el *sentido crítico* para no caer en la banalidad y en el relativismo, activar el esfuerzo y sacrificio, y no el facilismo, como

utopía, con la retórica de la ruptura, hay que capacitar para la vida, con la cultura del esfuerzo, del trabajo, y la amistad social. Hay **3 *Revoluciones en la Salud*** (s. XXI): I. *Fase de expansión, el derecho a la Salud*, II. *contención del Gasto GDR*, III. *Ética de la responsabilidad*. Se requiere un pacto de Estado que permita su financiación, No gastar mas sino mejor. Una gestión integral como *Justicia social*, y la *Cultura de la evaluación*. La medicina del futuro será de las 4 P: *predictiva, preventiva, personalizada y participativa*.

BIBLIOGRAFÍA

- ADECCO. Encuesta Edad. 4 a 16 años. 2015.
- ALEGRE DEL REY E. J., Scientific report on morning after pill high dosis post-coital Levonorgestrel Serv And de Salud aug 2015.
- BAYER, Mitos y realidades sobre la sexualidad y anticonceptivos 2015 países Europeos y Canadá.
- CC MADRID, Estudio sobre el consumo juvenil de bebidas alcohólicas. 1997.
- CONTRERAS Gisele *et al.*, Body image emotions perceptions and cognition distinguish physically active and inactive smokers Prev Med Rep 2015.
- CORTINA A. y PEREIRA Ed., 2009. Erradicación de la pobreza. Enfoque de A. Sern Madrid Tecno.
- DEWEY Joh., 1915. Democracy and education N.Y. The Free Press.
- ENCÍCLICAS Juan Pablo II Veritatis splendor / Laborem exercens / Centesimus annus / Redentor homines / papa Francisco Evangelii gaudium / Instrumentum laboris sobre Familia. *Laudato si*.
- FICHTE. J. C., 1984. Discurso a la nación alemana Barcelona. Orbis.
- FRANKL Der Mensch von der Frage nach dem Sinn Munich, 1989.
- FUNDACIÓN EVERIS, 2012. Transforma Talento España.
- GRACIA Diego, 2013. Construyendo valores Logos Triacatella. 2012 La espiritualidad en Medicina Act Esp Psiq. Fundamentos de Bioética. Construyendo valores Ed. Trascastela Madrid 2013.
- GUALLAR P., Consumption of alcoholic beverages and subjective health in Spain. J. Ep Com. Health 2001.
- HABERMAS Jürgen, 2011. Israel y Atenas, Ensayos: Religión, Tecnología y Nacionalidad Trotta.
- HERNAN, M., FERNÁNDEZ, A., RAMOS, M., la Salud de los jóvenes Gaceta Sanitaria 2004.
- INST. CHOISEUL, España, 2015. Geoeconomía nº 12.
- LÓPEZ QUINTAS, A., El libro de los grandes valores, BAC, Madrid. 2013.
- MARÍAS Julián, 1999. Tratado de lo mejor Madrid Alianza.
- MARCEL G., El misterio del ser. BAC. Madrid. 2002 / Etre et avoir Ed Aulmer Paris. 1935.
- MARINA J. A., Libro Blanco de la Función docente. 2015.
- MONTAIGNE M., Ensayos completos Ed. Orbis Barcelona. 1984.

- MUGARZA J., Gil A., RECIO, REY CALERO. El conocimiento de los valores de la vacunación C Ped. 2000.
- MYRDALL G., 2004. The Political Element and Development of Economic theory New Brunswick.
- OCDE students computers and learning. Making the connection 2015.
- PAPA FRANCISCO y la Familia 1999-2015. Ed. Romana.
- REY CALERO J. del, Juventud y Salud perfil de los jóvenes en la Sociedad actual y riesgos para la Salud. An RANM 01 2001; Society and health management AnRANM 01 2012; Adolescentes y Sexualidad An RANM 01, 2010.
- ROJAS E., 2011 El amor, la gran oportunidad. Temas de hoy.
- SESPAS Spanish children are most affected by the economic crisis B.M.J. 14 april 2015.
- SONNENFELD A., 2015 Educar para madurar Ed. Klose.
- UNAF Familias reconstituidas. Complutense 2015.
- ZUBIRI X., 1980 Inteligencia sentiente. Inteligencia y realidad. Madrid Alianza Ed.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso Fernández

Mi felicitación al Prof. Juan del Rey Calero por su exposición tan sistemática y abarcativa.

Hay tantas cosas que decir, que para ajustarme al reglamento hablaré con un estilo telegráfico.

Voy a subrayar la impronta novedosa. En primer lugar la presencia de una nueva adolescencia extendida entre los 11 y 25 años, antes de 16 a 19, y en las culturas poco evolucionadas como una fiesta iniciática casi de la noche a la mañana. La dilatación de la adolescencia se debe a que tanto unos parámetros se han adelantado, como el biológico y el de la inteligencia y en general la voz de la naturaleza, otros se han retrasado como la madurez emocional y social, o sea la voz de la cultura. Por tanto nos encontramos ante una adolescencia nueva: la segunda gran edad de la vida humana, una edad desincronizada, y al tiempo la más conflictiva y problemática.

Ambiente cultural nuevo representado sobre todo por la imposición de un sistema tecnológico, ante el cual hay que declararse a la vez tecnófilo y tecnófobo, en este último sentido en atención a abrir nuevas dificultades como la escasa comunicación presencial. A ello se agrega la crisis familiar, impuesta en parte por el dato enormemente positivo de que la mujer en estos últimos 60 años ha dejado de ser una esclava del

hogar para incorporarse a los estudios universitarios y al trabajo extradoméstico.

No puedo dejar de aludir a la invasión ultramoderna de las aulas escolares y las clínicas por la violencia. Otra nueva dificultad consiste en la gran extensión tomada por el paro laboral primario, con lo cual el joven carece de oportunidad para afianzar su identidad independiente y su instalación social. Este paro laboral adolescente-juvenil crea un bloqueo biográfico con reminiscencias infantiles, estado mental que con frecuencia se prolonga hoy indefinidamente.

Por último, en uno de los recientes informes de la OMS se precisa que las tres causas de muerte más frecuente en la edad adolescente juvenil son el suicidio, los accidentes de tráfico y la conducta violenta.

Entre la nueva psicopatología del adolescente hay que distinguir en el primer plano la conducta violenta, la adicciones a objetos técnicos o químicos, el síndrome del retardo del sueño, aparte de haberse reforzado datos psicopatológicos clásicos como los episodios depresivos.

Prof. Calatayud

Felicito al profesor y maestro D. Juan del Rey Calero, así como la intervención del Prof. Casado de Frías. Yo soy un fan de la familia y de la escuela y en ese sentido, magistralmente nos ha expuesto el diagnóstico pero yo quisiera saber, él que es Catedrático de Medicina Preventiva si en su criterio existen vacunas apropiadas o en tratamiento correcto para todas esas posiblemente patologías que ha descrito de las nuevas generaciones. También me gustaría saber que influencia tienen los poderes públicos en esta situación. Sabemos que la custodia compartida trae como consecuencia muchos problemas educativos pues cada cónyuge pretende atraer a su hijo ofreciéndole lo que interpreta que es mejor para él y que siempre está en contraposición con lo que le ofrece el otro cónyuge. Repito mi felicitación y tengo la seguridad que seguirá trabajando en este medio que me consta le apasiona.

Prof. Casado de Frías

En la magnífica conferencia del Prof. del Rey Calero, en algún momento ha señalado que la formación en valores no solo se debía produ-

cir en las aulas. Tiene mucha razón. Es más, yo creo que el lugar donde debe tener lugar aquello es en el ámbito de la familia. Y ésta, lamentablemente, se está desestructurando en todo el mundo occidental, no siendo España una excepción. El número de fracasos matrimoniales aumenta de manera radical; las familias monoparentales y las parejas de hecho crecen de forma alarmante. La situación es particularmente trágica cuando los padres deciden separarse físicamente. En estos casos, los hijos distribuyen su tiempo y su formación ética y moral, alternativamente, en las visitas que legalmente le corresponden a cada uno de los progenitores. Estos, a menudo, procuran complacerlos en todo cuanto desean, que no siempre es lo más adecuado para la formación general y ética del hijo, a fin de ganarse el particular y específico aprecio de este.

Son particularmente lamentables estas consecuencias derivadas de los anómalos comportamientos familiares, porque es ahí, en la familia fundamentada en el equilibrio parental y en el amor, donde los hijos aprenden, se desarrollan y forman en valores morales, inspirados por el padre y la madre.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

En el Pacto Urgente por la Educación que establece el IE junto a las 9 Reales Academias es importante hacer una reflexión sobre tan trascendental medida por tanto agradezco mucho sus intervenciones.

Al Prof. Don Pedro Sánchez

Como siempre sus acertadas precisiones y su devoción a la labor tan abnegada de los Maestros de Educación Primaria, que sembraron con lo mejor de su entrega la geografía de los pueblos de España, elevando las posibilidades y categoría de sus alumnos. Ya Joaquín Costa establecía que el problema de España se resumía en *la Escuela y la Despensa*, La Despensa se ve impulsada por la Crisis, como hemos matizado, El Sistema Educativo no debe verse afectado por el adoctrinamiento de los que pretenden *tejer y destejer* de acuerdo a su sectaria ideología.

Al Prof. Alonso Fernández

El Prof. Alonso matiza muy bien el cambio de nuestra Sociedad, como la OMS que estimaba la adolescencia de los 10 a 19 años, esta se amplía pues muchos de los jóvenes veinteañeros viven una adolescencia diferida y la falta de trabajo les condiciona el no desarrollo de su personalidad. También hay que considerar el tema de la Violencia, a veces vivida en las Aulas, como el Acoso escolar Bullying, que requieren una especial atención con información a los afectados por lo que se necesita detectarlos, consejos a los Padres y Manual para los Docentes, ello ha supuesto que los Accidentes de tráfico, Suicidios y violencia sean las principales causas de Mortalidad.

Al Prof. Calatayud

El Prof. Calatayud plantea el gran papel de la Escuela y la familia que antes precisamos, y cual es la terapéutica, estimo que los valores tradicionales que la familia ha sustentado es clave, por ello el fomentar la empatía, la solidaridad, el sentido trascendente de la vida humana es algo que no se puede olvidar, así como educar en el sentido crítico frente a la palabrería y confusión que algunos pretenden para establecer un adoctrinamiento sectario y regresivo aunque le cambien de nombre y por eso pretenden una Educación según su ideología.

Al Prof. Casado de Frías

Al Prof. E. Casado, con su gran experiencia de Maestro, destaca los aspectos Demográficos con la falta de Natalidad, como una 2ª transición, pues la Mortalidad supera a aquella, además los 118 000 abortos (2011), 94 190 (2014) y el consumo de la píldora PDD anticonceptiva valorada en 42 M€ con unas 670 000 dosis. Destaca las familias *monoparentales y reconstituidas*, que cuando la madre es la que obtiene nueva pareja los hijos la aceptan en el 67% y cuando es el padre el 49% (UNAF), y es en estos hijos donde mas se aprecian patologías, como la obesidad , verdadera epidemia de nuestro tiempo. La protección de las familias es una deuda social, ninguna ingeniería social puede sustituirla, «es la primera

Escuela, el grupo imprescindible de referencia para los jóvenes, y el mejor asilo para los ancianos».

Al Prof. Diego Gracia

El Prof. Diego Gracia nos da la clave pues su obra entre otras «*Construyendo Valores*» supone toda una referencia. Aparte de leyes de Educación anteriores como la Ley Moyano. En 1970 se promulga la Ley Gral. de Educación, en 1990 la LOGSE, en 2002 La LOCE (ley de Calidad inédita, en 2006 la LOE, en 2013 la LOMCE. El abandono escolar que era el 26,3% (2011) baja a 19,9% (2015), la Formación Profesional con unos 800,000 matriculados supera a ESO y Bachillerato, teniendo en cuenta que el 50% del empleo juvenil depende de la FP. Respecto a la *Universidad*, con 50 públicas y 30 privadas, y una apuesta mas en cantidad que en calidad, y por falta de información adecuada en ESO y Bachiller prefieren carreras de baja inserción laboral. Las de mayor *empleabilidad*: Informática, Matemáticas y Estadística, Ingenierías, Veterinaria, C. de la Salud, Educación Comercial y Admon., y con un 50% o menos: Arquitectura y Construcción, Humanidades, Filología, Artes. Así pues el construir valores es fundamental en el proceso educativo, lo que nos permite esta reflexión. Muchas gracias.

CONDICIONANTES DEL MODELO SANITARIO. MODELOS EFICIENTES

DETERMINING FACTORS IN HEALTH SYSTEM MODELS EFFICIENT MODELS

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL ASENJO SEBASTIÁN

Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Cataluña

Resumen

A partir del concepto de salud se describen y cuantifican los determinantes de ella y el gasto en que incurren, las interacciones morbosas, las acciones conducentes a retrasar y paliar las consecuencias de la enfermedad. Se agrupan y describen los grupos sociales que intervienen en el modelo sanitario, así como sus intereses de confianza, información, espera, económicos, reconocimiento, participación, aprovechamiento de recursos, paz socio-laboral e intereses financieros.

Los modelos eficientes son los que se planifican y se gestionan adecuadamente para lo que calculan la necesidad, eficacia, eficiencia, equidad y calidad requeridas. Se exponen las fórmulas matemáticas para conseguirlo, así como las dos premisas y seis disciplinas que conducen a su adecuada gestión.

Abstract

Regarding to health concept, determinants and expenses are described and quantified as they are morbid interactions and those actions leading to delay and palliate consequences of illness. Social groups that are involved in the sanitary health system, are described and clustered, as they are their interests in confidence, information, waiting, economics, recognition, participation, resources, labor peace and financing interests.

Efficient models are the ones that manage and plan adequately by calculating necessity, effectiveness, efficiency, equity and quality required. Mathematic formulas are exposed for its achievement, as they are the two premises and six disciplines that lead to its right management.

I.- CONDICIONANTES DEL MODELO SANITARIO

1. INTRODUCCIÓN

En las Memorias del Hospital General de Madrid de 1870-1880, se llama la atención sobre el gran aumento de los suicidios y enfermedades nerviosas atribuidas por los médicos «a la febril actividad de la vida moderna que había llegado a un límite que no se podía sobrepasar sin que a la vuelta de pocos años, todos los habitantes de España enloquecieran o se suicidaran». La predicción es obvio que no se ha cumplido.

Jeremy Rifkin, ha escrito que: «tras miles de años de fundir, mezclar, soldar, forjar y quemar materia inanimada para construir objetos útiles, ahora empalmamos, recombinamos, insertamos y cosemos materia viva para hacer artículos con fines comerciales. Nuestra forma de comer, de desarrollar un noviazgo y de casarse, nuestra forma de tener bebés, nuestra forma de trabajar, de comprometernos en política, de expresar nuestra fe, de percibir el mundo que nos rodea y el lugar que ocupamos en él, todas nuestras realidades individuales y las colectivas se verán profundamente afectadas por las nuevas tecnologías del siglo de la biotecnología». El ex-director general de la UNESCO, Sr. Mayor Zaragoza, incluía diez descubrimientos médicos sobre los treinta más importantes del siglo XX de todas las ciencias, de los cuales alguno ha modificado hasta la organización de la asistencia sanitaria, tal como ha ocurrido con el descubrimiento y utilización de la penicilina.

Desde el punto de vista social se afirma que lo más destacado en la sociedad occidental actual es «el proceso de individualización creciente que sufre con movilidad laboral, sectorial y espacial, retraso matrimonial, reducción de la familia nuclear, aumento del divorcio, caída de la natalidad y, sobre todo, avance acelerado de la familia «monoparental». Las políticas de jubilación son lamentables y producen una frustración creciente en el jubilado que se siente intrascendente y oneroso porque se da cuenta que la sociedad lo percibe como un coste bastante inútil, al que mantiene en parte por su contribución previa y futura si deja su legado y en parte por humanidad. Un esfuerzo social al que no puede corresponder ni siquiera con su función tradicional de transmisión cultural y consejo.»

2. EL MODELO SANITARIO

El resultado de tan acelerados cambios en los aspectos científicos y sociales citados, que en algún caso han sido profecías, es que el modelo

sanitario también se modifica condicionado por dos grupos de factores a) los *determinantes de la salud y de la enfermedad*, y b) los *grupos sociales y sus intereses*.

2.1. Determinantes de la salud y de la enfermedad

El modelo sanitario de cada país, región o, incluso, pequeña comunidad, además de complejo, es muy variable y existe el ejemplo, próximo, de las Comunidades Autónomas de España que nada más tener oportunidad de diferenciarse, con las transferencias sanitarias, lo han hecho y su aportación económica ha variado considerablemente en muy poco tiempo (tabla 1). Más allá de los clásicos modelos Bismark (1883), financiado por cuotas o Beveridge (1946) que lo hace por impuestos, se han llegado a identificar en el mundo hasta cincuenta y siete maneras distintas de organizar el modelo, sin que se haya podido demostrar cuál es su influencia cuantitativa en la salud colectiva de la población. Se ha evidenciado que los países que más gastan en su sistema sanitario no son los que mejor salud colectiva proporcionan a sus ciudadanos pertenecan a la UE a la OECD o a ambas (tablas 2 y 3). El esfuerzo económico

Tabla 1 Datos de las Comunidades Autónomas españolas 2012

COMUNIDAD	Población	Psto. (en miles)	Psto. por pers (P)	G.sanit/pers	G.edu/pers	Gasto soc(S).	% S/P
Andalucía	8.424.102	27.748	3.294	1.174	1.110	2.284	69
Aragón	1.346.293	4.850	3.602	1.371	1.080	2.451	68
Asturias	1.081.487	4.327	4.000	1.495	1.010	2.505	63
Baleares	1.113.114	3.395	3.050	1.066	1.150	2.216	73
Canarias	2.126.769	7.014	3.298	1.161	1.050	2.211	67
Cantabria	593.121	2.398	4.043	1.230	1.230	2.460	61
Castilla La Mancha	2.115.334	7.879	4.000	1.283	1.330	2.613	65
Castilla y León	2.558.463	8.994	3.515	1.353	1.110	2.463	70
Cataluña	7.539.618	30.216	4.008	1.128	1.290	2.418	60
Comunidad Valenciana	5.117.190	14.120	3.000	974	890	1.864	62
Extremadura	1.109.367	4.647	4.000	1.334	1.240	2.574	64
Galicia	2.795.420	9.658	3.455	1.262	1.170	2.432	70
La Rioja	322.995	1.258	3.895	1.298	960	2.258	58
Madrid	6.480.680	18.768	2.896	1.014	870	1.884	65
Murcia	1.470.069	4.859	3.305	1.219	1.060	2.279	69
Navarra	642.051	4.181	6.512	1.424	1.460	2.884	44
País Vasco	2.184.606	10.551	4.829	1.557	1.390	2.947	61
Totales	47.020.679	160.498	3.806*	1.255*	1.141*	2.396*	64*

*Media aritmética sobre 17 Comunidades máximo mínimo

Fuente.- Elaboración propia con datos, fundamentalmente, de La Vanguardia

Tabla 2.- Máximos y mínimos de países de Europa de los 27

Parámetros	máximos		media	mínimos	
Gasto sant./pers/año en €	Holanda	3.890	2.171	Rumanía	677
	Luxemburgo	3.607	España 2.345	Bulgaria	745
	Dinamarca	3.439		Letonia	821
Porcentaje sobre PIB	Holanda	12	9	Rumanía	6
	Francia	12	España 9,6	Estonia	6.3
	Alemania	12		Letonia	6.8
Esperanza de vida (mujeres)	Francia	85	81,7	Bulgaria	77,3
	España	84,9		Rumanía	77,3
	Italia	84,6		Letonia	78,1

Fuente.- Elaboración propia con datos de Health at a Glance: Europe 2012 OECD 2012. *European Commission*

Tabla 3 Gasto sanitario y esperanza de vida en alguno de los países de los 35 de la OCDE. Se recogen, por orden, el mejor, el peor, España, nuestros dos vecinos y los llamado motores de Europa y del mundo. Se añade la media.

País	Esperanza de vida		Gasto sanitario		
	nº orden	años	nº orden	%PIB	(USD PPP)
Japón	1	83,4	8	10,2	3.713
México	35	74,6	33	6,2	1.048
España	2	83,2	16	8,9	2.928
Portugal	22	80,8	14	9,0	2.482
Francia	5	82,3	6	10,9	4.124
Alemania	24	80,9	5	11,0	4.819
Estados Unidos	27	78,8	1	16,4	8.713
Media OCDE	-	80,4	-	11,0	3.453

Fuente.- Elaboración propia con datos de OECD Health statistics 2014

realizado por diversos países de la OCED y de nuestro entorno a partir de 1980 hasta 2011 ha sido diferente (tabla 4).

La salud se define como el completo estado de bienestar físico, psíquico y social y no la mera ausencia de enfermedad. En consecuencia ocurre que, como la belleza, no tiene límite en su vertiente subjetiva y su gasto tampoco. Son determinantes de la salud los cuatro siguientes:

Tabla 4. Evolución de la renta, gasto sanitario público y gasto sanitario total de España de los países vecinos y de otros países significativos de la OECD (1980-2011)

País	Renta		Aumento período	Gasto sanitario público		Aumento período	Gasto sanitario público		Aumento período
	1980	2011		1980	2011		1980	2011	
España	6.829	32.087	x4,7	89	2.244	x7,8	362	3.072	x8,5
Francia	9.466	35.666	x3,8	533	3.161	x6,4	665	4.18	x6,2
Portugal	5.399	25.586	x4,7	178	1.703	x9,6	276	2.619	x9,5
Dinamarca	9.946	40.433	x4,1	781	3.795	x4,9	890	4.448	x5,0
Reino Unido	8.367	35.586	x4,3	417	2.821	x6,7	467	3.405	x7,3
Estados Unidos	2.180	48.13	x3,9	452	3.985	x8,8	1.102	8.175	x7,4
Suecia	10.554	39.257	x3,7	870	3.029	x3,5	941	3.717	x3,9

Fuente. Elaboración propia con datos de M. B. Rosenthal and L. E. Smith. *Interactive Perspective Health Care Spending by High-Income Countries, 1980-2011* N Engl J Med 2014; 370:e7 Interactive/Multimedia.

a) herencia genética; b) medio ambiente; c) estilo de vida y d) sistema sanitario. De ellos, con Dever, se considera que el *sistema sanitario* consume, en los países económicamente desarrollados, alrededor del 90% de los recursos sanitarios y contribuye, escasamente, al 11% al mantenimiento de la salud. El *entorno o medio ambiente* aporta alrededor del 20% y consume el 1,6%. El *estilo de vida personal*, llega hasta el 43% y apenas consume el 1,5% del presupuesto sanitario. Finalmente la *herencia biológica o genética* con una aportación próxima al 30%, consume el 6,9% que falta para completar el presupuesto económico (figura 1). Así pues la genética, el estilo de vida y el entorno contribuyen con cerca del 90%, a la salud colectiva y apenas consumen el 10% del gasto. El 90% del gasto restante y alrededor del 10% de contribución a la salud, pueden atribuirse al sistema sanitario que es un aspecto fundamental a tener en cuenta al planificar y gestionar el modelo. Debe considerarse, además, que casi el 60% de ese 90% suelen ser gastos hospitalarios. De aquél 60% alrededor del 70% se aplica a abonar la nómina de personal.

La enfermedad es el resultado de la acción negativa entre: a) la persona, b) el medio ambiente y c) el agente patógeno. Para tratar de evitarla o paliar sus efectos procede actuar como a continuación se indica y en el orden que se expone: 1º) potenciar la salud del individuo por medio de su promoción con educación sanitaria; 2º) mejorar la

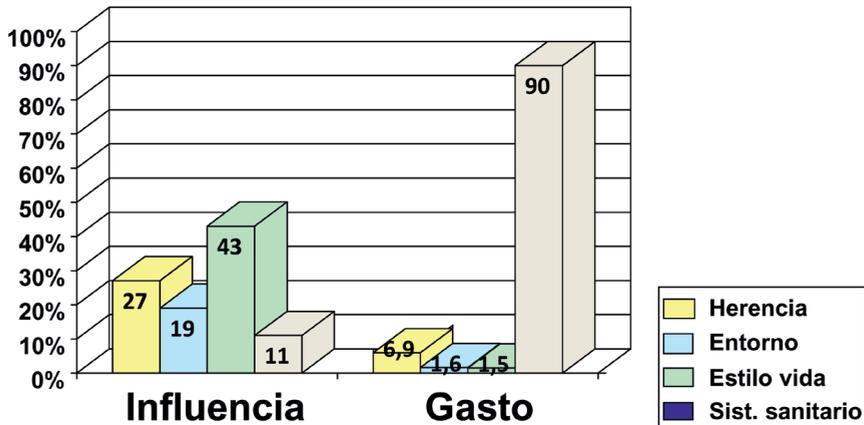


Figura 1. Determinantes de la salud y gasto sanitarios

relación entre el individuo y el medio ambiente a través de la medicina *preventiva* con vacunas y diagnóstico precoz 3º) mejorar la del medio ambiente y agente patógeno por medio de la medicina *laboral* evitando la polución ambiental, incluida la acústica y 4º) la del individuo con del agente patógeno a través de la medicina asistencial. 5º) transmitir conocimientos por medio de la docencia y 6º) investigar para tener cada vez un sistema sanitario mejor (figura 2). En resumen, promocionar la salud, prevenir la enfermedad, evitar sus secuelas, enseñar e investigar.

La investigación y la historia indican que los conceptos evolutivos de salud y enfermedad han condicionado plenamente el modelo ya que en tiempos remotos la enfermedad se consideraba causada por el pecado y en consecuencia la terapéutica adecuada era la oración y los enfermos acudían a los templos a rezar. Luego a los monasterios. Más tarde, con las peregrinaciones, aparecen grandes hospitales/monasterios: San Marcos en León y Reyes Católicos en Santiago, situados en el camino de Santiago, son ejemplo. Se aplicaba una asistencia basada en la caridad cristiana con dicha base científica. La Revolución Francesa, de 1789, proclama como derecho universal la asistencia sanitaria y se practica la beneficencia por medio de la asistencia pública, que realiza su actividad en hospitales civiles que antes realizaban los monasterios. En 1883 Bismarck establece los seguros sociales, financiado con cuotas y se inician

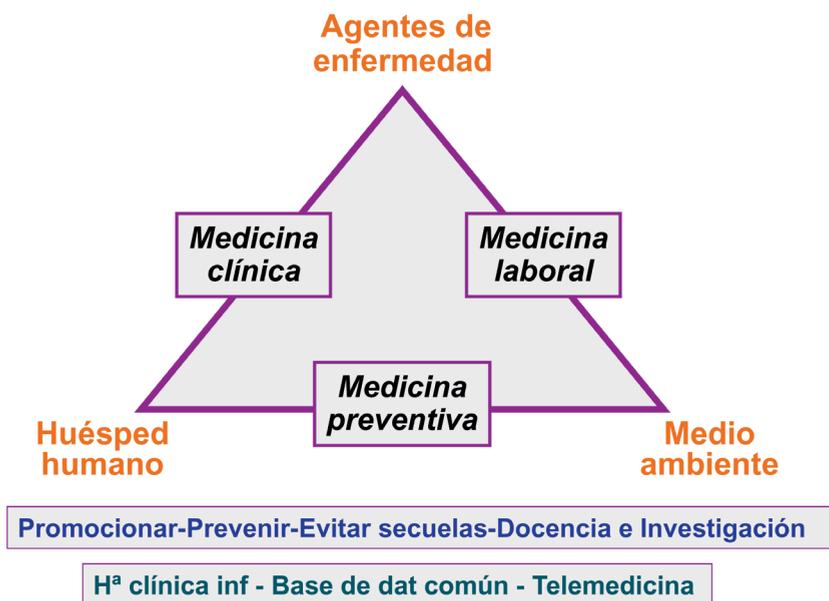


Figura 2. Interacción morboza y actuación sanitaria

los hospitales del seguro. La Revolución bolchevique de 1917 nacionaliza totalmente y ese es su modelo. En 1945 Beveridge, en Inglaterra, propone y se acepta el Servicio Nacional de Salud que se financia con impuestos y en España en 1986 el ministro Ernest Lluch propone y se aprueba la Ley General de Sanidad que crea el Sistema Nacional de Salud también financiado con impuestos. Simultáneamente los descubrimientos sanitarios condicionan, incluso, el diseño hospitalario. Pasteur descubre los microbios como causantes de las infecciones y los hospitales se construyen en pabellones y así se aísla a los enfermos. Fleming descubre los antibióticos, gracias a trabajar en un no muy limpio laboratorio y se construyen en monobloque. Luego mejora el funcionamiento de los ascensores, a la vez que se encarece el suelo y se construyen en vertical. Más recientemente se desarrolla la tecnología radiológica diagnóstica y terapéutica, así como el laboratorio, la cirugía, la asistencia urgente y se sitúan en edificios propios. Ahora la cronicidad y las TIC's modificarán hasta el diseño. En cambio los sentimientos de amor, padecimiento, ayuda, tristeza, alegría, solidaridad, odio, rencor, soledad etc., siguen afectando al ser humano como siempre. De ahí su desconcierto, incertidumbre e insatisfacción.

2.2. Grupos sociales y sus intereses

2.2.1. Grupos

El modelo sanitario, en todos los países democráticos del mundo, es el resultado de la armonía y conciliación de los intereses de los cuatro grupos siguientes que lo conforman: a) ciudadanos, que son o serán seguros enfermos, además de posibles contribuyentes en los servicios públicos y potenciales votantes, b) suministradores de salud, fundamentalmente los médicos que junto a los enfermos son los protagonistas del acto médico, razón de ser del modelo sanitario. A este grupo pertenecen también los enfermeros, las casas comerciales del sector, los laboratorios farmacéuticos y otros varios colectivos c) equipo directivo y gestor que deben ser facilitadores del acto médico y d) propietarios que en los servicios públicos son políticos y en los privados, accionistas.

2.2.2. Intereses

Los intereses fundamentales de estos grupos, que deben conciliarse, son para los ciudadanos, los cuatro siguientes: a) recibir, con confianza, la asistencia a la que tienen derecho, b) no esperar para recibirla, c) ser informados del servicio que recibirán y el que reciben y d) no arruinarse para tener derecho a recibirlo o al recibirlo. También desean, si es posible, poder elegir médico y, en su caso, hospital.

La confianza exige ser atendidos por servicios adecuados con personal competente. Ser informados obliga a atender los requerimientos del enfermo en su precaria situación. No esperar requiere medios materiales, personales y organización. No arruinarse al recibirlo equivale a disponer de algún tipo de seguro asequible. El deseo de libertad de elección es superior en la medida que aumenta el nivel cultural y económico y lo disfrutan quienes actúan como clientes, que son los privados y asegurados en mutuas privadas. No ocurre así con los llamados usuarios, con cobertura universal de carácter público que, en general, tienen derecho a usar pero no a elegir. Finalmente se consideran pacientes aquellos que en el acto médico y en argot, se interpreta el siguiente mandato: túmbese, cállese, desnúdese, haga lo que le decimos y quizás le curaremos y que, afortunadamente, cada vez son menos y en menos lugares. Era una asistencia paternalista que no es recomendable añorar y que pocos pretenden mantener.

El interés fundamental de los suministradores de salud, en el que se incluyen los médicos, es el reconocimiento, sobre todo institucional y también el social sin desdeñar el económico. Deben actuar como agente, es decir como persona de confianza tanto de los enfermos, como del equipo directivo. El personal de enfermería exige participación activa en el proceso sanitario. Las casas comerciales y suministradores de medicamentos intentan obtener rendimiento económico de su aportación.

El tercer grupo que es el de los equipos directivos se ocupa, fundamentalmente, de la eficiencia, es decir, intentan obtener el máximo rendimiento de los medios disponibles. Conseguir más con menos es la consigna actual. Desarrollan también, y además, una función de agencia, o sea, de confianza, entre los médicos y los propietarios.

Los propietarios son políticos cuando se trata de servicios públicos y el gobierno está interesado, sobre todo, en conservar la paz socio-laboral. La oposición no suele contribuir a ello. Si los servicios son privados los propietarios son accionistas, y su interés está en obtener rendimiento a su inversión económica. Existe una sutil importante diferencia de carácter económico entre el servicio público y el privado. El público ingresa lo que gasta, mientras que el privado gasta lo que ingresa y, en su caso, añade lo que debe.

Conciliar y armonizar los intereses de los cuatro grupos descritos es lo que tratan de conseguir los modelos sanitarios eficientes.

II. MODELOS SANITARIOS EFICIENTES

Los servicios sanitarios eficientes son aquellos que están bien planificados y bien gestionados. La planificación sanitaria consiste en la previsión anticipada del acontecimiento sanitario. Debe preverse y cuantificarse la: a) necesidad, b) eficacia, c) eficiencia d) equidad y e) calidad posibles, convenientes y esperadas. Gestionar es conseguir lo previsto en: a) cantidad, b) calidad y c) precio.

1. PLANIFICACIÓN

La planificación da respuesta a las siguientes cinco preguntas: primera, qué y cuánto se precisa en edificio, material, personal y organización para realizar correctamente la actividad asignada. Ese es el

concepto de necesidad que además de describirse debe calcularse por medio de una fórmula matemática y expresarse en números. Con respecto al personal, por ejemplo, la cuantificación se consigue relacionando las variables de: actividad prevista, tiempo necesario para cada actividad, tiempo dedicado a la actividad y tiempo comprometido con la institución. La segunda pregunta es, con lo que se tiene qué y cuántas actividades pueden realizarse. Ese es el concepto de eficacia que se define como la capacidad que la institución tiene para realizar su actividad en condiciones ordinarias. Se cuantifica de forma similar a la necesidad relacionando enfermos, ocupación, estancia media y tiempo considerado. La fórmula exacta para hacerlo, al igual que la necesidad y la eficiencia, puede verse en la figura 3. La tercera pregunta es esa actividad con qué gasto debe realizarse y cuya relación indica la eficiencia que ha de expresarse también en números. La cuarta pregunta es para quienes ha de realizarse esa actividad y con qué prioridad: es el concepto de equidad cuyo signo más evidente de su deficiencia es la lista de espera que es consecuencia del desequilibrio entre necesidad objetiva, demanda que es la necesidad expresada y servicio que es la atención recibida tal como indica la figura 4. En ella intervienen muchos factores pero además del organizativo es fundamental el ético como expresión moral de justicia. En los hospitales, y para hospitalización, elevar al máximo

Necesidad

Dimensionado:
Oferta/demanda

$$C = \frac{m \times e \times em}{t \times io}$$

Eficacia

Capacidad actual

$$e = \frac{c \times t \times io}{em}$$

Eficiencia

$$ef. = \frac{\text{ACTIVIDAD (facturación)}}{\text{GASTO}}$$

Figura 3.- Fórmulas matemáticas de cálculo de la necesidad , eficacia y eficiencia sanitarias.

Signos: m (médicos), c (camas), q (quirófanos), e (enfermos), em (estancia media), t (tiempo del período) io (porcentaje de ocupación)

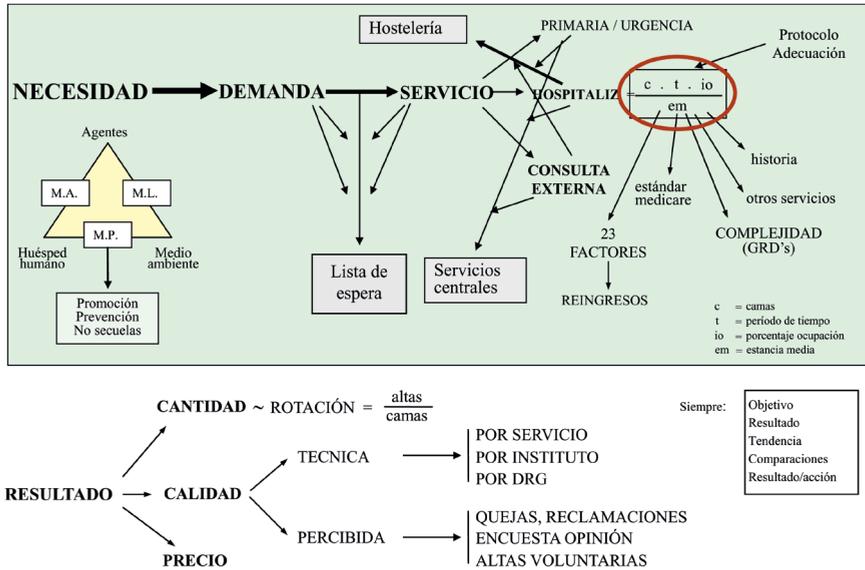


Figura 4. Diagrama del enfermo . Lista de espera y expresión acotada del resultado exigible al modelo

la ocupación y disminuir tanto como sea posible la estancia media puede acortar hasta un 50% la lista de espera. La quinta y última pregunta es con qué grado de calidad tanto en su componente científico-técnico como en el de calidad aparente o percibida. Debe calcularse el nivel expresado en índices y números y establecer el control como, en esquema, aparece en la figura 5.

El modelo planificado tal como se ha descrito y recoge la figura 6, con los grupos, componentes, intereses, preguntas a responder y defensores colegiados, empresariales y sindicales de los diferentes colectivos que componen los grupos está en condiciones de ser eficiente. Para ello necesita una adecuada gestión.

2. GESTIÓN

Gestionar exige decidir y en consecuencia arriesgar. Trata de conseguir objetivos, mejor expresados en metas-número, fecha y responsable-generalmente a través de otros y responsabilizarse de lo que otros han hecho. Son necesarias dos premisas y seis disciplinas.

Las premisas son:

CALIDAD. ESQUEMA RESUMEN.				
NIVEL DE CALIDAD		CONTROL DE CALIDAD		
EXTERNA	INTERNA	ESTR. PROC./RES	ESTR. PROC./RES	ESTR. PROC./RES
. Estructura: . personal . física . funcional . Equipamiento . Organización . Normas	. Estructura normas . Protocolos y guías . Indicadores	. Sesiones: . clínica . bibliográfica . cierre historias . médico-admtva. . Procolos y Guías . Resultados	. Comisiones: . Infecciones . Historias Clínicas . Protocolos y Guías . Mortalidad . Tejidos . Farmacia . Resultados e Indices	. Reclamaciones . Sugerencias . Encuestas . Resultados: . Cantidad . Calidad y . Precio coste
ACREDITACION	GESTION	SERVICIO	DIRECCION	GERENCIA

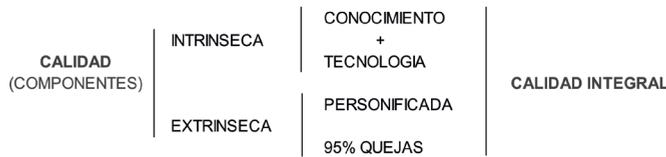


Figura 5.- Esquema del nivel y control de calidad



Figura 6.- Esquema de los grupos y componentes que condicionan el modelo sanitario, intereses fundamentales de ellos, planificación y gestión de dichos intereses y colegios, sindicatos y patronales que velan por los componentes de los grupos.

1ª Establecer un sistema contable que permita conocer en todo momento numéricamente lo conseguido para compararlo con lo que se pretendía conseguir.

2ª Disponer de capacidad de decisión, que actualmente es de persuasión. Ello exige que la autoridad y la responsabilidad derivada sean equilibradas. La autoridad exige dar órdenes y ser obedecido y tiene dos componentes: el legal derivado del nombramiento oficial y el reconocido como consecuencia del prestigio personal. La responsabilidad consiste en asumir las consecuencias de las decisiones tomadas. El cociente entre autoridad y responsabilidad debe ser próximo a la unidad pues cuando es superior a ella existe el riesgo de actuar como un déspota y cuando es inferior el peligro es de sentirse esclavo en el puesto de trabajo.

Las seis disciplinas necesarias y en el orden que se exponen, son:

Primera.- Conocimiento de los hechos que consiste en tener formación suficiente e información adecuada en el momento oportuno.

Segunda.- Determinación de objetivos, que se concreta en cuantificarlos, poner fecha a su consecución y nombrar el responsable de conseguirlos.

Tercera.- Dotación de medios materiales, arquitectónicos, de personal y organizativos adecuados a los objetivos previstos.

Cuarta.- Establecimiento de la estructura funcional, implantando un organigrama que delimite las relaciones jerárquicas en el que se especifiquen claramente las supervisiones.

Quinta.- Selección y motivación del personal, que es la cuestión fundamental pues en definitiva en un lugar con tanta interacción personal como es el sistema sanitario, la satisfacción del enfermo y sus familiares está relacionada directamente con la satisfacción de los profesionales que en él trabajan. En realidad gestionar consiste en conseguir que los demás hagan lo que tú quieres porque ellos quieren. Es preciso conocer lo que quieren los demás para hacerlo coincidir con lo que quieres tu como directivo ya seas director, jefe de servicio o cualquier otro cargo con algún colaborador. Las personas actúan por emociones que pueden y deben modelarse con razones que los números objetivan. Tal como indica la figura 7 muy esquemáticamente las personas pueden agruparse en prudentes, conservadoras, radicales y reaccionarias, según sean optimistas-seguras, seguras-pesimistas, optimistas-inseguras o inseguras-pesimistas respectivamente.

Sexta.- Evaluación ya que ningún modelo sanitario funciona sin problemas. Lo importante es conocer las desviaciones para corregirlas o

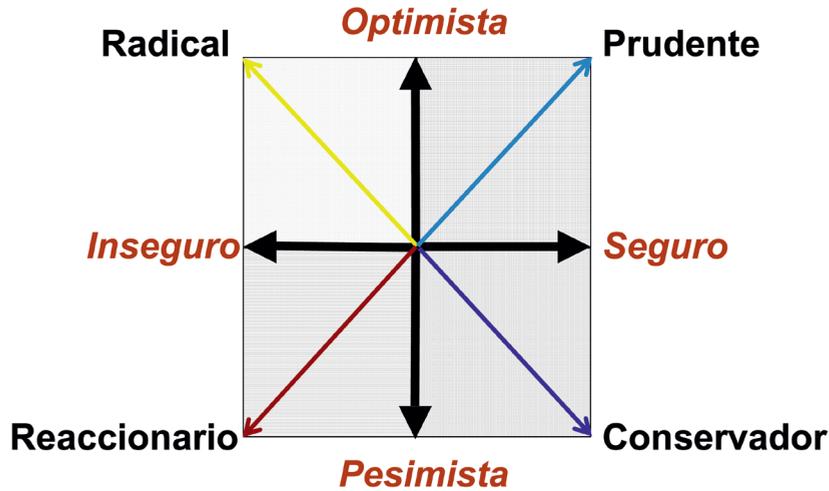


Figura 7. Cuadrantes entre optimistas-seguros-pesimistas e inseguros que determinan las características personales individuales y colectivas

para, en su caso, cuestionar el modelo si eso aconsejara la importancia de las desviaciones observadas.

La complejidad de la gestión sanitaria exige, como recomienda Mac Gregor, gestionar conforme a las expectativas de las personas que agrupa en tres: grupo X que espera ser compensados por pertenencia y permanencia en la institución. Grupo Y participan en la determinación de objetivos y los gestionan y esperan ser compensados por ello y Grupo Z que son compensados fundamentalmente por los resultados obtenidos, como recoge la figura 8 que también considera la escala de motivación de Maslow. Es evidente que mejora todo aquello que se mide, evalúa y reconoce.

El modelo sanitario eficiente es aquél que considera la actividad y el gasto conforme recoge la figura 9 en la que aparecen los gastos fijos, fundamentalmente producidos por el pago de las nóminas del personal, los variables que se modifican de acuerdo a la actividad de la institución. También aparecen los ingresos económicos. El punto en que las rectas de los gastos y los ingresos se cortan es el umbral de rentabilidad o punto crítico económico el cual es sumamente aleatorio en los servicios públicos ya que en el curioso mercado sanitario público el médico compra, el enfermo consume y un tercero paga. Su objetivo debe ser conseguir un valor añadido como resume la figura 10. El valor añadido, en sentido estricto, es la diferencia entre el precio de venta y el coste de las materias

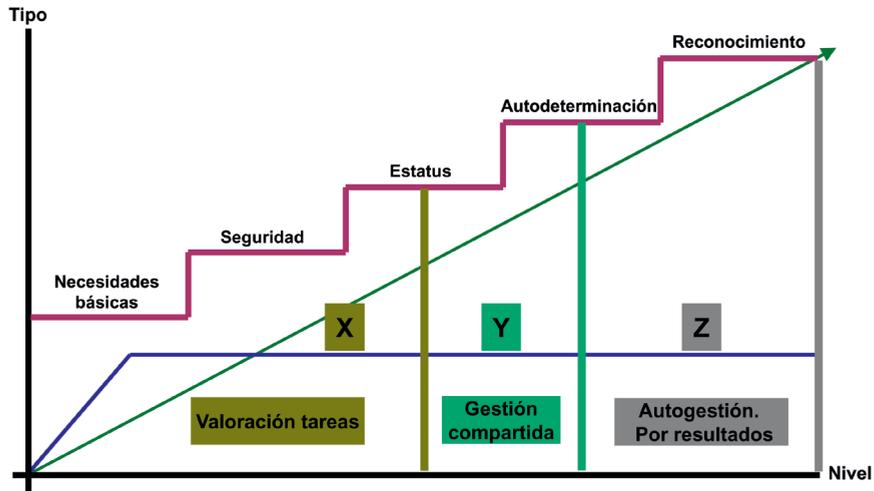


Figura 8. Grupos de Mac Gregor y motivación de Maslow.

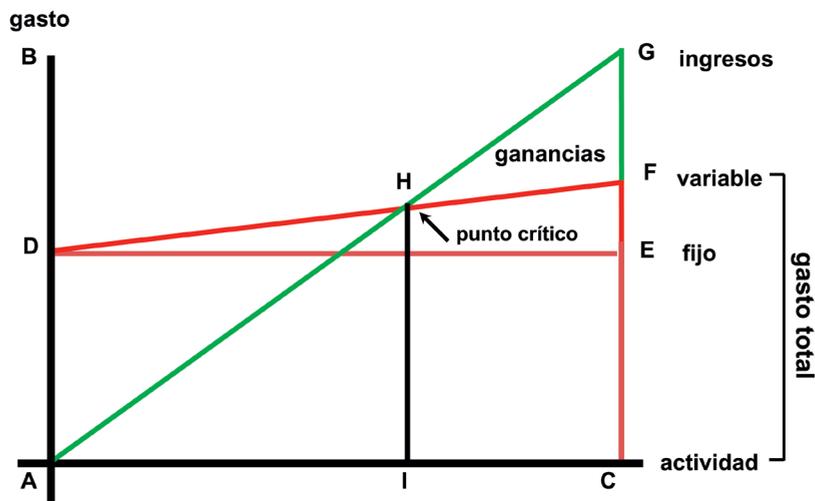


Figura 9.- Representación gráfica de la eficiencia

Lectura.- AB. gasto AC. actividad DE. gasto fijo DF. gasto variable CEF. gasto total AG. ingresos económicos HGF. ganancias H. punto crítico o umbral de rentabilidad I. actividad a partir de la cual se producen ganancias.

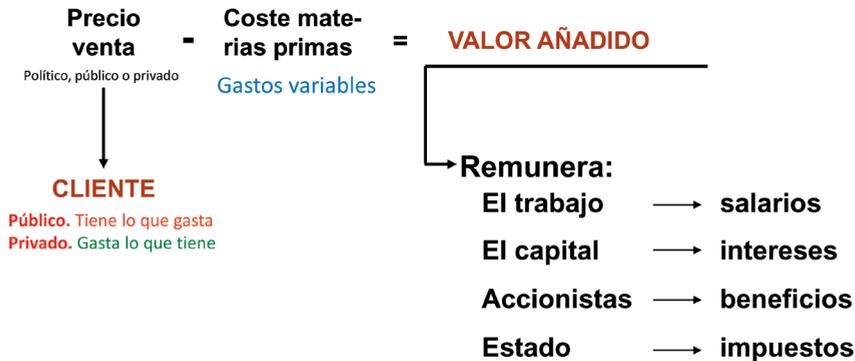


Figura 10.- Esquema del valor añadido.

primas. Los beneficios derivados de dicha diferencia se dedican estrictamente a pagar los salarios (trabajo), los intereses (capital), los accionistas (beneficios) y los impuestos (Estado). En los servicios sanitarios públicos no existen los intereses, ni los beneficios, ni los impuestos. No hay valor añadido contable y en consecuencia la planificación y gestión del modelo sanitario es una tarea fundamental, imprescindible, compleja y de una gran dificultad técnica.

En todo caso, como recuerda Hans Killan citando a Walther Rathenau «Si pones un hombre en la cúspide sea la que sea, un jurista o un técnico, y tiene éxito, es un comerciante».

BIBLIOGRAFÍA

- Asenjo Sebastián M.A. La salud y el sistema sanitario. En: Tratado de Medicina Interna. J. Rodés y J. Guardia. Barcelona: Masson, S.A. 2ª ed. 2004.
- Hans Kilian. La «biblia del directivo. Ed. Anaya. Salamanca 1970.
- Health at a Glance: Europe 2012 OECD 2012. *European Commission*.
- Joshep Kalton Owen and Robert K. Eisleben. Modern concepts of Hospital Administration Ed. Saunders Company. Philadelphia 1962.
- J. Cabasés Hita, A. García Prat, A.J. Jovell Fernández, M.A. Asenjo Sebastián y J. Grau Sociats. Medicina y economía. En: Medicina Interna. Farreras-Rozman. XVI Edición. Elsevier España, S.A. Madrid 2008.
- José Ramón Lasuén. Noción sanitaria y pensamiento económico. En: Anuario de la salud, la medicina y la sanidad 1999. Fundación SB. 1999; 186-189.
- L. Salleras Sanmartí y M.A. Asenjo Sebastián. Organización hospitalaria. En: Medicina Preventiva y Salud Pública. Piédrola Gil. X Edición. Masson, S.A. Barcelona 2000.

- M. B. Rosenthal and L. E. Smith. Interactive Perspective Health Care Spending by High-Income Countries, 1980-2011 N Engl J Med 2014; 370:e7 Interactive/Multimedia.
- M. A. Asenjo Sebastián. Gestión diaria del hospital. 3ª Edición. 5ª reimpresión: Elsevier, Barcelona 2006.
- Miguel Ángel Asenjo Sebastián. Estructura Funcional Hospitalaria y Control de Calidad Asistencial. Subsecretaría de la Salud. Escuela de Dirección y Administración Hospitalaria. 2ª Edición. Madrid 1978.
- Miguel Ángel Asenjo. Aspectos fundamentales de la planificación hospitalaria. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Medicina de Cataluña. Ed PUNTEX. Barcelona 1995.
- Miguel Ángel Asenjo. Las claves de la gestión hospitalaria. 2ª Edición. Gestión 2000.com, Barcelona 2002.
- Miguel A. Asenjo. Reflexiones de una década decisiva en la gestión hospitalaria española. Ed. PUNTEX. Barcelona 2002.
- Miguel A. Asenjo. Un poco de paciencia. Datos para opinar, dialogar, negociar y decidir. El Médico 2014; 1153: 12-20.
- M A Asenjo Sebastián y Ll. Bohigas Santasusana. Gestión Hospitalaria. Eurosystem S A. Barcelona 1987.
- Opinión. Firmas Invitadas. Redacción Médica. Madrid 3 de Noviembre 2015. Miguel Ángel Asenjo Participación ciudadana en la gestión de los servicios sanitarios públicos.
- Paul J. Feldstein. Health Care Economics. Seventh Edition. Delmar. NY. USA 2012.
- Portella E. y colbs. Antares Consulting Memoria 2012. Barcelona 2013.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su precisa y brillante intervención sobre la *Gestión de los Modelos sanitarios*, y sus profundos conocimientos como destacado Gestor, me alegro de coincidir en RANM pues ya tuve la ocasión de apreciar su destacada carrera al respecto. Partiendo de los *Determinantes de Salud* como los precisara Lalonde: De la Biología humana, del Entorno, Estilos de vida, y el Sistema de Salud, este supone el 90% del Gasto (Dever), podemos establecer los parámetros de Eficacia, y Eficiencia. En nuestro país el Gasto hospitalario es el 42%, Ambulatorio el 26%, Farmacia 20%, Administración el 3,3%, y Salud pública el 0,8%, lo que indica lo que nos hemos de plantear para adecuar la gestión. y con la cultura de la Evaluación evitar el Gasto inútil que puede estimarse en un 20 a un 40% para establecer la eficacia. Gracias por sus relevantes ideas en el desarrollo de los modelos mas eficientes en los Sistemas de Salud

Prof. Rodríguez Rodríguez

Miguel Ángel Asensio Sebastián me ha hecho recordar mis tiempos pasados. Siempre le tomé por un vallisoletano en nuestro círculo del Ateneo de alumnos internos. No sé si era burgalés de nacimiento, o había estado allí; en un periodo inicial de su infancia. Ya de niño se afincó en Valladolid e incluso su etapa deportiva la realizó en el querido Colegio, pinciano Mayor de Santa Cruz.

A sus palabras amables y generosas sobre mi sonrisa, le podría aclarar que era lo mínimo que podía aportar en un trance difícil de un examen, un optimismo de seguridad, tal como nos ha sintetizado.

Con él compartí mi último año de alumno interno en la vetusta Facultad de Medicina y del Hospital Provincial y Clínico de Valladolid; antes de sus reformas y remodelaciones. Inclusive hicimos alguna guardia conjunta, él como alumno interno moderno y yo como alumno interno antiguo. Teníamos la máxima responsabilidad personal, ya que éramos los únicos, digamos sanitarios, pues aún no éramos médicos, para todo el hospital desde las dos de la tarde hasta las nueve de la mañana del día siguiente. El único médico de guardia, según nuestra necesidad, le llamaban para que acudiera mediante un teléfono con una manivela para su ejecución y una alternativa clavija de centralita de conexión.

Miguel Ángel, como yo, absorbía todo el conocimiento por ósmosis y experiencia ante la polivalencia de situaciones y procesos de los pacientes. Nuestro mundo estaba en el Hospital, y después de las nueve de la mañana continuábamos en las cátedras respectivas.

Siempre pensé que sería Catedrático de Medicina Interna, la selección, por rigurosa oposición, para ser alumno interno, uno por cátedra, presagiaba, entre otros al menos ese recorrido, pero es que Miguel Ángel tenía vocación y formas para serlo. Siempre pensé que sería Catedrático de Patología y Clínica Médicas. Atesoraba además una inmejorable dirección, que le sumaba en la continuidad de la estela de D. Misael Bañuelos. Su tío era el Catedrático de Medicina Interna: D. Miguel Sebastián Herrador y el padre de su novia, otro catedrático similar, entonces profesor adjunto o titular actual, D. Enrique Romero Velasco.

Mas al terminar la carrera hizo el curso, hoy diríamos el master, de Gestión de Dirección, o algo así, hospitalaria. Concluyó y le llamaron para dirigir el Hospital de Jaen; se marchó y se casó con María Luisa, que tiene el mismo nombre que mi mujer. Después continuó en Asturias

y concluyó en Barcelona. Si alcanzó la cátedra, como había pronosticado, solo que en otra disciplina. Yo también varié el recorrido pues de Farmacología y Terapéutica Clínica, como alumno viré a Catedrático de Medicina Física y Rehabilitación.

Podría concluir, diciendo, que al nominarme al comienzo de su disertación como Pablo Luis, y no como Luis Pablo, ha sido fruto de la emoción al ocupar el estrado. Un error no comparable, con los que nos mostraba de Lord Kelvin presidente de la Royal Society, pero le quiero una vez más «sonreír», al hacerle ver que tal vez no existe tal error. En el registro civil, mi nombre es Luis Pablo, digamos que el legal, el oficial. En la inscripción parroquial D. Fabiano que era el párroco que me bautizó, me inscribió como Luis Rodríguez Rodríguez, y al indicar mis padres que no era sólo Luis, sino Luis Pablo, puso en la hoja del libro, el nombre de Pablo, delante del de Luis pues ya no le cabía, y no le podía escribir después, y no lo iba a tachar, pues al fin y al cabo, lo que importaba eran las advocaciones. Con ello podría adentrarme en la teoría de los errores y de la relatividad. No debo alargar más la intervención, sólo para terminar señalar que la conferencia que nos ha impartido, demuestra su calidad y confirma la confianza que en él depositamos entonces y ahora al facilitarle su disertación en esta Docta Casa, al académico de Número de la Real Academia de Cataluña. Enhorabuena Miguel Ángel.

Prof.^a Maroto

Quiero felicitar al Dr. Asenjo por su magnífica exposición y por la claridad en la forma de ponernos al día de su gran experiencia como gestor. Por ello, quiero hacerle una sola pregunta. ¿Qué piensa usted de las Unidades de gestión, individuales, que se están creando en algunos Hospitales de ciertas Comunidades Autónomas? ¿No cree que se están favoreciendo asociaciones de Servicios ya creados, con pocos puntos en común, salvo el Jefe de la Unidad cuya elección es frecuentemente controvertida? Me gustaría conocer si existe algún tipo real de evaluación de este tema.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. Rey Calero

Muchas gracias Prof. Rey Calero por sus amables palabras referidas a mi persona y a mi aportación.

Al Prof. Rodríguez

Gracias Prof. Rodríguez por la invitación y por los recuerdos de nuestra juventud, así como por la positiva valoración a mi aportación.

A la Prof.^a Maroto

Gracias Prof.^a Maroto por su comentario a la vez que le manifiesto mi desconocimiento acerca del aspecto concreto que me plantea. No obstante debo añadir que el aspecto fundamental para su evaluación es establecer y ejecutar las dos premisas expuestas referidas a la gestión que son: a) establecer un plan contable que informe cuantitativamente sobre la cantidad, calidad y precio y b) que exista un equitativo exacto entre la autoridad, tanto legal como reconocida, y la responsabilidad entendida ésta como la capacidad de asumir las consecuencias, incluso económicas personales, de las decisiones tomadas.

IV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 16 DE FEBRERO DE 2016

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

**EL CALENTAMIENTO GLOBAL: CONSIDERACIONES
TRAS LA CONFERENCIA DE PARÍS,
DICIEMBRE 2015**

***GLOBAL WARMING: CONSIDERATIONS AFTER THE
CONFERENCE OF PARIS***

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

Académico de Número

**ACCIONES DE LA INSULINA SOBRE EL CEREBRO
SANO O ENFERMO**

***INSULIN ACTIONS ON THE HEALTHY
OR SICK BRAIN***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

**EL CALENTAMIENTO GLOBAL: CONSIDERACIONES
TRAS LA CONFERENCIA DE PARÍS,
DICIEMBRE 2015**

***GLOBAL WARMING: CONSIDERATIONS AFTER THE
CONFERENCE OF PARIS***

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

Académico de Número

Resumen

Concluida con un 'Acuerdo global' la Cumbre del Clima de París, 11 de diciembre de 2015, se reflexiona acerca del proceso que ha culminado en esta Conferencia Mundial, destacando como acontecimientos primordiales del último año la encíclica *Laudato Si'* del Papa Francisco y el 'Plan de Energía Limpia' de Barack Obama.

Abstract

Concluded the Climate Summit in Paris, December 11, 2015, with a 'global Agreement', the process that has culminated in this World Conference is considered. The encyclical *Laudato Si'* of Pope Francisco and 'Clean Energy Plan' of Barack Obama are emphasized as primary events of the last year.

1. ANTECEDENTES EN ESTA ACADEMIA

El cambio climático ha sido objeto reiterado de estudio en esta Real Academia Nacional de Medicina, como corresponde: 1) a la importancia del tema, hoy constituido en el problema más preocupante para la civilización humana; y 2) a la naturaleza científica de esta institución.

Quiero recordar, en primer lugar, el extenso y riguroso discurso de ingreso de nuestro inolvidable maestro el profesor Aguilar Peris, de título

«El efecto invernadero, el cambio climático, la crisis medioambiental y el futuro de la Tierra»¹, del año 2003.

En segundo lugar, destacar la atención relevante que dedicó al problema nuestro apreciado compañero José Luis Carreras Delgado en su comunicación de título «El cambio climático visto por un médico»², del año 2007.

En acuerdo con ellos, por la fundamentación científica y por la caracterización del estado de la cuestión, desarrollada de manera pormenorizada en la exposición de las causas de los fenómenos y en la anticipación de posibles efectos futuros, seguimos la senda de la continuidad insistiendo en algunas novedades, tras la permanente recomendación de relectura de aquellos trabajos. Esta senda condujo a unas primeras conferencias³ y finalmente a la publicación «Cambio climático: consideraciones astronómicas y físicas. Aplicación a Canarias»⁴.

En tercer lugar, deseo recordar también que en esta Real Academia Nacional de Medicina se celebró un denominado «Encuentro RANM sobre Salud Ambiental» con la colaboración del Instituto Novartis de Comunicación en Biomedicina, el 26 de marzo de 2009, en el que participó de nuevo nuestro compañero José Luis Carreras⁵. El Encuentro⁶ se anunció de organización cuatrimestral y dirigido singularmente a medios de

¹ Aguilar Peris, J. (2003) *El efecto invernadero, el cambio climático, la crisis medioambiental y el futuro de la Tierra*, Discurso leído el día 13 de mayo de 2003. Madrid, Real Academia Nacional de Medicina.

² Carreras Delgado, J. L. (2007) «El cambio climático visto por un médico». *Anales R. Acad. Nacl. Med.* t. CXXIV, 535-544. Madrid.

³ Real Academia Nacional de Farmacia, Academia de Bellas Artes Santa Cecilia de El Puerto de Santa María y Academia de Ciencias e Ingenierías de Lanzarote.

⁴ González de Posada, F. y Trujillo Jacinto del Castillo, D. (2009) «Cambio climático: consideraciones astronómicas y físicas. Aplicación a Canarias» en *Estudios Canarios. Anuario del Instituto de Estudios Canarios* LII (2009). En su origen este trabajo se había concebido para su publicación en una Academia científica que pretendía publicar un ciclo de conferencias sobre Cambio Climático, en el otoño de 2008, pero en su desarrollo tuvo lugar la toma de posesión de Barack Obama como presidente de los EE.UU. Posteriormente se completó dicho trabajo con la colaboración de la Prof. Dominga Trujillo y mediante la aplicación al singular caso de Canarias. Así se ha publicado en *Estudios Canarios. Anuario del Instituto de Estudios Canarios* LII (2009).

⁵ Carreras Delgado, J. L. (2009) Colección espléndida de diapositivas en P.P., «El cambio climático a vista de médico», que ha puesto a nuestra disposición.

⁶ El Encuentro, de sumo interés, reunió las ponencias de José Luis Carreras («El cambio climático a vista de médico»), Xavier Rodó («Amenazas sobre la salud»), José Vicente Martí («Riesgos y efectos sobre la salud»), Fernando Carreras («Sistemas de vigilancia en Sanidad Ambiental») y Francesca Trejo («Protección del Medio Ambiente») bajo la presidencia de Manuel Díaz Rubio, Presidente de la RANM.

comunicación, solución tan extraordinaria como fallida⁷. Aquí se preveía una magna decisión: el compromiso con la sociedad, ofreciéndose a ella, adelantando «posibles soluciones a los efectos que puede tener el cambio climático sobre la salud de la población»⁸.

Desde 2009 hasta el presente 2016 nos habíamos olvidado en esta Real Academia del ‘cambio climático’. Las consideraciones científicas, causas y efectos, están suficientemente tratadas en los trabajos citados de los miembros de esta Real Academia Aguilar Peris, Carreras Delgado y González de Posada. No se han presentado desde entonces novedades científicas relevantes, ni relativas a causas ni relativas a efectos predecibles. Sí se ha incrementado notablemente el consenso de los científicos en el sentido del calentamiento y progresivamente en la consideración de las causas como tales y de los previsibles efectos cualitativamente. Tras variadas intervenciones públicas recientes⁹, considero que hoy debe actualizarse su presencia bajo la denominación firme de ‘calentamiento global’.

2. ¿QUÉ SABEN LAS CIENCIAS ACERCA DEL ‘CALENTAMIENTO GLOBAL’?

El ‘calentamiento global’ puede considerarse como conclusión conjunta de la confluencia de diferentes ciencias que se enfrentan, desde distintas perspectivas, con el sistema climático: astronomía, física, química, geología y biología. Las ciencias conocen suficientemente bien la complejidad del sistema climático y aceptablemente bien su natural dinamicidad histórica. En este marco difuso conviene reiterar, aunque sea de forma resumida, lo que dicen las ciencias.

⁷ El Instituto de España —integrado por las nueve Reales Academias españolas—, en ‘Declaración pública’, ha reclamado, en vía que utiliza por primera vez en su historia, un Pacto de Estado para la Educación, considerándolo «inaplazable» y «urgente». De «gesto inédito» del Instituto de España se ha tildado la reclamación de este ‘pacto urgente’. ¡Cuántos ‘gestos inéditos’ precisa la sociedad española de las Reales Academias y, por ejemplo, de la RANM!

⁸ Se editaron unas ‘Notas de prensa’ con fecha del día 26 de marzo de 2009 con sugestivos títulos: «La RANM analiza los efectos del cambio climático en la salud», «El 20% de las enfermedades de los países industrializados pueden atribuirse a factores ambientales», «Los sistemas de vigilancia son clave para prevenir los riesgos ambientales» y «Los expertos destacan la necesidad de invertir en estudios sobre el cambio climático».

⁹ Conferencias en Écija, Lanzarote, Toledo, Santander y Laredo.

2.1. Criterios básicos ante la complejidad del sistema climático

1º. El sistema climático es ‘muy’ complejo.

2º. Las leyes de la astronomía y de la física son perfectamente conocidas.

3º. Los procesos químicos asociados a los ciclos de los distintos elementos en juego se conocen con suficiente precisión.

4º. Dada la complejidad se presentan ‘incertidumbres’ ... y no existen propiamente ‘certezas’ absolutas.

5º. Se conocen las ‘causas’ que determinan el calentamiento global y de ellas se deducen los ‘riesgos’ previsibles con alta ‘probabilidad’.

6º. Lo que se considera como ‘evidencia científica’ se basa en el ‘consenso’ de los científicos: el ‘calentamiento global’ y ‘efectos climáticos extremos’, de mayor intensidad y frecuencia.

7º. Que se eleva al nivel de ‘principio general’ que abarca los ámbitos de la ciencia, de la técnica, de la filosofía y de la moral: El cambio climático *actual* es debido a las actividades humanas. Se ha inaugurado una nueva etapa geológica bautizada como «Antropoceno».

8º. La controversia que socialmente se vive es de raíz y naturaleza política (económica, financiera y empresarial) con incidencia en algunos científicos cada día en menor número¹⁰. La ciencia conoce suficientemente bien la marcha del proceso climático actual y cualitativamente los diferentes efectos científicos y las consecuencias socioeconómicas que se irán produciendo aunque, por la complejidad del sistema climático, no sepa cuantificar con precisión dichos efectos.

2.2. Saberes científicos asumidos

En todo caso, aunque sea sin mayores extensiones, debe dejarse constancia de algunos aspectos científicos. Así, con el carácter de «**sin ninguna duda**» —quiero insistir en este entrecomillado— las ciencias referidas —astronomía, física, química, geología y biología— desde hace tiempo ‘saben’ (en ciencia ‘saber’ podría interpretarse como ‘se cree saber’). A modo de resumen, con enunciados categóricos, he aquí algunas

¹⁰ Esta controversia se plantea con especial énfasis en los EE.UU., con manifestaciones en la política, y, con ella y desde ella, en los medios así como en la financiación de proyectos científicos y socioeconómicos.

ideas relevantes, ‘saberes asumidos’, que sirvan de marco en este camino de **continuidad** y de **actualidad**. Y todo ello a la luz de la consideración de que la Tierra es un paraíso para la vida.

1. La gravedad terrestre garantiza la presencia de la atmósfera. (Esta condición no se da, por ejemplo, en Marte ni en la Luna, dado que sus gravedades son aproximadamente sólo 1/3 y 1/5 respectivamente de la terrestre, cuantías que no son suficientes para mantener unas atmósferas).

2. Los denominados ‘gases de efecto invernadero’¹¹ (dióxido de carbono, metano, óxidos de nitrógeno, etc.) realizan precisamente esta función de ‘invernadero’, perfectamente conocida. Por ella ha sido posible la vida y su desarrollo en el planeta, manteniendo en la actualidad una temperatura media de unos 16 °C en vez de los -18 °C que le corresponderían por su situación orbital.

3. La civilización humana, el desarrollo industrial, el progreso, ... viene generando gases de efecto invernadero que se lanzan a la atmósfera y realizan esta función —artificial— añadida a la natural. Se produce así una mayor concentración de estos ‘gases de efecto invernadero’ debida a la actividad humana industrial y agrícola. [Se ha alcanzado una cifra récord de CO₂ (registrada como mayor de 400 ppmv) y la de más rápida subida de 600 000 años].

4. Consecuentemente se está calentando la atmósfera y con ella la hidrosfera y la litosfera de tal manera que se asiste a un indiscutible «calentamiento global» que puede considerarse como artificial, como generado por el hombre, y que, como se ha dicho, nos sitúa en un nuevo período geológico que se ha bautizado como ‘antropoceno’.

5. El **calentamiento global de la atmósfera** (aumento de la temperatura) induce notables cambios climáticos: en el ciclo hidrológico, circulación de los vientos, evaporación, eventos meteorológicos extremos, tempestades, huracanes, etc.

¹¹ Se utiliza como referente el CO₂ pero son más los generadores de dicho efecto. Entre ellos los CFCs y el metano, además de otros como el propio vapor de agua. Estos ‘gases traza’ permanecen en la atmósfera poco tiempo (ciclos de regeneración) no así el CO₂ que puede permanecer siglos. Reducir aquellos sería de efecto más rápido.

6. El **calentamiento de los océanos** supone elevación del nivel de los mares y también nuevas distribuciones de las corrientes marinas, la ‘acidificación’ de la superficie de los océanos, etc.

7. El **calentamiento de la litosfera** implica un proceso de desertificación, de derretimiento de los glaciares, de migraciones de plantas y animales (con extinción de especies), difusión de enfermedades, etc., etc. A éstos se unen las acciones directas de deforestación (con la pérdida de selvas tropicales y de bosques).

Puede observarse que todo lo afirmado como causa/efecto lo es, conforme se ha anunciado, «sin ninguna duda» científica. El hecho de no cuantificación —o medición— exacta, dada la complejidad de los fenómenos climáticos, permite interpretar como «muy dudosas» las conclusiones concretas que unos u otros puedan estimar basándose en experiencias ocurridas o contrastables y en modelos que no lo son tanto. La incertidumbre en los cálculos conduce a desconocimiento concreto de la cuantía de los procesos pero de ninguna manera a la ignorancia cualitativa acerca de los efectos más que predecibles constatados en tanto que procesos.

¿Por qué tanto *negacionista* durante tanto tiempo? He aquí una pregunta tan elemental como tradicional. La respuesta es obvia: por los intereses en juego que han alcanzado a algunos científicos, en esta ocasión de manera quizás más llamativa que en otras más o menos similares. Básicamente los intereses de los capitales de las industrias relacionadas con las causas que lo producen; en síntesis, de las grandes compañías de producción de energía eléctrica mediante combustibles fósiles y de las del transporte, enmarcadas en el paradigma tecnocrático del desarrollo industrial y del supuesto progreso técnico.

3. USO DE LA EXPRESIÓN ‘CALENTAMIENTO GLOBAL’

Hasta hoy hemos utilizado prioritariamente la expresión ‘cambio climático’, pero la presente comunicación se ha titulado sin titubeos ‘calentamiento global’. Existe una notable diferencia lingüística entre ambas: la neutralidad del término ‘cambio’ frente a la realidad fenoménica de sentido positivo del ‘calentamiento’. Por ello, en aras a la verdad, conviene destacar expresamente, aunque pudiera parecer superfluo, que el título elegido es más correcto: calentamiento global.

Por otra parte, la expresión ‘cambio climático’ ha servido de escape, de escondite, ha facilitado a muchos, psicológicamente, la reducción previsible de los efectos, se ha convertido en eufemismo, ha sido utilizada para discusiones propiamente vacías, se ha manifestado como hipócrita, y en ella y con ella se ha venido trampeando. No basta, pues, que se diga ‘cambio climático’, hay que decir sin ambages de ningún tipo ‘calentamiento global’, pregonar justificadamente sus *causas* para mejor conocimiento general y anunciar los *efectos*, los conocidos y los previsibles, para una progresiva concienciación y consecuente asunción de responsabilidad individual, colectiva, ciudadana y nacional.

Y todo esto porque, aunque el problema científico esté resuelto en tanto que problema intelectual (obviamente no en tanto que problema real de causas y efectos), no lo está el **problema moral de la responsabilidad humana**: el calentamiento global constituye la mayor amenaza del siglo XXI para la humanidad y para la vida en general. Intereses muy poderosos han estado financiando tareas *negacionistas* sin el menor rubor con la intención de mantenimiento del *status quo*.

Por su condición de problema global de aspectos complejos su horizonte es de largo plazo, y se presenta como irreversible e incierto. En el plano de la economía —nos recuerdan— se trataría de un error considerado como de tipo 2: relativo a cuando no se actúa siendo necesario hacerlo o se actúa de forma incorrecta.¹²

4. LAS DOS GRANDES NOVEDADES DE 2015

En los últimos años no se han presentado nuevos conocimientos científicos que puedan considerarse como trascendentes. Sólo han continuado manifestándose los efectos previstos, con más claridad, al mismo tiempo que se han ido reduciendo las manifestaciones *negacionistas*.

De especial relevancia se han presentado en el último año dos cuestiones: 1) La encíclica pontificia, documento formal de más alto rango, *Laudato Si'* del Papa Francisco —autoridad moral y espiritual— publicada el 24 de mayo de 2015; y 2) Los compromisos solemnes asumidos por Barack Obama, presidente de los Estados Unidos —autoridad política—, en su ‘Plan de Energía Limpia’ de 3 de agosto de 2015. Han desempeña-

¹² Se considera ‘error de tipo 1’ cuando se actúa sin que sea necesario hacerlo o se actúa incorrectamente.

do papeles excepcionales que no puede regatear un científico, un 'intelectual' —en el sentido sociológico—, ordinariamente crítico con todo ejercicio de poder sea del signo que fuere. Pues bien, en esta ocasión me siento honrado con la alabanza a ambos poderes.

4.1. La encíclica *Laudato Si'*

Francisco, aceptando los veredictos de las ciencias y fundando en ellas sus razonamientos, situó la actualidad del problema, con un diagnóstico firme de la crisis ambiental. En el ámbito de las decisiones políticas y desde la autoridad religiosa pretende la conversión ecológica de los católicos como desafío moral, aspecto del problema especialmente relegado, frente al modelo de producción y consumo de los países desarrollados. Hace un llamamiento exigente a la adopción de medidas contra el calentamiento global basándose en que los estudios científicos atribuyen «la mayor parte del calentamiento planetario» a los gases que provocan el efecto invernadero «cuyas emisiones se deben principalmente a la actividad humana». Se basa en una constatación de orden científico, y así procede a la construcción de una **nueva teología de la creación**, alejada de la condición de tratado de ideología política, con orientaciones morales de incidencias socio-económicas. Es doctrina, pero no política, aunque sea oportuna y conveniente.¹³

La encíclica es un documento histórico, una auténtica bomba teológica. Hoy, 16 de febrero, es víspera del día anual de evocación de la muerte en la hoguera de la inquisición romana de Giordano Bruno, acontecimiento de 1600, y en este año 2016 se recuerda el IV Centenario de la «condena del copernicanismo por contrario a las Sagradas Escrituras y de la admonición a Galileo». Francisco insiste reiteradamente que nos encontramos en una nueva época. Así, en resumen, con un **trasfondo de distanciamiento de acontecimientos y criterios eclesiales anacrónicos y de conjunción con los descubrimientos científicos**, afirma:

¹³ Se dice que Veerabhadran Ramanathan, miembro de la Academia Pontificia de Ciencias, pidió al Papa la inclusión del cambio climático en su discurso, basándose en la idea de que los científicos y políticos no tienen la misma influencia moral que los líderes religiosos, y que por ello hay que aprovechar las religiones para concienciar contra el cambio climático.

1. Respecto de la Creación: El **Génesis** es «lenguaje narrativo y simbólico», sustituto de la consideración en lectura literal de «doctrina revelada».

2. La cuestión **ecológica** obliga a nueva reflexión teológica ante la cuestión de Dios y de la Naturaleza, en lo relativo a la Creación del Universo, que debe estar en correspondencia con la ciencia¹⁴.

3. Aceptación plena del **evolucionismo**, del dinamismo intrínseco de la realidad y de la respectividad de lo existente.

4. A la Tierra, «**nuestra Casa Común**», la estamos dañando, por un uso irresponsable y por el abuso de bienes, como creídos dominadores autorizados a expoliarla. La existencia humana se basa en tres relaciones fundamentales: 1) Dios; 2) el prójimo; 3) la Tierra. Surge así, la novedosa noción de «**pecado contra la Creación**», tomada del patriarca ecuménico Bartolomé I, de modo que manifiesta: a) el reconocimiento de que «la desfiguración y destrucción de la Creación» son pecados; y b) la necesidad de arrepentimiento de cada uno por el daño causado al planeta.

5. **Respeto absoluto a la ciencia**, «sin reservas». Sitúa así la prioridad del recurso a la ciencia en el contexto actual con la siguiente ordenación de saberes ante el problema: 1) ciencia; 2) filosofía; 3) teología; 4) movimientos sociales. Y esto en el marco más general de respeto de la fe a la razón.

6. La 'solicitud' al ámbito de la ciencia acerca de reconocimiento por ésta de que la **fe también es fuente de conocimiento**.¹⁵

7. Reconoce la gravedad del problema y frente a éste predica la necesidad de cambio del ser humano, en una propuesta de ascesis, de un «**nuevo estilo de vida**» que manifieste el tránsito: a) del consumo al sacrificio; b) de la avidez a la generosidad; y c) del desperdicio al compartir. Y ello como urgente e imperioso, por los semejantes y por las generacio-

¹⁴ «Teología de la creación del Universo y de la relación de Dios con su obra cósmica» fue nuestra tesis doctoral en Teología.

¹⁵ Esta cuestión recuerda la disputa del joven Ortega, desde Alemania, desde Unamuno, tal como describimos en nuestra tesis doctoral en Sociología.

nes futuras. Rechaza las «fuerzas del mercado» y hace un llamamiento a «una transformación espiritual de la sociedad». **Sólo una metamorfosis moral puede salvar al planeta.**

8. En síntesis, **por primera vez**, propiamente, en la historia de la Iglesia, **los dictados de la ciencia se anteponen a las creencias de la teología, que asume dichos dictados y se reelabora con ellos y desde ellos.** Nace una nueva era eclesial, una nueva época¹⁶, consideración que reiterará en la reciente Bula *Misericordiae Vultus*.

4.2. El legado de Barack Obama

Al comienzo de su etapa presidencial, enero de 2009, Obama tomó partido comprometiéndose en la lucha contra el cambio climático, como una de sus prioridades. Todo otro conjunto de problemas considerados entonces de mayor envergadura frenaron, en los ámbitos de la política y de la administración estadounidense, esta cuestión: principalmente la guerra de Afganistán —en el exterior— y la reforma sanitaria —en el interior— eclipsaron, en su primera legislatura, la dedicación al cambio climático. La problemática de la reforma sanitaria norteamericana, otro de los puntales de la administración de Obama, quizás hubiera presentado un especial significado para su tratamiento en esta Academia. No obstante, su compromiso inicial frente al calentamiento global, indirectamente, sí constituyó un fuerte golpe al *negacionismo* que desde entonces ha permanecido más silencioso, y en todo caso sin alardes con supuesto basamento científico. El camino a la sensatez crecientemente generalizada se había puesto en marcha.

El 3 de agosto de 2015 presentó el denominado «Plan de energía limpia», de reducción de las emisiones de dióxido de carbono a la atmósfera, en su lucha contra el calentamiento global. A modo de colofón de esta presentación deseo destacar la expresión «**La ciencia nos dice ...**»¹⁷ asumiendo lo que **la ciencia sabe**, aunque no sepa ni correcta ni exactamente sus cuantías, pero sí asumiendo plenamente el **saber de la comunidad científica**. El objetivo: **limitar, por primera vez en la historia,**

¹⁶ Francisco sitúa el inicio en el Concilio Vaticano II.

¹⁷ El uso de negritas en estas citas, como en las siguientes, es nuestro.

las emisiones contaminantes. Así, Obama añade a **su legado** la lucha contra el cambio climático.

El decreto presidencial, único de esta especie en la historia de los EE.UU., puso a este país a la cabeza de las reformas mundiales. De entre sus palabras, que no precisan comentarios *ad hoc*, conviene destacar:

1. «**Somos la primera generación que siente las consecuencias del cambio climático y la última que tiene la oportunidad de hacer algo para detenerlo**».

2. «Éste es uno de esos problemas a los que por su magnitud, si no lo hacemos bien, no podremos reaccionar ni adaptarnos. Cuando hablamos de cambio climático, **existe la posibilidad de llegar tarde**».

3. «No hay un desafío que suponga una **amenaza mayor para nuestro futuro** que el cambio climático».

4. «**La ciencia nos dice** que debemos hacer más si queremos salvar nuestra economía y **la salud de nuestros hijos**».

5. «Ya no estamos hablando del futuro, sino de la **realidad que vivimos aquí ahora**».¹⁸

Quizás, **por primera vez, de manera directa, en sí y por sí misma, la ciencia determina el quehacer de la política**, en contra de los usuales criterios económico-empresariales que han dominado tradicionalmente la gobernación de las sociedades.

El compromiso de Obama se concreta en una reducción de la emisión de gases de efecto invernadero en un 32% para 2030 respecto al 2005¹⁹, siendo sustituidas por energías renovables, en los EE.UU. Esta decisión significó: a) un argumento excepcional ante la Conferencia Mundial del Clima prevista entonces para París; b) una difícil relación con los Estados federados obligados a presentar en 2018 sus específicos planes de lucha indicando si cumplirán los recortes o comprarán licencias para

¹⁸ En los años que llevamos del siglo XXI se han registrado las temperaturas más altas y en 2014, primero, y en 2015, después, se han batido todos los récords.

¹⁹ Supone, sin duda, el cierre completo de plantas energéticas, pérdida de puestos de trabajo y un coste anual estimado de 8000 millones de dólares. Y la oposición frontal de los republicanos.

contaminar; c) un plan que establecía varios plazos para el cierre de las plantas energéticas procurando garantizar una transición energética con el menor impacto negativo empresarial y social. En todo caso se trataba de una apuesta fuerte, firme y arriesgada, ... pero su aplicación dependería del próximo presidente.

4.3. Encuentro Francisco-Obama

Un nuevo impulso, a modo de estímulo general para el ‘acuerdo mundial’ en la Conferencia de París, fue la visita a EE.UU. del papa Francisco, el 23 de septiembre de 2015, en la que instó al Congreso y al Senado a combatir el cambio climático. Así les dijo: «Ahora es el momento de acciones y estrategias valientes». Pero esto tuvo lugar en un ambiente en el que los republicanos (muchos aún niegan el fenómeno o cuestionan las causas humanas) pretenden frenar la legislación para reducir las emisiones que provocan el calentamiento global. Francisco insistió: «El cambio climático es un problema que no se puede dejar a la próxima generación».

5. LA CUMBRE DEL CLIMA DE PARÍS: ACUERDO MUNDIAL

En París, del 30 de noviembre al 11 de diciembre de 2015, debía negociarse la decisión de más trascendencia para la gobernanza universal y para la población mundial: **planes nacionales y metas globales** contra el calentamiento global. Por primera vez en la historia, «todo el planeta» acude a una **llamada de la ciencia**, llamada de socorro para la salvación de la vida actual en el planeta Tierra. Las perspectivas eran notablemente diferentes a la de Copenhague (2009)²⁰ para el establecimiento de objetivos a largo plazo y de un marco legal adecuado, a pesar de las enormes dificultades para su financiación. La percepción del problema por los ciudadanos, las empresas y los gobiernos había cambiado notablemente.

Unos 195 países y casi 150 jefes de estado y de gobierno se presentaron en París. ¿El mundo se lo había tomado en serio? o, ... buceando en los recuerdos, se trataba de una nueva versión del tópico cultural «París bien vale

²⁰ China y EE.UU. habían presentado de manera conjunta sus compromisos climáticos.

una misa», que se atribuye a Enrique de Borbón como medio para alcanzar la corona de Francia con el título de Enrique IV, abjurando de su condición hugonote (protestante) en su conversión al catolicismo. Pues bien, los gobiernos presentaron sus compromisos para el futuro ofreciendo sus programas de reducción de gases de efecto invernadero. Las medidas previstas se aplicarían a partir de 2020. Había un punto de referencia hipotético, cargado de incertidumbre en su cuantificación: Establecer un reglamento que limite que se incremente la temperatura global en dos grados centígrados, marcados como límite para evitar más desastrosas consecuencias.

Entre los problemas que se presentaron figuran: 1) la financiación de cada programa nacional; 2) la 'necesaria' diferenciación de trato exigido a los países desarrollados, emergentes y en vías de desarrollo; 3) el rechazo a la vinculación legal de los planes nacionales; y 4) el hecho de que las decisiones comprometerían no a los actuales mandatarios nacionales sino a sus sucesores. Se estimaban como muy elevados los costes de las medidas necesarias para evitar que la temperatura media global alcanzara una subida 'simbólica'²¹ superior a 2 grados en el año 2100. El acuerdo final no se logró hasta avanzada la madrugada del propio día 11 de diciembre. No tenía que ser ratificado por el Senado de los EE.UU. y, con carácter general, carecía de requerimientos legales. En consecuencia, de hecho era voluntario, dependería de la estrategia de los gobiernos (aunque sí se establecía como obligatorio legalmente la comunicación de los planes y la evolución de los mismos); es decir, una especie de sistema legal internacional híbrido. En resumen, puede decirse, con razón, que «oscila del cero al infinito»²².

Sí queda una esperanza: la **presión social internacional** de los ciudadanos a sus gobiernos.²³

6. TRAS PARÍS: DIFICULTADES Y ESPERANZAS

En las últimas décadas existían suficientes evidencias científicas pero, de hecho, no se hacía nada para combatir el problema del calentamiento.

²¹ En el marco de las estimaciones formales, que ya hemos situado bajo la idea de la complejidad y de las dificultades de cuantificación por ello.

²² Metáfora rigurosamente aplicable, aunque parezca sorprendente, utilizada por Xavier Vidal-Folch (*EL PAÍS*, 15.12.2015, p. 2).

²³ No debe olvidarse que han sido más de 500 los activistas defensores del clima que han sido asesinados en los últimos años. (*EL PAÍS*, 10/12/2015, p. 7).

La Cumbre de París ha constituido un primer acuerdo general de una ‘nueva era’: la que asume la existencia y la gravedad del problema del calentamiento global con carácter prácticamente universal. Los compromisos no pueden quedar en papel mojado. Se insiste, por ejemplo, en que debe actuarse urgentemente sobre las emisiones de metano (gas de ‘vida corta’) para una eficacia más rápida, como se hizo con los CFCs²⁴.

¿Cómo puede caracterizarse la situación actual del mundo, tras la Cumbre de París, ante la magnitud del problema del calentamiento global? He aquí unas notas:

1. Cierta **relax generalizado**, a modo de ‘tranquilidad de conciencia colectiva’, por la asunción formal de compromisos gubernamentales pero que no implican directa e inmediatamente sacrificios de los ciudadanos de los respectivos países; son, pues, compromisos mediatizados.

2. Una **aceptable satisfacción** por haber alcanzado un «**acuerdo global**», una asunción pública de compromisos por la práctica totalidad de los países. Aunque sea con el pesar de unos y la tranquilidad de otros por las **limitaciones** inherentes a: 1) las vías de escape que permiten las expresiones modales del acuerdo en frases derivadas condicionantes; y 2) el carácter de compromisos a largo plazo que adoptan unos gobernantes presentes que, en general, no se corresponderán lógicamente con los que deberían cumplirlos.²⁵

3. Si bien la ‘conciencia colectiva’ ha impulsado a los gobernantes, no se constata en estos dos meses que se haya producido la acción necesaria recíproca o inversa: **las decisiones de los gobiernos no han trascendido** hacia un incremento de las ‘conciencias individuales’ para la asunción personal de actitudes vitales en consonancia con los necesarios sacrificios para un cambio de forma de vida.

Un nuevo acontecer ha aparecido, con naturaleza de anécdota pero de trascendencia suma. Unos 27 estados recurrieron en los tribunales los decretos de Obama. El reciente 10 de febrero, hace pues sólo 6 días, el

²⁴ Cloro-fluor-carbonos.

²⁵ Barack Obama, en esta etapa final de su presidencia, el 4 de febrero de 2016, ha dado un paso más: Sugerir un impuesto a las ‘petroleras’ —10 dólares por barril— para establecer así una nueva actuación contra las causas más evidentes del calentamiento global.

Tribunal Supremo de los EE.UU., mediante dictamen²⁶, ordena la paralización del ‘Plan de Energía Limpia’ de Obama. Puede recordarse que John Kerry, representante en París del gobierno norteamericano, había afirmado que el pueblo estadounidense «no aceptará como líder genuino a alguien que no entiende la ciencia sobre el cambio climático y no está dispuesto a hacer nada al respecto».

7. A MODO DE CONCLUSIONES

1. La **ciencia** se ha constituido en elemento primordial y principal, como no puede ni debe ser de otra manera, en el estudio de la realidad y de los cambios que ocurren en el planeta Tierra. Existe un consenso científico generalizado que margina absolutamente a los pocos científicos *negacionistas* que pudieran quedar.²⁷

2. La **ciencia** venía avisando a la humanidad del gravísimo problema en el que se estaba introduciendo. Había que limitar la creencia en el progreso indefinido por la vía del desarrollo científico-técnico-industrial. La ciencia demuestra que hay que tomar decisiones cuanto antes²⁸ porque los riesgos inherentes a la inacción son grandes. No actuar ya, de manera urgente y contundentemente, es **delito moral**.

3. Como ‘nueva temática’ no directa ni intrínsecamente de ciencia, pero sí relativa al papel que desempeña la ciencia en la cultura actual, destacando su relevancia respectiva a otros ámbitos, se concluye que, aunque quizás tardíamente, autoridades de máximo relieve religioso y político han asumido las responsabilidades que les corresponden. A la **ciencia** debemos felicitarla, y felicitarnos por ella en esta Academia, por el doble reconocimiento: a) desde la teología; y b) desde la política.

4. En el plano de la **teología católica**, la **ciencia se sitúa por primera vez como primordial** para el conocimiento del Universo y de la

²⁶ Decisión de 5 votos contra 4.

²⁷ El año 2015, en concreto, ha sido el más caluroso de la historia desde que se tienen registros.

²⁸ La imposición de una tasa al dióxido de carbono emitido sería una magnífica decisión, complementaria de la sugerencia de Obama recordada anteriormente de gravar a las petroleras con 10 dólares por barril.

Tierra, aunque, con toda lógica, no considere como única fuente de conocimiento el saber científico. Manifiesta el máximo respecto a la ciencia como vía primera de sabiduría acerca de la estructura y del dinamismo del planeta y en concreto de su sistema climático y de la evolución de éste, dejando muy atrás en el tiempo creencias y actitudes que condujeron a los lamentables acontecimientos de hace 400 años relativos a la ciencia, al copernicanismo y a Galileo. La teología católica actual, tras la encíclica *Laudato Si'*, introduce en plenitud la noción de pecado contra Dios y contra nosotros mismos las actitudes de desfiguración y destrucción del planeta, «pecados contra la Creación».

5. En el ámbito de la política mundial, y a modo de resumen, se destaca la expresión que dota de fundamentación formal y real a las decisiones tomadas en los foros internacionales así como para las por tomar: «**La ciencia dice ...**», argumento básico que no precisa aquí de mayor extensión. También, propiamente, por *primera vez* en la historia, la ciencia desempeña un papel contrario a los intereses directos e inmediatos de los poderes establecidos: políticos, económicos, empresariales. Por ello se comprenden las actitudes *negacionistas* que en las últimas décadas han retardado notablemente la toma de decisiones necesarias.

6. **Esperanza**, en las líneas indicadas por nuestros compañeros José Aguilar y José Luis Carreras, en el freno de las emisiones y en la mitigación de los efectos, entre otros por los que afectan más directamente a esta institución, de enfermedades conocidas así como de otras posibles emergentes de momento desconocidas.

INTERVENCIONES

Prof. Carreras Delgado

Quiero en primer lugar expresar mi agradecimiento y felicitación al Profesor González de Posada por la oportunidad de traer este tema de candente actualidad a la Academia. También por los planteamientos éticos de su presentación. Me parece importante y necesario que en una Academia de Medicina se traten estos temas que afectan al futuro de toda la humanidad y quizás a su subsistencia.

Yo quisiera contar aquí hoy una experiencia vital personal y hacer una pregunta en relación con el cambio climático y el calentamiento global. Le adelanto que soy ferviente creyente en la existencia de este cambio climático y en su origen humano. Si se habla con personas mayores que viven en el campo y cerca de la naturaleza se puede comprobar que la inmensa mayoría de ellos también creen en este cambio.

Mi experiencia vital consta de las vivencias de vacaciones estivales durante más de 40 años en un mismo pueblo. Se trata del pueblo situado en los Pirineos de Huesca llamado Yebra de Basa, situado en el valle de Basa formado por el río Basa. Basa en la lengua vasca antigua, y posiblemente también en la lengua que hablaban los pobladores prerromanos de la zona, significa bosque. Basta con mirar alrededor cuando se llega al valle de Basa para comprender por qué los iacetanos y cerretanos nominaron al valle y al río como el valle y el río del bosque o de los bosques. Pues bien, durante los primeros 20 años del periodo de esta vivencia jamás se secó totalmente el río en verano y era posible ver y pescar peces en el mismo. Sin embargo en los últimos 20 años cada verano el río llevaba menos agua y llegaba a secarse, desapareciendo los peces y toda señal de vida en el mismo. El año pasado 2015, incluso se ha vuelto a secar en Diciembre, lo cual nunca había sucedido. En este caso no puede achacarse el fenómeno a contaminación pues río arriba no existe ninguna industria ni tampoco núcleos de población de más de 10 habitantes. Lo que ha cambiado es simple y llanamente que llueve menos y sobre todo que nieva menos, como atestiguan los viejos del lugar. Y este cambio, producido en tan pocos años, no se puede explicar por los cambios naturales que se producen en ciclos mucho más largos.

La pregunta es muy concreta. Otro de los fenómenos que se producen como parte del cambio climático es la elevación del nivel de las aguas del mar. La mayor parte de la opinión pública achaca esta elevación únicamente a la fusión del hielo de los casquetes polares. Sin embargo tengo entendido que la causa fundamental es la dilatación del agua marina por el calentamiento de la misma. ¿Podría usted profesor, como físico y gran científico, aclararnos este tema? Creo importante que en esto como en todo la opinión pública esté bien informada.

Repito mi felicitación y mi agradecimiento al Profesor González de Posada.

Prof. Mayor Zaragoza

Le felicito por esta exposición, que plantea uno de los grandes problemas actuales. El Papa ha dicho que tenemos que actuar ahora porque mañana puede ser tarde. Y el Presidente Obama, que es la primera generación que hace frente a un problema de esta vastedad y la última que puede resolverlo.

En el año 1947, el Sistema de Naciones Unidas (UNESCO) creó el Programa «El Hombre y la Biosfera», el Programa Geológico Internacional, el Programa Oceanográfico...

Los problemas de hoy tienen sus raíces en el sistema económico neoliberal, que ha reducido drásticamente la ayuda al desarrollo sostenible. Los 34 Estados republicanos de EE.UU. ya han advertido que si gobiernan no harán caso a las decisiones sobre el cambio climático.

Estamos ante procesos que pueden ser de no retorno, procesos potencialmente irreversibles. Sería una irresponsabilidad intergeneracional tremenda, que legásemos a las generaciones venideras una habitabilidad de la tierra deteriorada.

Tenemos que saber quiénes son los causantes de esta situación y tenemos que poder evitarla, y para eso lo primero es aportar fondos para el cabal cumplimiento de los Acuerdos de París. Se han reunido en Addis Abeba pero no ha habido contribuciones económicas sustanciales. El IPB (International Peace Bureau de Ginebra) ha propuesto una gran campaña en 2016 sobre «Desarme para el desarrollo». El dinero está disponible, todos los días 3000 millones de dólares en armas y gastos militares mientras miles de personas mueren de hambre. Lo que no existe es la conciencia del peligro de no retorno. Ni la voluntad para actuar con firmeza. Creo que sería necesaria la convocatoria sin dilación, de una sesión extraordinaria de las Naciones Unidas... Los problemas globales requieren instituciones globales para resolverse.

Prof. Guillermo Suárez

Me complace felicitar al Prof. González de Posada sobre el controvertido tema del calentamiento global del planeta Tierra.

Este calentamiento existe sin duda pero existen fenómenos naturales que con cierta periodicidad cambian el sentido atmosférico como es el del «Niño», de lenta formación periódica de 15-20 años. El «Niño»

comienza su lenta formación en el mar que baña la costa oeste de los EE.UU. o California y su nombre se debe a los pescadores de esa zona marítima y su puntual comienzo se caracteriza por una elevación de la temperatura a las aguas superficiales hacia finales de año, hacia la Navidad lo que originó ese desafortunado nombre para tan complejo fenómeno atmosférico que se caracteriza por la formación de tornados, huracanes, tifones, ciclones, tempestades, borrascas tempestuosas y diluvios, galernas y tormentas tropicales.

En un tercio de los casos se produce una gran reacción «La Niña» con sequías, desertizaciones y quemas de bosques. Toda una serie de desgracias para originar, lentamente, un calentamiento del planeta Tierra y en cuya causa interviene el propio comportamiento humano.

Recordamos un dicho afortunado para definir el fenómeno del «Niño». El vuelo de una mariposa en Australia, puede originar un tifón en las Azores.

Me complace felicitar de nuevo al Prof. González de Posada por su aportación magistral.

ACCIONES DE LA INSULINA SOBRE EL CEREBRO SANO O ENFERMO

INSULIN ACTIONS ON THE HEALTHY OR SICK BRAIN

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Coautores: ESTHER VELÁZQUEZ, YANNICK LEBANT, VERÓNICA HURTADO
CARNEIRO, ÁNGEL GUTIERREZ-NOGUÉS Y JUAN MIGUEL RUIZ-ALBUSAC

Resumen

Aunque inicialmente se creyó que la insulina no tenía efectos sobre el cerebro, actualmente sabemos que esta hormona juega un papel importante en la salud, pero también en ciertas enfermedades neurodegenerativas. La insulina está presente en cantidades significativas en cerebro y aún se discute que su origen sea central o periférico. Esta hormona actúa sobre sus propios receptores mediante mecanismos moleculares similares a los usados en la periferia, a través de los cuales controla la ingesta de alimentos y la homeostasis energética, reproducción y actividades cognitivas, así como tiene efectos neurotróficos, neuromoduladores y neuroprotectores. Alteraciones de estas actividades contribuyen a las manifestaciones patogénicas de varias entidades nosológicas. Existe una fuerte relación entre la enfermedad de Alzheimer (AD) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM), hasta el punto que AD es hasta 2,5 veces más frecuente en los pacientes con T2DM. También existen vínculos asociativos entre ambas entidades como, neuroinflamación, resistencia a la acción de la insulina, placas de amiloide, alteraciones del metabolismo A β , disfunción mitocondrial y alteraciones de los metabolismos de la glucosa y el colesterol. La enfermedad de Huntington (HD) es un desorden genético neurodegenerativo que produce una disfunción neuronal progresiva y que está asociada con modificaciones del metabolismo de la insulina y con la Diabetes Mellitus, como intolerancia a la glucosa, secreción de insulina alterada y modificaciones de la Akt, uno de los componentes de la ruta de la señalización de insulina. La enfermedad de Parkinson (PD) es también un desorden neurodegenerativo causado por un progresivo deterioro de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra* del cerebro medio, en la que se manifiestan alteraciones del metabolismo de la insulina. De hecho la reducción de los receptores de insulina en la sustancia

nigra y de los efectos tróficos de esta hormona promocionan la PD, de la misma forma que el estrés oxidativo y la disminuida expresión del transportador de dopamina y menor actividad de la tirosina hidroxilasa también lo hacen. Además la Diabetes Mellitus está asociada con la depresión y la ansiedad, y las alteraciones de la señalización de la serotonina están implicadas en estados psiquiátricos como la depresión. Asimismo se sabe que las alteraciones de la insulina afectan el metabolismo de las monoaminas cerebrales, como la serotonina, dopamina y noradrenalina. Tomando en consideración estos hechos, es posible que la Diabetes induzca cambios en la neurotransmisión serotoninérgica y la disponibilidad de este neurotransmisor pueda jugar un papel en el desarrollo de los estados depresivos. Finalmente el metabolismo de la insulina está ampliamente modificado en la esquizofrenia, con alteraciones de la glucoregulación, déficit de señalización de la insulina, resistencia a la acción de esta hormona y anormalidades en el metabolismo de los lípidos.

Abstract

Despite it was believed that insulin has not effects on brain, at present we know that this hormone plays an important role in Health, but also in certain Neurodegenerative Diseases. Insulin is present in significant amounts in brain, and its central or peripheral origin is still discussed. This hormone acts on their own brain receptors, through molecular mechanisms similar to those used in the periphery, to control food intake and energy homeostasis, reproduction and cognitive activities, as well as it has neurotrophic, neuromodulatory and neuroprotector effects. Alterations of these activities contribute to the pathogenic manifestations of several nosological entities. There is a strong relationship between the Alzheimer disease (AD) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), until the point that AD is 2,5 times more frequent in T2DM patients. Also there are associative links between both entities such as, neuroinflammation, resistance to the action of insulin, amyloid plaques, alterations of A β metabolism, mitochondrial dysfunction and alterations of glucose and cholesterol metabolisms. The Huntington disease (HD) is a neurodegenerative genetic disorder that produces a progressive neuron dysfunction, which is associated with modifications of insulin metabolism and with Diabetes Mellitus, such as glucose intolerance, altered insulin secretion and modifications of Akt, one of the components of the insulin signaling pathway. The Parkinson disease (PD) is also a neurodegenerative disorder caused by a progressive deterioration of dopaminergic neurons of the *substantia nigra* in the midbrain, in which are expressed changes of insulin metabolism. Thus, the reduction of insulin receptors in the *substantia nigra* and of trophic effects of this hormone promotes PD, as well as the stress oxidative and the diminished expression of dopamine receptor and smaller activity of tyrosine hydroxylase also promotes PD. In addition Diabetes Mellitus is associated with depression and anxiety, and the alterations of serotonin signaling are implied in psychiatric disorders as Depression. Also, it is known that insulin alterations affect the metabolism of brain monoamines including serotonin, dopamine and noradrenaline. Taking into consideration these facts, it is possible that Diabetes induces changes in serotonin neurotransmission, and the neurotransmitter availability may play a role in the development of depressive states. Finally, insulin metabolism is hardly modified in the Schizophrenia, with alterations of glucoregulation, deficit in insulin signaling, resistance to the action of this hormone and abnormalities in lipid metabolism.

ANTECEDENTES DEL TEMA

Durante muchos años se consideró que el cerebro era insensible a la acción de la insulina, hasta que Havrankova y col. (1) encontraron grandes cantidades de esta hormona en el cerebro de humanos y animales de experimentación, y con ello se iniciaron los estudios encaminados a caracterizar las acciones de la insulina sobre el Sistema Nervioso Central. Actualmente sabemos que la insulina juega un papel fisiológico importante en la salud pero también en ciertas enfermedades neurodegenerativas, tal como la enfermedad de Alzheimer.

La presencia de altas concentraciones de insulina en cerebro (2,3) ha cuestionado la naturaleza de su origen, bien sea de origen central o periférico o de ambos. La producción local de insulina en el Sistema Nervioso Central (SNC) ha sido ampliamente analizada y las sugerencias de una posible biosíntesis de insulina en cerebro están basadas en evidencias experimentales como las que se citan a continuación. Tanto insulina como péptido C se han encontrado en el cerebro de cadáveres humanos, en concentraciones mayores que en sangre, y con los valores más elevados registrados en hipotálamo. En el mismo orden de ideas la presencia del ARN mensajero de insulina se ha identificado en el hipotálamo de rata por hibridización *in situ*. Asimismo la detección del ARN mensajero de la insulina II en los cerebros de fetos, neonatos y ratas adultas sugiere que la expresión del ancestral gen de la insulina II en el cerebro de rata pertenece al estado pre-pancreático del desarrollo embrionario (4).

Observaciones que apoyan la síntesis de insulina en el CNS se han obtenido con células cerebrales cultivadas con 3H-valina, la cual se incorporó tras un período de incubación en la molécula de insulina (5). En este sistema la cicloheximida redujo en un 80% el número de neuronas marcadas radiactivamente. También la insulina es liberada desde los sinaptosomas de rata bajo situaciones despolarizantes y dependiendo de la entrada de calcio, lo cual sugiere que la insulina se almacena en las vesículas sinápticas dentro de las terminaciones nerviosas y movilizadas por exocitosis. Asimismo estos resultados implican que el cerebro por si mismo podría sintetizar una porción de la insulina detectada.

En la barrera hematoencefálica están presentes las células endoteliales cerebrales que son únicas, ya que sus membranas celulares están expuestas a la circulación sanguínea y al CNS, lo que permite la llegada de señales desde la periferia y el cerebro. Estas células tienen sitios de unión para la insulina con dos funciones distintivas, como transportado-

res de la hormona a través de la barrera hematoencefálica y como receptores que facilitan las funciones intracelulares. De esta forma la insulina de origen pancreático podría atravesar la barrera hematoencefálica mediante un sistema de transporte mediado por su receptor.

El gen del receptor de insulina humano está localizado en el cromosoma 19 y posee 22 exones, 11 de los cuales codifican para la subunidad α y los otros 11 para la subunidad β . Las dos isoformas de la proteína precursora son generadas por alternativo corte y ajuste +/- del exón 11 (IR-B/IR-A respectivamente) y de forma tejido dependiente. Este exón codifica una pequeña secuencia de aminoácidos que está localizada en la porción C terminal de la subunidad α . En humanos IR-B es la isoforma mayor, presente en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, en contraste con IR-A que está presente en cerebro (6). Los receptores de insulina están ampliamente distribuidos en el cerebro humano, con las concentraciones más elevadas en hipotálamo, corteza cerebral y cerebelo. Ellos tienen propiedades farmacológicas y cinéticas similares a las descritas en los tejidos periféricos, aunque tienen menor masa molecular y grado de glicosilación. La unión de la insulina a la subunidad α de su receptor estimula la actividad tirosina cinasa a través de la fosforilación de la subunidad β presente en las neuronas y células de glía. Esta inicia una cadena de fosforilaciones que pone en marcha la transducción de señales necesarias para la realización de los efectos biológicos de la insulina (7). La mayoría de las respuestas generadas por la insulina son generadas por IRS-1 (8) e IRS-2. El IRS-1 controla el crecimiento corporal y la acción periférica de la insulina mientras que el IRS-2 regula el crecimiento cerebral, el control del peso corporal, la homeostasis de la glucosa y la fertilidad femenina. La asociación de las proteínas IRS y la PI3K activa esta enzima, la cual fosforila un fosfolípido inositol en la membrana plasmática llamado PI (4,5) P₂ a PI (3,4,5) P₃, el cual recluta la Ser/Thr cinasa PDK y a la proteína cinasa B (PKB o Akt). Esta ruta de señalización es antagonizada por la acción de la fosfolípido fosfatasa PTEN o SHIP2. La Akt fosforila varios sustratos, entre los que se incluyen la TSC2 (tuberina), la cual finalmente activa la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR) proporcionando una relación directa entre la señalización de la insulina y los sensores de nutrientes (9). Además de la ruta IRS/PI3K/Akt, una segunda ruta de señalización ha sido descrita en los tejidos periféricos para la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 inducida por insulina, que implica a otros sustratos del receptor de insulina como Cbl y APS. La proteína cinasa activada por mitógenos

(MAPK) es otra ruta de señalización activado por la insulina a través de la fosforilación tirosínica de ciertos adaptadores de señalización, tales como Gab-1/Shp2, Shc/Grb2 y SOS/Grb2, que activan la pequeña proteína G Ras estimulando el intercambio GDP:GTP.

ACCIONES DE LA INSULINA SOBRE EL CEREBRO SANO

Actualmente no existen dudas de las acciones de la insulina sobre el cerebro (Tabla 1) mediante los efectos sobre el gasto energético, homeostasis de la glucosa y conducta alimentaria, así como sobre la reproducción, proliferación, diferenciación y neuromodulación celulares. También son de una gran importancia los efectos de esta hormona sobre las actividades cognitivas y memoria.

- EFECTOS SOBRE EL GASTO ENERGÉTICO, HOMEOSTÁSIS DE LA GLUCOSA Y CONDUCTA ALIMENTARIA
- PAPEL SOBRE LA REPRODUCCIÓN
- EFECTOS SOBRE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CELULARES
- EFECTOS NEUROPROTECTORES
- ACCIONES EN NEUROMODULACIÓN
- ACCIONES SOBRE ACTIVIDADES COGNITIVAS Y MEMORIA

Tabla 1. Acciones de la insulina sobre el cerebro.

Efectos sobre la homeostasis de la glucosa y conducta alimentaria

En el cerebro hay dos grupos de neuronas sensibles a distintas concentraciones de glucosa, que son estimuladas (GE) o inhibidas (GI) por el aumento o por el descenso de los niveles de esta hexosa, respectivamente. Estas neuronas están implicadas en el control de la ingesta, gasto energético y homeostasis de la glucosa. Por otra parte la glucocinasa actúa como un sensor de glucosa (10-13) en esas neuronas facilitando el control de la ingesta de alimentos. Estas funciones glucoregulatoras son secundarias a la captación de glucosa, un paso que en la mayoría de los tejidos es controlado por la concentración del transportador y la expre-

sión del sensor de glucosa. Aunque la insulina no induce un consumo significativo de glucosa en cerebro cuando se compara con los tejidos periféricos, ella puede jugar otros papeles importantes en la homeostasis de la glucosa. De esta forma, la inhibición experimental de la acción de la insulina en el hipotálamo o el estímulo directo del núcleo arqueado con esta hormona, induce una reducción de la capacidad de la insulina para bloquear la producción de glucosa por el hígado. Para la obtención de este efecto la insulina actúa sobre sus propios receptores en hígado e hipotálamo. Así una reducción de la sensibilidad a la insulina en hipotálamo podría dar lugar a una disminuida eficiencia de esta hormona para bloquear la formación de glucosa, lo cual podría contribuir a la hiperglucemia de los pacientes diabéticos. El efecto de la insulina sobre las neuronas hipotalámicas sensibles podría inducir la apertura de los canales de K^+ sensibles a ATP, causando una hiperpolarización celular que disminuiría la capacidad funcional para modificar la respuesta a la glucosa de estas células sensibles. Las señales generadas en este proceso son transmitidas al núcleo motor del nervio vago que transporta esta información al hígado, el cual produce la respuesta apropiada. De hecho la resección de la rama hepática del nervio vago induce una disminución en el efecto inhibitorio de la insulina sobre la producción hepática de glucosa. Todos estos hallazgos apoyan la descripción de Claude Bernard, quién en 1985 demostró (15) que la punción del cuarto ventrículo cerebral produce glucosuria en ratones, lo cual sugirió que el cerebro estaba implicado en la homeostasis de la glucosa.

Actualmente consideramos la existencia de poblaciones específicas de neuronas implicadas en la homeostasis energética, localizadas en las así llamadas redes mejor que centros del hambre y la saciedad. Ellas contienen moléculas orexígenas y anorexígenas y sus receptores que están íntimamente relacionados con sensores metabólicos, tales como la isoforma transportadora de glucosa GLUT-2, glucocinasa (11-13), AMPK, PASK y otros. Ellos generan respuestas integradas a estímulos aferentes relacionados con las modificaciones en metabolitos o con combustibles almacenados. Se acepta que las células de varios núcleos hipotalámicos detectan señales de saciedad circulantes y transmiten esta información a otras áreas cerebrales. Las interacciones entre moléculas orexígenas y anorexígenas y neurotransmisores localizados en distintos núcleos hipotalámicos pueden inducir una característica conducta alimentaria. La activación de la ruta PI3K es común para insulina, leptina y serotonina y se cree que el dialogo entre estas biomoléculas es potencialmente un

acontecimiento importante en la fisiopatología del cerebro desde una perspectiva general y en el control de la ingesta de alimentos en particular. La insulina también refuerza las señales inducidas por la leptina a través JAK2 y SHT3 en el hipotálamo. La resistencia a la acción de la insulina y la leptina han sido descritas recientemente en el hipotálamo de ratones diabéticos, (16) lo cual abre nuevos caminos para una mejor comprensión de la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2.

Papel sobre la reproducción

La insulina actúa a distintos niveles en las relaciones entre el hipotálamo, glándula hipofisaria y gónadas. De esta forma cuando trozos de hipotálamo fueron perfundidos con concentraciones bajas de insulina, se observó un efecto estimulante sobre la secreción de LHRH (17), lo cual fue dependiente de la presencia de glucosa. Sin embargo altas concentraciones de glucosa por sí mismas no modificaron la liberación de LHRH. Por otra parte la infusión intracerebral de insulina también aumentó el pulso frecuencia de LH (18), pero la infusión de glucosa no modificó la secreción de la hormona gonadotrópica. En animales diabéticos, las bajas concentraciones de insulina circulante se acompañaron de una reducida secreción de LH, mientras que la administración central o periférica de insulina restauró la frecuencia del pulso de LH. Estos hallazgos indican la importancia de la insulina sobre la reproducción.

Efectos sobre la proliferación, diferenciación y acciones neuroprotectoras celulares

Aunque el papel de la insulina como un agente neurotrófico en el cerebro adulto es poco conocido, la función trófica de esta hormona referida a la proliferación, diferenciación y crecimiento de las neuritas han sido descritas durante el desarrollo de los sistemas nerviosos. De hecho la administración sistémica de insulina aumenta la actividad de la ornitina descarboxilasa (19) en el cerebro de ratas durante el período neonatal, la cual es un indicador de la estimulación del crecimiento. La observación que el número de receptores insulina aumenta durante diferenciación celular en el desarrollo del cerebro, sugirió que la señalización de la insulina juega un papel importante en la proliferación neuronal durante

el desarrollo, lo cual fue confirmado cuando se demostró que el IRS-2 media los efectos de la insulina sobre el crecimiento cerebral, así como sobre la maduración y regeneración de los axones y el crecimiento de las neuritas. No obstante las más numerosas evidencias sobre los efectos neurotróficos de la insulina se han obtenido utilizando diferentes cultivos de células nerviosas. Los efectos de la insulina sobre el crecimiento y desarrollo mediado por los receptores de insulina han sido descritos en neuronas y células de glia. Por otra parte la insulina y el IGF-2 son necesarios para que el NGF estimule la formación de las neuritas. También ha sido descrito que la insulina induce la proliferación de los astrocitos de humanos y rata.

Un mecanismo propuesto para explicar el efecto de la insulina sobre la formación de las neuritas podría ser la activación de la regulación de la proteína tau, la principal proteína asociada a los microtúbulos en el CNS, que participa en el crecimiento del axón/neurita, el cual también está implicado en la activación de la ruta PI3K/mTOR.

Tanto la proliferación como la diferenciación de las células madres nerviosas pluripotentes son reguladas por la insulina, mientras que la retirada de esta hormona causa una muerte autofágica celular no apoptótica. Asimismo una reducción en la activación de la ruta PI3K/Akt ha probado ser crítica para la señalización de la supervivencia celular de neuronas humanas diferenciadas y de las células madre nerviosas humanas, las cuales en contraposición con las de rata son extremadamente sensibles a la insulina. Ahora se acepta que la ruta del receptor funciona como un factor de integración que correlaciona la diferenciación neuronal con la información nutricional, hasta el punto que el grado de diferenciación se adapta a las modificaciones del estado nutricional (20).

Efectos neuroprotectores y neuromodulares

La insulina es un potente agente neuroprotector que actúa fundamentalmente contra la apoptosis (21), la toxicidad beta amiloide, el estrés oxidativo y la isquemia. También se ha descrito que el efecto antiapoptótico de la insulina es dependiente de la ruta PI3K pero no de la correspondiente a la ruta de la MAPK, porque la inhibición de la actividad mTOR por rapamicina evita los efectos antiapoptóticos de la insulina, sugiriendo que la proteína p70SK, una de las dianas de la ruta PI3K/

Akt/mTOR, puede ser uno de los mecanismos a través del cual la insulina previene de la apoptosis.

Varios autores han descrito que la insulina protege contra la muerte celular inducida por la beta amiloide (22). Ellos demostraron que la formación de las fibrillas A β se evita por la acción de la insulina y sugirieron que el daño A β puede ser causado mediante la regulación de la fibrilación A β . La insulina antagoniza los efectos deletéreos del estrés oxidativo en el CNS. La oxidación de los lípidos y proteínas ocurre como consecuencia del estrés oxidativo, lo cual puede alterar la acidosis y la disfunción mitocondrial.

Se han propuesto dos mecanismos que pueden estar implicados en la protección de la insulina contra la isquemia; uno por efecto directo de la insulina sobre el cerebro y el otro por un mecanismo indirecto en el cual la insulina reduce las concentraciones periféricas de glucosa. En relación con el primero se ha indicado que el tratamiento con insulina aumenta la cantidad de GABA en el espacio extracelular durante la isquemia transitoria, independientemente de la hipoglucemia, lo cual inhibe las neuronas piramidales y protege a aquéllas contra la isquemia. Otra explicación está basada en alteraciones del metabolismo de la glucosa y disminuida acidosis láctica. Por otra parte, como la isquemia-reperfusión induce la fosforilación de JNK1/2, la expresión de Bcl-2 y ruptura de caspasa-3 en el hipocampo de rata, y la insulina revierte todos los cambios mencionados, podríamos concluir que existe una intercomunicación entre Akt y JNK1/2 que podría jugar un papel en los efectos anti-isquémicos de la insulina.

Actualmente está reconocido que la insulina tiene efectos neuromoduladores sobre el CNS de mamíferos mediante modificaciones sobre las concentraciones y función de ciertos neurotransmisores. La insulina puede modular la concentración de neurotransmisores a través de diferentes mecanismos (23). De esta forma la insulina induce la inhibición de la noradrenalina y estimula la recaptación de la serotonina en las neuronas, lo cual puede aumentar la homeostasis de glucosa a través de las interrelaciones entre los receptores de insulina y la función neurotransmisora. La insulina también tiene efectos moduladores sobre la densidad de los receptores de neurotransmisores. Asimismo la administración sistémica produce un aumento de serotonina y dopamina en el CSF, mientras que esta hormona disminuye los α_2 receptores adrenérgicos en las neuronas hipotalámicas. Además la insulina tiene un efecto estimulante en la captación de aminoácidos por las neuronas que los requieren para la síntesis de neurotransmisores.

Acciones sobre las actividades cognitivas y sobre la memoria

Tanto la administración central o periférica de insulina a animales de experimentación tiene efectos positivos sobre la memoria y los procesos de aprendizaje (24). La potenciación de estas actividades está relacionada con el aumento de la expresión del receptor de insulina y de su ruta de transducción de señales en el hipocampo (25). En el mismo sentido la pérdida de memoria debida a lesiones isquémicas en esta estructura puede evitarse con la administración de insulina. Además por estudios epidemiológicos sabemos que los diabéticos tipo 1 y 2 tienen alteraciones cognitivas y un aumento del riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte la administración sistémica a humanos sanos de insulina, bajo condiciones euglicémicas e hiperinsulinémicas produce una significativa mejoría de la memoria verbal y la atención selectiva.

Se cree que un acontecimiento es fijado en la memoria por modificaciones en redes de neuronas basados en los procesos llamados de potenciación de largo término (LTP) y depresión de largo término (LTD). La memoria y las funciones de aprendizaje necesitan los procesos de LTP y LTD, pero también la remodelación de la morfología de las espinas dendríticas y modificaciones en el citoesqueleto producida durante la transmisión sináptica. En estos procesos están involucrados el glutamato, así como dos de sus receptores, AMPA y NMDA, en el cual la neurotransmisión es regulada por el cambio en la cantidad de receptores presentes en la membrana, o por modificación covalente de los componentes de las subunidades. De esta forma mientras que la LTP aumenta la densidad postsináptica de los receptores AMPA, la LTD está asociada con una disminución. De forma que la fosforilación de estos receptores aumenta la eficiencia del canal iónico durante la LTP mientras que la desfosforilación durante LTD lo disminuye.

La insulina modula la neurotransmisión glutamatérgica en la sinapsis. Esta hormona induce el proceso LTD por la disminución de la cantidad de receptores AMPA en la membrana postsináptica. Además este proceso depende de la fosforilación del receptor hormonal, la activación de la PI3 cinasa y de un proceso de síntesis proteica. También hay evidencia experimental de que la insulina afecta el aprendizaje y la memoria a través de los receptores GABA mediante la estimulación de la translocación de estos receptores a la membrana plasmática.

IGF-1 aumenta la transmisión sináptica en el hipocampo de rata a través de un mecanismo en el cual los receptores AMPA y la actividad

PI3K están implicadas (26). Además, la GH aumenta la expresión de las subunidades de NMDA en hipocampo, y por eso facilita la inducción y mejoría de la memoria (27).

ENFERMEDADES CEREBRALES EN LAS QUE LAS ALTERACIONES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA JUEGAN UN PAPEL PATOGENICO

La descripción de los efectos de la insulina sobre el cerebro de los individuos sanos facilitó el conocimiento del papel que esta hormona juega en distintas enfermedades cerebrales. Ahora sabemos que existen alteraciones de las acciones de la insulina en las enfermedades de Alzheimer, Huntington y Parkinson, así como en la depresión y la esquizofrenia (Tabla 2).

- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
- ENFERMEDAD DE HUNTINGTON
- ENFERMEDAD DE PARKINSON
- DEPRESIÓN
- ESQUIZOFRENIA

Tabla 2. Enfermedades cerebrales en las que alteraciones de las acciones de la insulina juegan un papel patogénico.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un desorden neurológico que causa una profunda pérdida de memoria y progresiva demencia, con manifestaciones histológicas con placas de amiloide, ovillos neurofibrilares y angiopatía amiloide, acompañada por una amplia pérdida de neuronas y sinapsis (28). Hay más de 30 millones de personas que sufren de AD y este número avanza rápidamente hasta el punto que en 2040 excederá los 120 millones de pacientes. La AD junto con la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) constituyen las dos grandes epidemias de este siglo. La T2DM se caracteriza por una alterada secreción de insulina y por una resistencia a la acción de esta hormona. Se estimó que en 2010 hubo 250 millones de pacientes diabéticos de los cuales el 90% fueron pacientes T2DM (29). Ambas entidades nosológicas comparten

muchos hallazgos fisiopatológicos, tales como resistencia a la acción de la insulina, agregación amiloide, estrés inflamatorio y alteraciones cognitivas, lo que sugiere procesos patogénicos comunes o relacionados. La resistencia a la acción de la insulina (Figura 1) es un factor de riesgo para pacientes con AD, siendo un hallazgo común de los pacientes AD con o sin diabetes mellitus. Además de la resistencia a la insulina, esta alteración se presenta en cerebro acompañada de resistencia a IGF-1, disfunción de IRS-1 e IRS-2, potencialmente desencadenados por oligómeros A β y declive cognitivo.

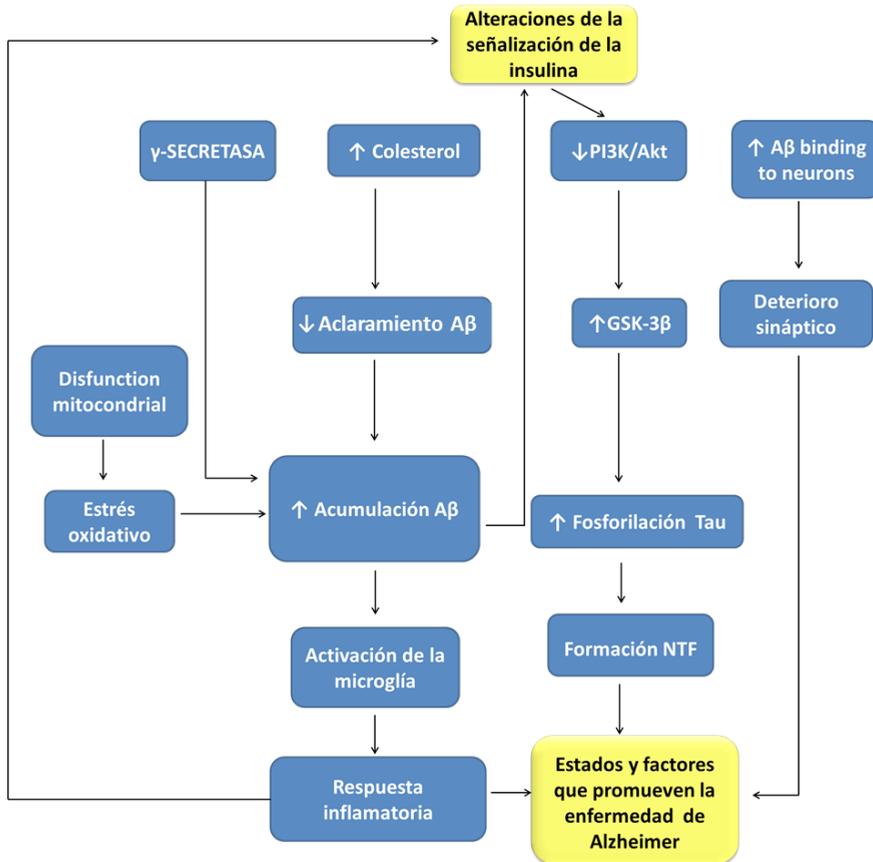


Figura 1. Interrelaciones entre las alteraciones en la señalización de la insulina y la patogénesis de enfermedad de Alzheimer. A β , péptido β amiloide. GLUT-3, isoforma del transportador de glucosa-3. GSK-3 β , glucógeno cinasa 3 β . NTF, ovillos neurofibrilares. PI3K, Fosfatidil inositol 3-cinasa.

Es interesante constatar que la resistencia periférica a la insulina comienza un largo período de tiempo antes de la aparición franca de la T2DM (30), lo cual podría permitir la realización de un tratamiento preventivo durante este período. El conocimiento de si la resistencia central o periférica a la insulina son componentes de la misma enfermedad o se expresan independientemente es un tema de gran interés. Por otra parte la EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, que cuando los síntomas y signos de la disfunción cognitiva aparecen, la enfermedad ya está presente muchos años antes. De acuerdo con esto, 4 estados de EA (31) han sido propuestos: un estado pre-enfermedad sin alteraciones fisiopatológicas detectables, un estado preclínico con alteraciones fisiopatológicas pero sin modificaciones cognitivas, un estado de pre-demencia o con ligeras alteraciones cognitivas y el estado de demencia. Sería de gran interés conocer si estos estados coinciden en tiempo con el estado correspondiente en los tejidos periféricos durante el largo período de resistencia a la insulina. Este período de tiempo durante la prediabetes o los cuatro estados de EA pueden constituir una oportunidad para el desarrollo de nuevos programas preventivos o para nuevas aproximaciones terapéuticas.

Parece que la resistencia a la acción de la insulina es una manifestación previa y común para las EA y T2DM, lo cual durante un largo período de tiempo deteriora los tejidos centrales y periféricos antes de la aparición franca de ambas enfermedades. Este período de tiempo ocupa entre 10 y 20 años, se conoce como prediabetes y es más frecuente en personas mayores, en una etapa en la que la incidencia de EA aumenta significativamente. La larga duración de la prediabetes podría explicar porque la resistencia cerebral a la insulina en algunos casos de EA puede encontrarse sin diabetes y/o la alta prevalencia de ambas prediabetes y EA en la vejez. Tanto los estudios experimentales como los epidemiológicos proporcionan evidencias de que la demencia de la EA está aumentada dos veces y media en los pacientes diabéticos y que la asociación es independiente de las enfermedades vasculares (32).

La mayoría de los estudios se han polarizados con la T2DM, mientras que la asociación entre T1DM y alteraciones de CNS han recibido una menor atención (33). Sin embargo alteraciones del aprendizaje y la memoria y déficits en flexibilidad mental y en la resolución de problemas son más frecuentes en pacientes con T1DM que en la población general. Resulta interesante que estas alteraciones mejoran después de establecimiento de una terapia con insulina, cuando es controlada la glucemia.

Por otra parte la diabetes tipos 1 y 2 están asociadas con atrofia cerebral y alteraciones cognitivas, las cuales se pueden prevenir con insulina e IGF-1 (34).

Diversas experiencias experimentales apoyan la relación entre EA y T2DM a través de alteraciones mitocondriales y estrés oxidativo, alteraciones del gasto energético y metabolismo de la glucosa, modificaciones del metabolismo del colesterol y disfunción de la proteína O-GlcNAcificación. Dado que la insulina evita la reducción de la fosforilación oxidativa mitocondrial y cualquier incremento del estrés oxidativo que protege de la toxicidad de la proteína A β , nosotros podemos indicar que la Diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de la EA. En efecto la Diabetes induce alteraciones en la defensa antioxidante mitocondrial facilitando la susceptibilidad cerebral a la toxicidad A β .

Modificaciones del metabolismo energético y de la glucosa, manifestadas como reducida utilización cerebral de glucosa y oxígeno están presentes en individuos diabéticos o no con EA, indicando otro nexo entre estas dos entidades nosológicas. Con la tecnología PET (tomografía por emisión con positrones) se ha encontrado una depresión del metabolismo de la glucosa en la corteza temporo-parietal, cingulada posterior y áreas frontales de los pacientes EA. La administración de glucosa a estos pacientes mejora las alteraciones de la memoria, aunque este efecto parezca que es más debido a la insulina que a la hexosa. En este punto conviene recordar que la disfunción en el metabolismo de la glucosa aumenta el riesgo de alteraciones cognitivas en el anciano.

El hipometabolismo cerebral de glucosa puede ser debido a modificaciones en el transporte de glucosa (35), alteraciones del metabolismo de la glucosa y del metabolismo de la tiamina. La alteración del metabolismo cerebral de glucosa es un hallazgo fisiopatológico, que puede preceder modificaciones incluso por décadas. Se ha propuesto que el alterado metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, podría promover la acumulación de la proteína A β y la hiperfosforilación de tau, así como otros factores patogénicos que podrían contribuir a la patológica disfunción del cerebro en la EA. Estas cascadas fisiopatológicas incluyen factores inflamatorios, disfunción mitocondrial, estrés, productos finales de la glicación avanzada (AGEs), apoptosis, excitotoxicidad y la hiperactivación de proteínas cinasas.

También los cambios en el metabolismo de colesterol facilitan las interacciones entre EA y T2DM. Así la acumulación de colesterol altera las funciones de la célula β y la secreción de insulina, así como la biosín-

tesis de colesterol inducida por insulina y el control de sus niveles circulantes. Por otra parte, las altas concentraciones de colesterol circulante aumenta el riesgo de EA, porque ello modula la síntesis de A β , inhibe el aclaramiento de A β y potencia la interacción de A β con las membranas neuronales. Además la A β se une al colesterol para catalizar la formación de oxisteroles, productos con propiedades altamente neurotóxicas, los cuales alteran la ruta de señalización de la insulina mediante la inhibición de la fosforilación de la ruta ERK/Akt.

Se ha descrito que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia activan la O-GlcN acilación de proteínas incluídas en la ruta de señalización de la insulina, facilitando la resistencia a la acción de esta hormona. Estudios con trozos de corteza frontal procedentes de autopsias han mostrado, que el contenido proteico y la actividad de la ruta de señalización de la insulina PI3K/Akt están disminuídos en pacientes T2DM y AD, y aún más en aquéllos con ambas patologías. La reducida actividad de la ruta de señalización insulina/PI3K/Akt da lugar a la hiperactivación de GSK-3 β calpaina-1 y disminución de la O-GlcN, lo cual promueve hiperfosforilación de tau y neurodegeneración. Estos datos sugieren que la alteración citada puede ser otro mecanismo por el cual la predisposición para EA está aumentada por la diabetes mellitus.

Otras situaciones como la formación de las placas de amiloide, alteran el metabolismo A β y la hiperfosforilación de tau, que son favorecidas por las interacciones entre AD y diabetes. A β son componentes de los depósitos de amiloide en el cerebro de EA mientras que la proteína depositada en los islotes de Langerhans es el polipéptido amiloide IAPP. Ambas proteínas son capaces de formar agregados de amiloide, con la proteína A β tóxica para las neuronas y la IAPP tóxica para las células de los islotes pancreáticos. Estas dos proteínas tienen una alta similitud en la secuencia donde la ruta de la proteína chaperona previene IAPP y la agregación A β puede ser común y actuar sobre ambas. Se ha sugerido que la disminuída capacidad de esta chaperona compartida es responsable para el desarrollo de EA y T2DM. Esto significa que la amilínogénesis de los islotes pancreáticos está aumentada en los pacientes con AD y que la densidad de las placas de neurita y su difusión están positivamente relacionadas con la duración de la diabetes.

Los ovillos neurofibrilares están compuestos fundamentalmente por moléculas de la proteína tau hiperfosforiladas (36), las cuales pueden ser degradadas por varias proteasas como las caspasas y calpaínas. Además de EA hay varias enfermedades cerebrales como las de Parkinson,

Huntington, depresión y esquizofrenia en las que las alteraciones de la insulina juegan un papel patogénico.

Nosotros proponemos que la resistencia central a la insulina puede ser un punto de encuentro entre EA y T2DM y la lenta progresión patológica de ambas entidades patológicas facilitaría el deterioro de las neuronas, especialmente en el hipocampo y la corteza cerebral. Más estudios son necesarios para aceptar o refutar esta hipótesis, así como que la posibilidad que EA pueda ser causada a través de un lento deterioro producida por determinadas bacterias o virus. Recientemente se ha propuesto que las infecciones por hongos pueden representar un factor de riesgo o posiblemente la causa de EA (37).

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (HD) es un desorden genético neurodegenerativo, caracterizado por agregados anormales de poliglutamina conocidos como huntingtina, que progresivamente produce disfunción neuronal y pérdidas particularmente en el estriado y corteza. Las manifestaciones clínicas de HD incluyen movimientos desordenados, declive cognitivo y problemas psiquiátricos (38). Además esta enfermedad está asociada con alteraciones del metabolismo de insulina y diabetes mellitus. La secreción de insulina por las células β que expresan mutantes de huntingtina están afectadas dependiendo de la longitud de los agregados de poliglutamina. También se sabe que la aguda exarcebación de la corea de HD ocurre en los pacientes diabéticos y mejora con el tratamiento con insulina. Esta enfermedad tiene un componente neuroinflamatorio que juega un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad. En este sentido existen evidencias que muestran a drogas antiinflamatorias e insulino-sensibilizantes como los inhibidores de la ciclooxigenasa y de las tiazolidinonas (ligandos de PPAR γ) que tienen efectos protectores en modelos experimentales de HD y también en estudios clínicos (39,40).

La incidencia de diabetes mellitus es más grande en pacientes con HD, los cuales tienen una tolerancia anormal a la glucosa, que puede ser debida a una reducida masa de células β y de su contenido de insulina, disminuida replicación de células β y alterada exocitosis (41). Las interacciones entre la mutante huntingtina y las β -tubulinas en las células β se cree que alteran el proceso exocitótico. Además de en cerebro, el gen

de la huntingtina se expresa en otros tejidos como el pancreático y como consecuencia de ello las repeticiones CAG que son responsables de la HD pueden también afectar a las células pancreáticas y disminuir la secreción de insulina y glucagón. El tratamiento de la diabetes en ratones transgénicos modelo de HD, ha revelado que los ratones (42) responden a la glibenclamida, que induce la exocitosis de insulina, pero no a la rosiglitazona, que induce la sensibilización a la insulina (Tabla 3).

Ha sido descrito que la insulina tiene un papel central en la regulación de los genes implicados en la patología de HD y por ello la desregulación de la insulina afecta la neuropatología de HD. Uno de los principales elementos en la ruta de señalización de la insulina es la proteína cinasa conocida como Akt, cuya actividad está alterada en HD. La activación de Akt en la cascada de la señalización de la insulina inhibe la inducción de la muerte celular en los cultivos primarios de neuronas de células del estriado. Se ha demostrado en cerebros post-mortem de HD, que Akt es degradada por la caspasa-3 y esto abole el efecto superviviente de Akt.

- La enfermedad de Huntington (HD) es un desorden genético neurodegenerativo, caracterizado por la existencia de agregados anormales de poliglutamina en la Huntingtina, que producen una disfunción neuronal progresiva en el estriado y en la corteza.
- HD está asociada con modificaciones del metabolismo de la insulina y la diabetes mellitus.
- Drogas con acciones anti-inflamatorias o insulino sensibilizantes (ligandos PPAR γ) tienen efectos protectores en modelos animales y en estudios clínicos.
- Los pacientes con HD tienen intolerancia a la glucosa y secreción de insulina alterada.
- La insulina juega un papel central en la regulación de los genes implicados en la patología de HD.
- Akt, uno de los componentes principales de la ruta de señalización de la insulina tiene una actividad alterada en HD.
- Un ciclo vicioso entre la patología de HD y alteraciones de la insulina se establecen cuando se exagera la progresión de la enfermedad.

Tabla 3. La enfermedad de Huntington causa disfunción de las actividades de la insulina.

Otro mecanismo por el cual la insulina afecta la patogénesis de HD es la capacidad de la señalización de esta hormona para promover el aclaramiento de los agregados proteicos de la hungtintina anormal. Aunque las células tienen cierta capacidad para aclarar los agregados proteicos, la continua producción de la proteína mutante, como ocurre en HD, paraliza este proceso. La activación de IRS-2, que media las cascadas de señalización de insulina e IGF-1, aumenta la macroautofagia mediado del aclaramiento de las proteínas acumuladas (43). En otras palabras se puede concluir que un ciclo vicioso entre la patogénesis de HD y las alteraciones de la insulina se puede desarrollar, lo cual puede exacerbar la progresión de la enfermedad.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (PD) es un desorden neurodegenerativo causado por un progresivo deterioro de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra del cerebro medio (44). Varias evidencias moleculares y epidemiológicas muestran que la insulina y las alteraciones de ellas como la diabetes mellitus están relacionadas con la PD. La moderada a alta densidad de receptores de insulina en el ventral tegmentum y sustancia nigra de neuronas dopaminérgicas es una fuerte evidencia de que las neuronas del cerebro medio pueden ser influenciadas por la acción de la insulina. Además se ha encontrado que la inmunoreactividad y el ARNm de los receptores de insulina de las neuronas de la sustancia nigra están disminuídos en los cerebros de PD y que una disfunción del sistema insulina/receptor de insulina puede preceder a la muerte de las neuronas dopaminérgicas (45). En estudios realizados en animales se ha encontrado que la hiperglucemia crónica disminuye la transmisión estriatal dopaminérgica y aumenta la sensibilidad postsináptica de los receptores de dopamina. Los animales diabéticos son también resistentes a los efectos locomotores y conductuales al agonista de la dopamina o anfetamina. Parece ser que hay una doble correlación entre la disregulación de la insulina y PD, en la cual cada una de las dos partes puede afectar a la otra (Figura 2).

Más de la mitad de los pacientes con PD tienen una intolerancia a la glucosa. Por otra parte la Diabetes Mellitus está asociada con signos parkinsonianos más severos, especialmente reflejos posturales con alteraciones de la marcha y factor riesgo vasculares como el índice de masa

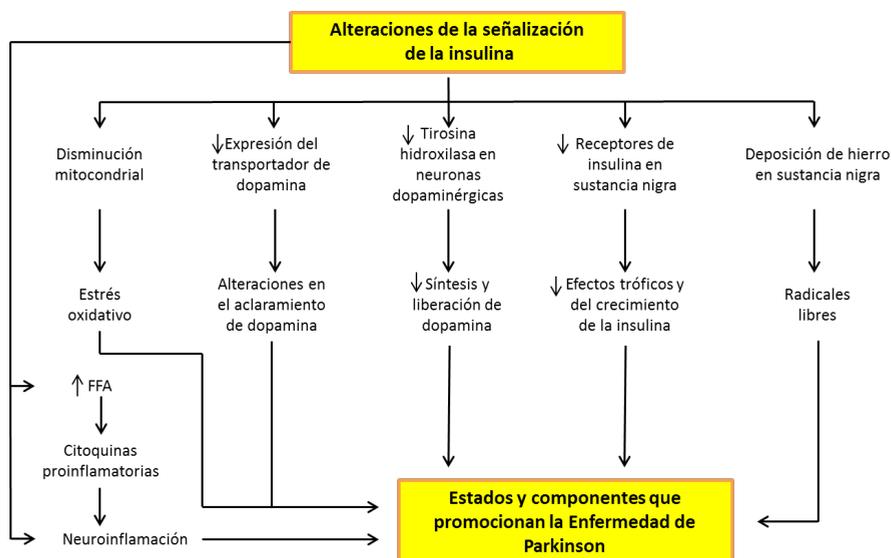


Figura 2. Relaciones entre las alteraciones de la señalización de la insulina y la enfermedad de Parkinson.

corporal y el fracaso congestivo del corazón. Otros estudios indican que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo para desarrollar PD. De acuerdo con diferentes estudios con muestras post-mortem, con modelos de animales y células en cultivo, los procesos neuroinflamatorios marcados con la activación de la microglía, astrogliosis e infiltración de linfocitos, están implicados en la pérdida de neuronas en PD (46). Considerando el papel de la neuroinflamación en la resistencia a la insulina y la implicación de los elementos presentes en la transducción de señales de esta hormona, para mediar en los procesos inflamatorios, se puede deducir que la neuroinflamación puede proporcionar una relación entre disfunción de la insulina y PD. En este punto se ha comprobado que las tiazolidinonas como la pioglitazona pueden reducir la neuroinflamación a través de los efectos agonistas de PPAR- γ y de esta forma preservan las neuronas dopaminérgicas en la PD. Además de los efectos antiinflamatorios, el papel protector de la pioglitazona puede ser realizado parcialmente via la sensibilización por insulina del CNS (47).

La investigación de las alteraciones de la insulina sobre la transmisión dopaminérgica en el cerebro medio ha mostrado que la disfunción de insulina se correlaciona con el desarrollo de PD. De hecho la síntesis de dopamina en los sinaptosomas del estriado de ratas diabéticas es sig-

nificativamente menor que en los controles (48), a la vez que tienen una baja actividad neuronal dopaminérgica y una hipersensibilidad del receptor de dopamina en el sistema mesolímbico. Asimismo la resistencia a la insulina disminuye la liberación y aclaramiento de dopamina por las neuronas dopaminérgicas. La insulina tiene efectos reguladores sobre la expresión y actividad de la tirosina hidroxilasa. Esta es una enzima limitante en la síntesis de dopamina y es responsable de la conversión de la L-tirosina a L-DOPA. La actividad de la tirosina hidroxilasa y las concentraciones de dopamina están reducidas en los cerebros de PD, así como la expresión del ARN mensajero de la tirosina hidroxilasa en las neuronas dopaminérgicas de las ratas diabéticas.

La insulina tiene diferentes efectos neuromoduladores en el cerebro, como en la recaptación de las catecolaminas, la disminución de la actividad y expresión del transportador de la noradrenalina en el locus cerúleo de la rata y aumenta la expresión del transportador de la dopamina y promueve el aclaramiento de la dopamina a partir de la sinapsis del tegmentum ventral y la sustancia nigra.

DEPRESIÓN

Hay fuertes evidencias que muestran la asociación de la diabetes mellitus con la depresión y ansiedad (49). Sin embargo las razones que expliquen la naturaleza de esa relación permanecen sin ser aclaradas. Por una parte se piensa que la depresión es una consecuencia de la diabetes mellitus y por otra parte se considera como un factor de riesgo para la aparición de la T2DM. En numerosos estudios se ha establecido una importante relación entre las alteraciones depresivas y las correspondientes al metabolismo de la insulina, tanto en hombres como en mujeres, sugiriéndose que la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por la depresión puede últimamente facilitar la aparición de la T2DM. Evidencias epidemiológicas obtenidas en poblaciones de China y Finlandia también indican una asociación significativa entre la resistencia a la acción de la insulina y síntomas depresivos severos (50). Esto es porque la prevalencia de la depresión en los pacientes con T2DM se ha estimado que es tres veces más grande que en la población general. También los niños y adolescentes con Diabetes tienen una prevalencia de 2 a tres veces de depresión cuando comparados con los no diabéticos (51). Por otra parte las alteraciones del estado de ánimo durante el período del postparto están

relacionados con el brusco descenso de la insulina circulante después del parto (52). Los trastornos psicológicos como la depresión afectan negativamente el control glucémico, y estos desórdenes son también un factor de mayor riesgo para el desarrollo de diabetes.

Por otra parte la insulina afecta la neurotransmisión de serotonina. Esta actúa como neurotransmisor y neuromodulador dentro del CNS y es sintetizada por las neuronas serotoninérgicas, localizadas principalmente en el núcleo del rafe, inerva múltiples áreas corticales y juega un importante papel sobre conducta y estados de ánimo. Las alteraciones de su señalización están implicadas en desórdenes psiquiátricos como la depresión, y las drogas que afectan la concentración sináptica de serotonina, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, son utilizados ampliamente en el tratamiento de la ansiedad y la depresión (Figura 3).

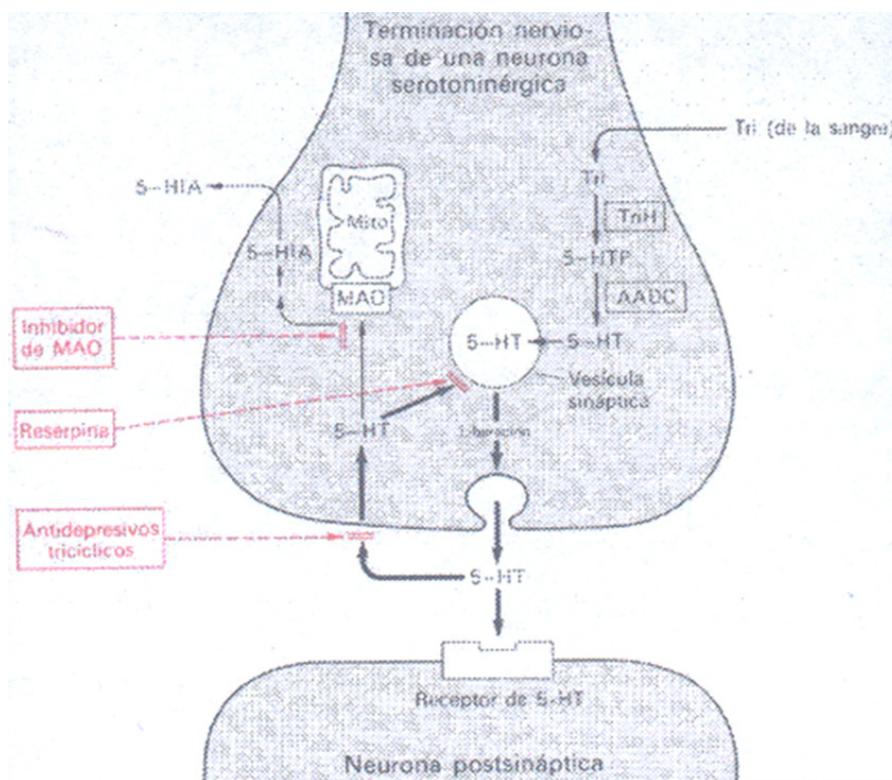


Figura 3. Esquema de una sinapsis serotoninérgica.

Las alteraciones del metabolismo de la insulina afectan al metabolismo cerebral de las monoaminas (53) como, serotonina, dopamina y noradrenalina en modelos animales de Diabetes Mellitus, así como en humanos diabéticos. También se conoce que en ratas diabéticas, las concentraciones de serotonina disminuyen en hipotálamo y tallo cerebral, pero sin cambios en el cuerpo estriado, posiblemente debido a la reducción del contenido de triptófano y como consecuencia de ello en la formación de serotonina. Además en estos modelos experimentales, la diabetes pueden disminuir la formación de serotonina, pero también puede cambiar la expresión y función de los receptores serotoninérgicos en el cerebro (54). Así en la corteza cerebral de las ratas diabéticas aumenta la densidad del receptor de serotonina $5HT_{2a}$ pero no del correspondiente al $5HT_{1a}$, a la vez que ambos receptores muestran una sensibilidad reducida en respuesta a sus correspondientes agonistas, mientras que el tratamiento con insulina restaura los valores presentes en los controles.

Además la depresión está asociada con los procesos neuroinflamatorios y la neurodegeneración (55). Los niveles de las citocinas proinflamatorias están aumentadas en plasma sanguíneo, líquido cefalorraquídeo y muestras de cerebro postmortem de pacientes con depresiones severas; curiosamente el tratamiento con antidepresivos normaliza los elevados niveles de citocinas (56). Por otra parte la administración de citocinas como la $IL-1\beta$ induce conductas con ansiedad y depresión y el tratamiento con anti-inflamatorios produce efectos antidepresivos (57). Uno de los mecanismos descritos como base de los desórdenes depresivos inducidos por la inflamación es la alterada neurotransmisión monoaminérgica dentro del cerebro. De esta forma la administración central de $IL-1\beta$ aumenta la producción de dopamina, noradrenalina y serotonina, lo cual también ocurre en los cerebros diabéticos. También sabemos que la disfunción de la insulina juega un papel crítico en los procesos neuroinflamatorios. Por tanto la neuroinflamación puede servir como fenómeno común que conecta los desórdenes neurodegenerativos y neuropsiquiátricos a la disfunciones de la insulina. Tomando en consideración todo lo anteriormente citado, es posible que los cambios inducidos en diabéticos sobre la neurotransmisión serotoninérgica y disponibilidad neurotransmisora puedan jugar un papel sobre el desarrollo de diferentes estados de ánimo y conducta como la depresión, la cual se puede manifestar en los pacientes diabéticos.

ESQUIZOFRENIA

Es un desorden neuropsiquiátrico que se manifiesta en personas jóvenes y se caracteriza por síntomas psicóticos, tales como alucinaciones, delirios de grandezas, pérdida de motivación, rechazo social y embotamiento emocional. Asimismo estos pacientes tienen alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica dentro del cerebro, aunque los mecanismos a través de los cuales esto ocurre son desconocidos. Procesos inflamatorios progresivos y neurodegeneración han sido sugeridos como causantes de la esquizofrenia, así como se ha especulado que la inflamación juega un papel importante en la fisiopatología de esta entidad nosológica (58). Por otra parte se conoce que alteraciones en la secreción y sensibilidad a la insulina (59) ocurre en los pacientes esquizofrénicos (Tabla 4). En estos pacientes las concentraciones de insulina circulante están elevadas como consecuencia de su resistencia a esta hormona, aparte de que son más susceptibles a padecer de T2DM y tienen una alterada tolerancia (60) a la sobrecarga oral de glucosa. También los

- RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA
- GLUCOREGULACIÓN ALTERADA
- ANORMALIDADES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS
- DISMINUCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES ASOCIADOS CON EL METABOLISMO ENERGÉTICO
- LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES A TRAVÉS DEL RECEPTOR DE LA INSULINA ESTÁ DISMINUIDA EN LA CORTEZA PREFRONTAL DORSOLATERAL
- EL DÉFICIT DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA RESULTA EN UNA REDUCIDA AUTOFOSFORILACIÓN DEL RECEPTOR DE INSULINA Y Akt Y UNA ACTIVIDAD ELEVADA DE GSK-3
- LA INSULINA TIENE EFECTOS MODULADORES SOBRE NEUROTRANSMISORES Y SUS RECEPTORES, COMO POR EJEMPLO SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA

Tabla 4. Alteraciones de las acciones de la insulina en pacientes esquizofrénicos.

esquizofrénicos con masa de índice corporal y peso normales tienen una tolerancia anormal a la glucosa.

Estos pacientes presentan anomalías del metabolismo de los lípidos (61) y del metabolismo energético, de hecho la expresión de los genes asociados con este último está disminuída en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos. En otro orden de cosas ha sido descrito que las señales transducidas a partir del receptor de insulina, localizado en corteza prefrontal dorsolateral de enfermos esquizofrénicos, están disminuidas y con ella la autofosforilación del receptor de (62). Adicionalmente la administración de clozapina, uno de los antipsicóticos usados en el tratamiento de la esquizofrenia, a modelos de animales de resistencia a la insulina disminuye las deficiencias de la señalización del receptor de insulina (62).

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido subvencionado por una ayuda a la investigación de la Fundación Científica de la Mutua Madrileña, así como por el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) del Instituto de Salud Carlos III y por el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

BIBLIOGRAFÍA

1. Havrankova J. Fau - Schmechel D., Schmechel D. Fau - Roth J., Roth J. Fau - Brownstein M., Brownstein M. Identification of insulin in rat brain. *PNAS*.(1978) 75(11):5737-41.
2. Blazquez E., Velazquez E., Hurtado-Carneiro V., Ruiz-Albusac J.M. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology*. (2014) 5: 1664-2392.
3. Blazquez E., Velazquez E., Hurtado-Carneiro V., Ruiz-Albusac J.M. Presencia y acción de la insulina en cerebro. Implicaciones en estados de resistencia central a la insulina, Diabetes tipo 2 y enfermedad de Alzheimer. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*. (2013) 2: 631-659.
4. Devaskar S.U., Singh B.S., Carnaghi L.R., Rajakumar P.A., Giddings S.J. Insulin II gene expression in rat central nervous system. *Regul Pept*. (1993) 20;48(1-2):55-63.
5. Devaskar S.U., Giddings S.J., Rajakumar P.A., Carnaghi L.R., Menon R.K., Zahm D.S. Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells. *J. Biol Chem*. (1994) 269(11):8445-54.

6. Moller D.E., Yokota A., Caro J.F., Flier J.S. Tissue-specific expression of two alternatively spliced insulin receptor mRNAs in man. *Mol Endocrinol.* (1989) 3(8):1263-9.
7. White M.F. Insulin signaling in health and disease. *Science.* (2003) 302 (5651):1710-1.
8. Myers M.G., Jr, Sun X.J., White M.F. The IRS-1 signaling system. *Trends Biochem Sci.* (1994) 19(7):289-93.
9. Jewell J.L., Guan K.L. Nutrient signaling to mTOR and cell growth. *Trends Biochem Sci.* (2013) 38(5):233-42.
10. Marty N., Dallaporta M., Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda).* (2007) 22:241-51.
11. Alvarez E., Roncero I., Chowen J.A., Thorens B., Blazquez E. Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor gene in rat brain. *J. Neurochem.* (1996) 66(3):920-7.
12. Navarro M., Rodriguez de Fonseca F. Fau - Alvarez E., Alvarez E. Fau - Chowen J.A., Chowen Ja Fau - Zueco J.A., Zueco Ja Fau - Gomez R., Gomez R. Fau - Eng J., *et al.*, Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. 1996 67(5):1982-91.
13. Roncero I., Alvarez E., Vazquez P., Blazquez E. Functional glucokinase isoforms are expressed in rat brain. *J. Neurochem.* (2000) 74(5):1848-57.
14. Obici S., Feng Z., Karkanas G., Baskin D.G., Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci.* (2002) 5(6):566-72.
15. Bernard C. *Leçons de Physiologie Expérimentale Appliquée à la Médecine.* Paris: Ballière. (1855).
16. Burgos-Ramos E., Gonzalez-Rodriguez A., Canelles S., Baquedano E., Frago L.M., Revuelta-Cervantes J., *et al.*, Differential insulin receptor substrate-1 (IRS1)-related modulation of neuropeptide Y and proopiomelanocortin expression in nondiabetic and diabetic IRS2^{-/-} mice. *Endocrinology.* (2012) 153(3):1129-40.
17. Arias P., Rodriguez M. Fau - Szwarcfarb B., Szwarcfarb B. Fau - Sinay I.R., Sinay Ir Fau - Moguilevsky J.A., Moguilevsky J.A. Effect of insulin on LHRH release by perfused hypothalamic fragments. (1992) 56(3):415-8.
18. Miller D.W., Blache D., Martin G.B. The role of intracerebral insulin in the effect of nutrition on gonadotrophin secretion in mature male sheep. *J. Endocrinol.* 1995 Nov;147(2):321-9.
19. Roger L.J., Fellows R.E. Stimulation of ornithine decarboxylase activity by insulin in developing rat brain. *Endocrinology* (1980) 106(2):619-25.
20. Leopold P. Neuronal differentiation: TOR and insulin receptor pathways set the tempo. *Cell* (2004) 119(1):4-5.
21. Ryu B.R., Ko H.W., Jou I, Noh J.S., Gwag B.J. Phosphatidylinositol3-kinase-mediated regulation of neuronal apoptosis and necrosis by insulin and IGF-I. *J. Neurobiol* (1999) 39(4):536-46.
22. Rensink A.A., Otte-Holler I, deBoer R., Bosch R.R., tenDonkelaar H.J., de Waal R.M., *et al.*, Insulin inhibits amyloid beta-induced cell death in cultured human brain pericytes. *Neurobiol Aging* (2004) 25(1):93-103.

23. Plum L., Schubert M., Bruning J.C. The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab* (2005) 16(2):59-65.
24. Park C.R., Seeley R.J., Craft S., Woods S.C. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoid task. *PhysiolBehav* (2000) 68(4):509-14.
25. Zhao W., Chen H., Xu H., Moore E., Meiri N., Quon M.J., *et al.*, Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J. Biol Chem* (1999) 274(49):34893-902.
26. Ramsey M.M., Adams M.M., Ariwodola O.J., Sonntag W.E., Weiner J.L. Functional characterization of des-IGF-1 action at excitatory synapses in the CA1 region of rat hippocampus. *J. Neurophysiol* (2005) 94(1):247-54.
27. LeGrevès M., Zhou Q., Berg M., LeGrevès P., Fhølenhag K., Meyerson B., *et al.*, Growth hormone replacement in hypophysectomized rats affects spatial performance and hippocampal levels of NMDA receptor subunit and PSD-95 gene transcript levels. *ExpBrainRes* (2006) 173(2):267-73.
28. Citron M. Alzheimer's disease: treatments in discovery and development. *Nat Neurosci* (2002) 5(Suppl):1055-7.
29. Correia S.C., Santos R.X., Carvalho C., Cardoso S., Candeias E., Santos M.S., *et al.*, Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. *BrainRes* (2012) 1441:64-78.
30. Efendic S., Luft R., Wajngot A. Aspects of the pathogenesis of type 2 diabetes. *EndocrRev* (1984) 5(3):395-410. doi:10.1210/edrv-5-3-395.
31. Chen Z., Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol* (2013) 108:21-43.
32. Tolppanen A.M., Lavikainen P., Solomon A., Kivipelto M., Uusitupa M., Soininen H., *et al.*, History of medically treated diabetes and risk of Alzheimer disease in a nation wide case control study. *DiabetesCare* (2013) 36(7):2015-9.
33. Kim B., Backus C., Oh S., Hayes J.M., Feldman E.L. Increased tau phosphorylation and cleavage in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinology* (2009) 150(12): 5294-301.
34. Serbedzija P., Ishii D.N. Insulin and insulin-like growth factor prevent brain atrophy and cognitive impairment in diabetic rats. *IndianJEndocrinolMetab* (2012) 16 (Suppl3):S601-10.
35. Liu F., Shi J., Tanimukai H., Gu J., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., *et al.*, Reduced O-GlcNAcylation links lower brain glucose metabolism and tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain* (2009) 132(Pt7):1820-32.
36. Johnson G.V. Tau phosphorylation and proteolysis: insights and perspectives. *J. Alzheimers Dis* (2006) 9(3 Suppl):243-50.
37. Alonso R., Pisa D., Marina A.I., Morato E., Rabano A., Carrasco L. Fungal infection in patients with Alzheimer's disease. *JAlzheimersDis* (2014) 41(1):301-11.
38. Colin E., Regulier E., Perrin V., Durr A., Brice A., Aebischer P., Deglon N., Humbert S., Saudou F. Akt is altered in an animal model of Huntington's disease and in patients. *Eur J. Neurosci* (2005) 21(6):1478-1488.

39. Napolitano M., Costa L., Palermo R., Giovenco A., Vacca A., Gulino A. Protective effect of pioglitazone, a PPAR γ ligand, in a 3 nitropropionic acid model of Huntington's disease. *Brain Res Bull* (2011) 85(3-4):231-237.
40. Kalonia H., Kumar A. Suppressing inflammatory cascade by cyclo-oxygenase inhibitors attenuates quinolinic acid induced Huntington's disease-like alterations in rats. *Life Sci* (2011) 88(17-18):784-791.
41. Bjorkqvist M., Fex M., Renstrom E., Wierup N., Petersen A., Gil J., Bacos K., Popovic N., Li J.Y., Sundler F., Brundin P., Mulder H. The R6/2 transgenic mouse model of Huntington's disease develops diabetes due to deficient beta-cell mass and exocytosis. *Hum Mol Genet* (2005) 14(5):565-574.
42. Hunt M.J., Morton A.J. Atypical diabetes associated with inclusion formation in the R6/2 mouse model of Huntington's disease is not improved by treatment with hypoglycaemic agents. *Exp Brain Res Experimentelle Hirnforschung Experimentation Cerebrale* (2005) 166(2):220-229.
43. Yamamoto A., Cremona M.L., Rothman J.E. Autophagy-mediated clearance of huntingtin aggregates triggered by the insulin-signaling pathway. *J Cell Biol* (2006) 172(5):719-731.
44. Dehay B., Bezard E. New animal models of Parkinson's disease. *Mov Disord* (2011) 26(7):1198-1205.
45. Moroo I., Yamada T., Makino H., Tooyama I., McGeer P.L., McGeer E.G., Hirayama K. Loss of insulin receptor immunoreactivity from the substantia nigra pars compacta neurons in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* (1994) 87(4):343-348.
46. Gao H.M., Kotzbauer P.T., Uryu K., Leight S., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Neuroinflammation and oxidation/nitration of alphasynuclein linked to dopaminergic neurodegeneration. *J Neurosci* (2008) 28(30):7687-7698.
47. Swanson C.R., Joers V., Bondarenko V., Brunner K., Simmons H.A., Ziegler T.E., Kemnitz J.W., Johnson J.A., Emborg M.E. The PPAR-gamma agonist pioglitazone modulates inflammation and induces neuroprotection in parkinsonian monkeys. *JNeuroinflammation* (2011) 8:91.
48. Saller C.F. Dopaminergic activity is reduced in diabetic rats. *Neurosci Lett* (1984) 49(3):301-306.
49. Reichel A., Schwarz J., Schulze J., Licinio J., Wong M.L., Bornstein S.R. Depression and anxiety symptoms in diabetic patients on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Mol Psychiatry* (2005) 10(11):975-976.
50. Grey M., Whittemore R., Tamborlane W. Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J. Psychosom Res* (2002) 53(4):907-911.
51. Timonen M., Rajala U., Jokelainen J., Keinanen-Kiukaanniemi S., Meyer-Rochow V.B., Rasanen P. Depressive symptoms and insulin resistance in young adult males: results from the Northern Finland 1966 birth cohort. *Mol Psychiatry* (2006) 11(10):929-933.
52. Chen T.H., Lan T.H., Yang C.Y., Juang K.D. Postpartum mood disorders may be related to a decreased insulin level after delivery. *Med Hypotheses* (2006) 66(4):820-823.
53. Broderick P.A., Jacoby J.H. Central monoamine dysfunction in diabetes: psychotherapeutic implications: electroanalysis by voltammetry. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* (1989) 39(3):211-225.

54. Sumiyoshi T., Ichikawa J., Meltzer H.Y. The effect of streptozotocin-induced diabetes on dopamine₂, serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* (1997) 16(3):183-190.
55. Dunn A.J., Swiergiel A.H., de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* (2005) 29(4-5):891-909.
56. Raedler T.J. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr Opin psychiatry* (2011) 24(6):519-525.
57. Song C., Manku M.S., Horrobin D.F. Long-chain polyunsaturated fatty acids modulate interleukin-1beta-induced changes in behavior, monoaminergic neurotransmitters, and brain inflammation in rats. *J. Nutr* (2008) 138(5):954-963.
58. Yin D.M., Chen Y.J., Sathyamurthy A., Xiong W.C., Mei L. Synaptic dysfunction in schizophrenia. *Adv Exp Med Biol* (2012) 970:493-516.
59. Cohn T.A., Remington G., Zipursky R.B., Azad A., Connolly P., Wolever T.M. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: a preliminary report. *Can J Psychiatry* (2006) 51(6):382-386.
60. Spelman L.M., Walsh P.I., Sharifi N., Collins P., Thakore J.H. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabet Med* (2007) 24(5):481-485.
61. Dasgupta A., Singh O.P., Rout J.K., Saha T., Mandal S. Insulin resistance and metabolic profile in antipsychotic naive schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2010) 34(7):1202-1207.
62. Zhao Z., Ksiezak-Reding H., Riggio S., Haroutunian V., Pasinetti G.M. Insulin receptor deficits in schizophrenia and in cellular and animal models of insulin receptor dysfunction. *Schizophr Res* (2006) 84(1):1-14.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso Fernández

Felicitación al Prof. Enrique Blázquez por la conjunción entre la actividad de investigación realizada y una exposición tan didáctica y certera.

Quisiera ante todo hacerle una pregunta en relación con la conexión entre la diabetes y la depresión.

Que existe una correspondencia íntima entre la diabetes y la depresión se conoce desde el siglo XVII gracias en parte a los trabajos de Thomas Willis, y desde entonces se han ampliado más los conocimientos de conexión causal entre la diabetes y la depresión, extendiéndose no solo a factores comunes, genéticos o ambientales, sino a una interacción causal directa en la cual no solo la diabetes puede complicarse con un trastorno depresivo, sino que también la depresión puede conducir a cuadros diabéticos o diabetoides.

Mi pregunta se refiere a que se han puesto de relieve en la Diabetes tipo 1 ciertos datos depresógenos importantes como la reducción en espesor de la corteza prefrontal y la acumulación de glutamato. Y quisiera saber si tanto la hipoactividad prefrontal como la hiperactividad tóxica del sistema glutamatérgico son factores consustanciales a la Diabetes tipo 1, o como cada vez tiende más a pensarse que se debe a la acción de la insulina exógena, bien directamente o bien por las variaciones inducidas en la tasa de glucemia.

En este último caso nos encontraríamos ante un factor iatrógeno que podría moderarse mediante una regulación más afinada de la administración de insulina.

Cada vez se estrechan más las relaciones entre ambos cuadros clínicos y uno de ellos se convierte en la función desempeñada por el hipotálamo, que es a la vez el sector cerebral más sensible a la acción de la insulina, la puerta de entrada de la depresión en la implicaciones de alteraciones cerebrales.

Finalmente, además de las consideraciones sobre el plan de vida alimentario y físico y la corrección del sobrepeso, en la perspectiva clínica se viene atendiendo a corregir el estrés oxidativo con la administración de vitamina E, y también sobre este punto me interesaría conocer el criterio que puede sostenerse desde la investigación.

Prof. Rubia Vila

Muchas gracias al Prof. Blázquez por su bonita conferencia y por los interesantes datos que ha presentado, que me han sugerido la siguiente pregunta:

A la vista de estos datos, ¿no tendríamos que esperar en los enfermos con trastornos del metabolismo de la insulina una mayor incidencia de enfermedades mentales?

Muchas gracias de nuevo.

Prof. M. Escudero

Gracias Sr. Presidente.

Había pedido la palabra, pero lo que tengo que decir ya lo han contemplado el Prof. Alonso y el Prof. Serrano Ríos, que se han adelantado en parte a la pregunta que yo iba a hacer.

La pregunta es muy sencilla; ¿la insulina endógena es igual en los efectores cerebrales que la insulina exógena que nos administramos los diabéticos tipo II insulino dependientes?

Ya he oído decir al Prof. Serrano Ríos más de una vez que la diabetes tipo II no es una enfermedad, si no un proceso evolutivo de la edad del ser humano, pero unos son diabéticos tipo II y otros de la misma edad y circunstancias no lo son y aunque lo fueran no eran o no son insulino dependientes y esos otros lo son.

Por eso pregunto si ambas insulinas, la endógena secretada por el páncreas o la exógena sintéticas en sus distintas variedades, tienen el mismo efecto en los moduladores de sus efectores cerebrales.

Muy rápidamente, como nos ha pedido el presidente, mi felicitación al Prof. Blázquez.

V SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 23 DE FEBRERO DE 2016

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

MARAÑÓN: MÉDICO HUMANISTA
MARAÑÓN: PHYSICIAN AND HUMANIST

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

ANÁLISIS GENÓMICO Y HALLAZGOS
INCIDENTALES: ¿UN PROBLEMA O UN BENEFICIO?

GENOMIC TEST AND INCIDENTAL FINDINGS:
PROBLEM OR BENEFIT?

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA SAGREDO

Académico de Número

MARAÑÓN: MÉDICO HUMANISTA

MARAÑÓN: PHYSICIAN AND HUMANIST

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

Resumen

En el presente estudio se analizan diferentes facetas de la cultura de que hizo gala Marañón, y que le consagran como un verdadero humanista. En primer lugar es indudablemente una persona *ilustrada en las letras*, tanto por su amplio conocimiento de la literatura, como por la importante aportación que ha hecho en ella. En segundo lugar porque utilizó la razón y la investigación para *buscar la verdad*, poniendo en duda los dogmas establecidos hasta entonces. Están como ejemplo sus estudios en endocrinología, pionera en el mundo. Por último porque *fue un filántropo* que se interesó por los problemas de la sociedad y trató de solucionarlos; para ello no solamente ejerció la medicina hospitalaria, sino que intervino muy activamente en la política de su tiempo. Estas *son las tres acepciones que tiene la palabra Humanista en el Diccionario de la Lengua Española*, y como en él se dan las tres, merece con toda justicia ser reconocido como tal.

Abstract

In this study we analyze different facets of the culture that Marañón was involved in, and that consecrate him as a true humanist. In the first place, he is undoubtedly a man of letters, both for his extensive knowledge of literature and for the important contribution he has made in it. Secondly, because he used reason and research to seek the truth, questioning the dogmas established until then. His studies in endocrinology, pioneer in the world, are an excellent example. Finally because he was a philanthropist who was interested in the problems of society and tried to solve them; for he not only practiced hospital medicine, but he also intervened very actively in the politics of his time. These are the three meanings that the word Humanist has in the Dictionary of the Spanish Language, and since all three are given in it, it deserves to be recognized as such.

Cuando catalogamos a alguna persona de *humanista*, nos referimos a que *está ilustrada en letras humanas*, o dicho con otras palabras que es muy culta. Así lo define el Diccionario de la Real Academia (28), pero resulta que además de esa definición hay otras dos acepciones más.

La segunda se refiere al que sigue un movimiento intelectual, filosófico y cultural que apareció en el Renacimiento Italiano, por el que se pretendía que predominasen la razón y la ciencia sobre los mitos y los convencionalismos absurdos, muchas veces relacionados con ideologías religiosas. Sus grandes protagonistas fueron Dante y Petrarca y, cuando esta corriente se extendió por el resto de Europa, aparecieron entre otros, Erasmo de Róterdam y Luis Vives. La medicina es, para mí, el paradigma de este movimiento. Rompió con las ideas clásicas de Hipócrates, Galeno, Averroes y de los demás conceptos medievales, los cuales eran una base inamovible para aquellos médicos, que más bien eran charlatanes y cuentistas, pero eso sí, llenos de buena fe. El estudio de la anatomía humana mediante la disección en el cadáver, y sobre todo aplicando estos conocimientos para tratar las terribles heridas de guerra, cambiaron el concepto de la medicina. En mi criterio Teofastro Bombast von Hohenheim, más conocido como Paracelso, fue un verdadero revulsivo con sus ideas, porque además ejercía la cirugía con unos criterios de verdadero médico. Él se dio cuenta de que no se pueden separar la medicina de la cirugía, como ha venido sucediendo hasta comienzos del siglo XX.

La tercera acepción de humanista se adjudica a aquellas personas que ejercen la filantropía, término griego que significa amar a nuestros semejantes. Es propia de quien se interesa por lo relativo al hombre, intentando ayudarlo. Porque el Humanismo es tener comprensión, y ser sensible a los infortunios ajenos. Y por eso se dice que es humano al que actúa de esta manera.

Yo voy a comentar que, en mi opinión, D. Gregorio fue un verdadero humanista, porque se hizo tributario de las tres acepciones que tiene esa palabra. Comencemos por la primera.

Es archisabido que D. Gregorio ha sido un eminente ilustrado tanto en la medicina como en la cultura general. Que fue un médico excepcional, no hay quien lo dude, y basta con recordar tan solo su «Manual de Diagnóstico Etiológico» (9) para descubrirse ante los increíbles conocimientos profesionales que tenía, y de los que hacía gala en la práctica clínica, con su peculiar arte de curar. López-Ibor Aliño (5) dijo que

«Los enfermos suelen ir a la consulta para que les vea el médico pero a Marañón iban a verle a él»

Y también es archiconocido que ha sido un hombre de extensa cultura. Era amante de la música, del teatro, las artes plásticas y sobre todo de la literatura. Se dice que su enorme vocación literaria fue inducida en su niñez por su padre, el ilustre abogado Manuel Marañón Gómez-Acebo, y los contertulios que acudían a su casa, como Marcelino Menéndez Pelayo, José María Pereda y Benito Pérez Galdos, con los que mantuvo una larga y fecunda amistad. Por cierto que a D. Marcelino, debido a sus tendencias liberales y republicanas, en contra del conservadurismo de los demás, se le consideraba «de la acera de enfrente». Pero a pesar de esas diferencias ideológicas, que en aquellas épocas eran causa de violentas confrontaciones, en las reuniones de D. Manuel Marañón siempre reinó la paz y la amistad entre unos y otros, pese a que libremente exponían sus opiniones (3). Dentro de ese ambiente de cultura y libertad, se forjaron los cimientos de la personalidad de D. Gregorio, que con los años abocaron en el al más puro e íntegro espíritu liberal.

Por esta forma de pensar y entender la convivencia, se le aceptó en las más altas esferas de la Sociedad y de la Política, tanto es así que, como veremos, fue llamado el «Partero de la República». El siempre rechazó ese epíteto, arguyendo que en 1931 fue solo un testigo de la negociación, que Niceto Alcalá Zamora y el Conde de Romanones tuvieron en su propia casa (10).

«Sobre mi intervención en los hechos que he referido se creó una leyenda. Los periódicos extranjeros repitieron que yo había sido *l'accoucheur de la République*. La verdad es que fui solo un testigo presencial del parto.»

Por otra parte despreciaba ese atributo porque sigue diciendo

«Siempre tuve especial antipatía a esta rama de la medicina, y desde entonces no solo a los partos humanos, sino los políticos, por tranquilos que sean, me llenan de terror».

Es muy probable que en ese nulo aprecio hacia mi especialidad, subyazca el hecho de que su madre, Carmen Posadillo Vernacci, muriera tras su séptimo parto, dejándole huérfano con solo tres años. Y también es probable que en la formación de su carácter humanista, comprensivo con el dolor, influyeran otra serie de infortunios familiares que tuvo que

superar. Su hermano gemelo Luis, murió a los tres meses de vida al parecer de un proceso infeccioso, y su hermana menor, Guadalupe, lo hizo a los tres años de un padecimiento similar (7).

A la vez que se forjaba su espíritu liberal, también lo hacía su bagaje cultural al irse relacionando, y entablando amistad, con los más prestigiosos escritores de su época, como Juan Ramón Jiménez, Donoso Cortés, Unamuno, Federico García Lorca, Vicente Alexandre, Ortega y Gasset, Eugenio D'Ors, Américo Castro, Ramón Pérez de Ayala, los Machado, y con muchos más. Yo he intentado buscar la influencia de alguno de ellos en la obra Marañón, pero solo encuentro que él tenía un estilo propio que personalmente me parece de muy alto nivel estético y académico. Pero mi criterio no parece coincidir con el de sus citados amigos, porque según decía el propio D. Gregorio, «ellos me alaban como médico y los médicos como escritor». Se basaba en hechos concretos. Por ejemplo, su admirado Galdós, aquel amigo liberal que trató desde la infancia, le dedicó un ejemplar de su libro «Trafalgar» con estos elogiosos términos:

«A Gregorio Marañón, activa y piadosa lumbrera que esclarece los senos más recónditos de la medicina, el más fanático de sus adoradores»

Yo he leído el Catálogo del Centenario de Marañón publicado por el Ministerio de Cultura en 1.988 (26). Precisamente de ahí he sacado esta dedicatoria, porque casi al final del libro, hay un capítulo dedicado a «Lo que dijeron de Marañón» las personalidades que mucho lo conocieron. Allí se recogen los comentarios que la élite de la época le dedicó en homenajes, conferencias, o como una nota necrológica. Pues bien, después de leer ese apartado doy fe de que D. Gregorio tenía, una vez más razón al no sentirse admirado por sus amigos de la generación del 98 ni de la del 27. Por ejemplo Ramón Menéndez Pidal (25) escribió lo siguiente :

«Vivió siempre esforzándose en hacer el bien en torno suyo, el bien que él, por sus altas dotes, podía hacer de tantas maneras»

Ramón Pérez de Ayala (27) tampoco se queda corto en alabanzas:

«En el curso de mi ya larga vida conocí personas buenísimas. Mejor que él ninguna. He tratado con hombres inteligentísimos. Más inteligente que él, ninguno».

Y así podría seguir leyendo más frases deliciosas, e incluso podría recitar tres versos que le dedicaron Luís Rosales, Juan Ramón Jiménez y, en catalán, José María Sagarra, En todos he encontrado preciosas alabanzas para un médico único y también hermosos recuerdos para un hombre íntegro y de bien. Pero me he quedado con la impresión de que para ellos no había escrito nada.

Sin embargo Marañón, ha pasado a la historia como una pluma fecunda, abarcando tanto a temas científicos como históricos, políticos, biográficos, ensayos filosóficos, y prácticamente a todos los géneros literarios, incluida la poesía. López Vega (8), cifra su obra en un total de 125 libros, 146 discursos, 336 conferencias publicadas y más de 230 prólogos. Surge la pregunta de por que necesitaba escribir tanto, a lo que él mismo nos responde (11):

«Yo no escribo nada por el gusto de escribir tan solo, sino por el deseo de influir en la conducta de los demás y en la mía».

Yo creo que son muchos lo autores que pretender influir en los demás, lo que no deja de ser una forma de ejercer la docencia extrauniversitaria, una forma de enseñar fuera de las aulas para mejorar la conducta de la sociedad, que es uno de los fines más importantes de la Universidad. O que lo ha sido hasta ahora, porque yo veo que la Universidad está perdiendo ese espíritu universal al que debe su nombre, y está siendo sustituido poco a poco por un tecnicismo puro y duro, que no pretender la más mínima mejora de la educación del individuo ni de la sociedad. Se esta cambiando una Universidad renacentista y culta por una Escuela Técnica que solo pretende el perfeccionamiento de un oficio, de un hecho material, pero no el de la persona, el del espíritu que busca la verdad.

Pero volviendo a la importancia que tiene para él influir sobre los demás, dijo al ser investido Doctor Honoris Causa por la Universidad de Lima (12)

«La Universidad no serviría de nada si no dejara huella profunda de ética intelectual y social en los que pasan por sus claustros».

Pasemos ahora a analizar la segunda acepción del Humanismo. La corriente renacentista que quiere buscar la verdad por la razón y por la ciencia. A finales del siglo XVII hubo un nuevo resurgir de esta forma de pensar, creándose en Francia La Ilustración, designándose Ilustrados a

los que se regían por la razón, la ciencia y la cultura. Y a este movimiento se denominó el Neoclasicismo, en recuerdo del Clasicismo renacentista. Veamos lo que Marañón tenía de ilustrado.

D. Carlos Jiménez Díaz (4) lo reconoce así:

«Ha sido Marañón, al lado de un hombre de ciencia, un espíritu del Renacimiento. Inquieto, apasionado, de sentimientos nobles y elevados, ha promovido durante cincuenta años, en la vida española, interés en sus opiniones médicas, artísticas, críticas y literarias; y en todos los campos de su actividad ha sabido abrir horizontes...»

El carácter liberal de D. Gregorio fue en mi criterio el que le llevó a revisar los conocimientos de su época estudiando e investigando sobre la búsqueda de la verdad. Porque eso debió pensar al decir:

«Ser liberal es, precisamente estas dos cosas: primero, estar dispuesto a entenderse con el que piensa de otro modo; y segundo, no admitir jamás que el fin justifica los medios, sino que al contrario son los medios los que justifican el fin. El liberalismo es, pues, una conducta y, por lo tanto, es mucho más que una política» (13).

Me voy a centrar en la primera parte de esta definición. Al analizarla me surgen una serie de preguntas en cadena, que acaso también se las habría hecho él. ¿Por qué ante situaciones similares tu y yo pensamos de manera tan diferente? ¿Cuáles son los inductores para que exista esa divergencia? ¿Podrían esos inductores hacer cambiar mi pensamiento?

Buscar estas respuestas son los mejores caminos para convertirse en un gran humanista, porque exigen del pensamiento filosófico y de la investigación científica. Él estudió a los grandes filósofos como Kant, Descartes y Schopenhauer. Profundizó en las teorías de Freud, porque existe una enorme influencia de la sexualidad sobre el comportamiento. Pensó que las secreciones internas, como empezaron a llamarse las hormonas, podían ser la clave que descifrasen los enigmas a todas sus preguntas. López Ibor escribió en 1.970 (5) en «Marañón Médico y Humanista»:

«Resulta evidente que la vocación endocrinológica de Marañón se hallaba determinada por su actitud personal ante el misterio de la persona humana. Es necesario buscar la costura entre el alma y el cuerpo... y esa costura, en los tiempos de su formación médica, se pretendía encontrar en la fisiopatología de las glándulas de secreción interna».

De hecho D. Gregorio, buscando esa conexión se había interesado por la Psiquiatría desde sus primeros años de médico hasta que el destino le hizo derivar hacia las enfermedades Infecciosas. En mayo de 1911 ganó por oposición, y con el número uno, una plaza de Médico de Entrada a la Beneficencia Provincial, y solicitó el Servicio de Enfermedades Infecciosas. Como estaba vacante la jefatura de dicho servicio, es propuesto para el cargo, que desempeñó hasta que se construyó el nuevo Pabellón de Infecciosas, en el patio central del antiguo Hospital General de Santa Isabel. Este nuevo servicio se llamaba oficialmente Departamento de Patología Médica, y fue donde Marañón ejerció la mayor parte de su actividad clínica. En 1925 se inauguró el nuevo Hospital de Enfermedades Infecciosas, conocido hasta tiempos no lejanos como el «Hospital del Rey» y hoy como el Carlos III. Se trasladaron allí los enfermos con dichos procesos, y el Departamento de Patología Médica se fue dedicando cada vez más a la patología endocrina. La dirección de ambos servicios le duró poco tiempo a Marañón, porque el General Martínez Anido, Vicepresidente del Gobierno y Ministro de Gobernación de la Dictadura de Primo de Ribera, quiso imponer unas medidas en el funcionamiento del Hospital, con las que nos estaba de acuerdo D. Gregorio. En realidad dichas medidas no fueron más que una argucia para destituirle, por lo que él no dudó en presentar su dimisión. Y es que la oposición que hacía D. Gregorio desde la eminente tribuna de un hombre de enorme prestigio, era muy tenida en cuenta por la sociedad madrileña, en especial la que acudía al Ateneo, y era muy temida por el gobierno. Por eso tras el fallido levantamiento militar ocurrido el día de San Juan de 1926, la llamada Sanjuanada, él fue recluido preventivamente durante un mes en la Cárcel Modelo de Madrid, además de imponerle la exorbitante multa de 100.000 pesetas (2).

Durante este periodo de tiempo se va alejando de la Psiquiatría y se va volcando en la endocrinología, buscando esa conexión entre el psique y el soma, entre el cuerpo y el alma. Así lo reconoce en el «Discurso Pronunciado en Lima» (12):

«La experiencia me hizo ahondar en la clínica epidemiológica, y al poco me vi nombrado Director del Hospital de Infecciosos... Dividí mi tiempo entonces entre esa labor, y el cultivo de mis estudios endocrinos que inicié de estudiante, en la sala de disección y en el Laboratorio de Fisiología... La Psiquiatría quedó abandonada»

Abundando en que él buscaba la conexión entre el cuerpo y el espíritu, manifestado a través de nuestra personalidad, dio una enorme importancia a todas las secreciones internas sobre el fenotipo, el carácter y la sexualidad. La sexualidad era de enorme importancia para D. Gregorio, que la consideraba indiscutible protagonista en el comportamiento de las personas. Son numerosas las publicaciones sobre este tema y los estados intersexuales, sobre todo en la década de los años 20, como por ejemplo «Tres ensayos sobre la vida sexual» (14), «Los estados intersexuales en la vida humana» (15), y «La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales» (16). Pero es que daba tanta importancia a la actuación de la sexualidad en el comportamiento humano, que hasta en sus biografías históricas, el busca la conexión entre la constitución del personaje analizado, la posible patología endocrina y su comportamiento sexual. Acaso «Ensayo biológico sobre Enrique IV de Castilla y su tiempo» (17), «Amiel, un estudio sobre la timidez» (18) y «D. Juan. Ensayo sobre el origen de su leyenda» (19), constituyan el paradigma de estas «biografías biológicas» que, según él, analizaba.

Marañón viene a confirmar lo que buscaba a través de la endocrinología, en el discurso, que en 1934, pronunció en el Instituto de Patología Medica, al contemplar en perspectiva, los 25 años del desarrollo de la Endocrinología (20). Dijo entonces:

«...el descubrimiento de las hormonas y de su papel excitador, regulador de la totalidad de los grandes procesos vitales, nos ha permitido llegar a entrever la base química de la constitución y, por tanto, de la herencia, hacia atrás; y hacia delante de los posibles modos de reacción fisiológicos y patológicos del individuo; es decir por un lado y por otro, de las raíces mas finas y expresivas de la personalidad»

Pero acaso donde mas brilló en la búsqueda de su ideal, fue por sus aportaciones sobre la importancia de la adrenalina en el carácter y comportamiento humanos, iniciados en 1920 con «La Emoción» en la revista Voluntad, y «La reacción emotiva a la adrenalina» en Medicina Ibérica. En 1922 publica «Contribución al estudio de la acción emotiva de la adrenalina» (21), que traducido al francés dos años mas tarde, es el trabajo más citado de toda la obra de Marañón.

Esta era la idea que él persiguió y creyó encontrar. Buscaba el *cosido* entre el soma y psique, a través de las secreciones internas. Por fortuna para él, porque no lo vio, la ciencia médica ha demostrado con postero-

ridad, que las hormonas no son un determinante en la mentalidad, ni en el carácter, ni en el comportamiento del hombre, aunque, eso sí, tienen una indudable influencia. Pero esa búsqueda le dio las dimensiones de un gran investigador humanista y de un excepcional Ilustrado.

Y ahora voy a tratar de Marañón como la persona que se interesaba por los problemas ajenos, y trataba de darles solución. Es decir, de la tercera acepción de la palabra Humanista. Que D. Gregorio fue un médico altruista, cuyo objetivo primordial era curar al enfermo sin esperar recompensa, lo deja él bien claro en su libro «La medicina y nuestro tiempo» (22). Podemos leer:

«Lo esencial es que el médico no haga nada, jamás, pensando en el dinero que lo que hace le pueda valer».

En el Prólogo a «Historia de la Tuberculosis» de J. y A. Oriol Anguera (23), se refiere a lo que él entiende como humanismo, con los siguientes términos:

«Se puede ser humanista con briznas de cultura antigua, casi sin conocerla; con tal que los poros del alma sean permeables a aquellos sentimientos —comprensión, generosidad, tolerancia— que caracterizan en todo tiempo a los hombres impulsores de la civilización».

Son muy numerosas las citas como estas, que dejan bien claro en carácter humanitario de D. Gregorio. Yo voy a hacer gala del refrán que dice «obras son amores y no buenas razones» y exponerles lo que hizo D. Gregorio por mejorar a la sociedad a pesar de que detestaba aparecer en público, fundamentalmente por su enorme timidez, y por una dislalia acentuada por la que tuvo que luchar cuando más necesitaba de la oratoria. Cuenta en su tratado «Tiempo viejo, tiempo nuevo» (24), que durante el Bachillerato, cursado en el Colegio San Miguel, se celebró una obra teatral de fin de curso, y él conocedor de sus limitaciones, solamente aceptó un pequeño papel. Al llegar la escena donde debía iniciar el diálogo, fue incapaz de articular una palabra y, en su lugar, solamente pudo sonrojarse.

La intervención de Marañón en la política fue tardía y paulatina, pero no tengo más remedio que comentar algunos hechos que avalan el interés y amor que sentía D. Gregorio por el prójimo. Comenzó en 1917 con escritos sociales y políticos, pero su nombre sonó más fuerte cuando en 1920 publicó en «El Liberal» un artículo titulado «El consuelo del

Dolor». Ese mismo año había sido nombrado Consejero de Instrucción Pública, y el anterior Consejero de Sanidad.

En 1923 se instaura la ya citada Dictadura de Primo de Ribera, a la que, como hemos señalado, se opone radicalmente D. Gregorio. En 1924, haciendo caso omiso a las leyes vigentes, que prohíben las elecciones, se presenta y obtiene la Presidencia del Ateneo de Madrid, un hervidero político en aquella época. Por su proximidad con el Palacio de las Cortes, se reunían allí los diputados para arengar al numeroso público sediento de noticias de primera mano, para discutir entre ellos y también para pactar. Naturalmente fue cesado el mismo día que le encerraron en prisión, que como señalé fue en el año 1925. Pero D. Gregorio no se desalentó y siguió publicando artículos contra la Dictadura en *El Liberal*, que después recogería en los «Ensayos Liberales». En 1930 cae la dictadura de Primo de Ribera, siendo sustituida por la llamada «Dictablanda» del General Dámaso Berenguer. Entonces, en unión con José Ortega y Gasset y Ramón Pérez de Ayala, publican en el diario «*El Sol*» un manifiesto firmado con el nombre de «Agrupación al servicio de la república», cuyo fin era el ser un instrumento de moderación en los violentos acontecimientos que acaecían, y proporcionar una educación política al pueblo español. A esta agrupación se incorporó pronto un nutrido grupo de intelectuales, entre los que se encontraban los hermanos Machado.

La situación pública era insostenible, y para serenar los levantamientos y algaradas entre partidarios de la Monarquía y de la República, hubo varias reuniones entre el Rey Alfonso XIII y distintas personalidades, con el fin de formar un nuevo Gabinete de Coalición. Decidieron proponer a Marañón para formar parte de él, pero éste, dada su enorme timidez no aceptó. El 14 de abril de 1921 se produce la ya aludida reunión entre Alcalá Zamora y el Conde de Romanones, y dada la enemistad entre ambos, tuvo que recurrirse a Marañón, para que una vez más, actuase de moderador entre ambas partes. Dos días después, el 16 de abril, el diario ABC publica un documento en el que el rey se despide del país. Los tristes acontecimientos entre los que están la quema de conventos y otras atrocidades, como asesinatos cometidos tanto por republicanos como por conservadores, obligan a publicar a Marañón, Ortega y Pérez de Ayala, un artículo en el diario «*El Sol*» donde expresaban su más enérgica protesta por tales desmanes.

Sintiéndose en parte responsable de la venida de la República, aceptó implicarse en su política para tratar de oponerse a los desmanes antedichos, aunque él siempre había mantenido la intención de no participar

de forma directa. En el mes de Junio es elegido Diputado de las Cortes Constituyentes, como candidato de la provincia de Zamora.

Cuando el 18 de julio de 1936 se produce la sublevación militar encabezada por el General Franco, Marañón se encontraba en Portugal visitando a un enfermo. Enterado de ello, regresó apresuradamente a Madrid en apoyo de la república. Sin embargo, los acontecimientos siguieron yendo de mal en peor, y tras el asesinato de Fernando Primo de Ribera, médico colaborador suyo en el Instituto de Patología Médica, y de su propio paso por las checas para obligarle a firmar algunos manifiestos en contra de su voluntad, le distanciaron del régimen republicano, y tanto, que llegó a temer por su propia vida. Por ese motivo, poco antes de las Navidades de 1936, partió hacia París con toda su familia.

Todo lo que acabo de contarles, que es una parte de la biografía de D. Gregorio, viene a confirmar que se sentía implicado por los problemas ajenos, y se veía con la obligación de intentar solucionarlos. No cabe por lo tanto la menor duda de que también cumplía sobradamente con la tercera acepción de la palabra humanista. Y tanto más, cuando se trataba de una persona tímida al que no le gustaba intervenir directamente en actos políticos.

Aquí surge una pregunta que nunca podrá ser contestada, pero que si muy discutida ¿Qué habría pasado si el gran Humanista Marañón no hubiese sido un tímido, y le hubiera gustado la política?

Muchas gracias por escucharme.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso y Fernández de las Redondas, Dámaso: Que las nuevas generaciones sigan su ejemplo» (1960) en Homenaje a Gregorio Marañón. Ed. Prensa Española, Madrid.
2. De la Fuente Cid, R.: «Gregorio Marañón» (2007), Edit. Mounier colección Sinergia. pp. 95-99.
3. Gómez Santos M.: «Vida de Gregorio marañón» (1971), Edit. Taurus. Madrid.
4. Jiménez Díaz C.: «Amo y entendió a España» (1960), En Homenaje a Gregorio Marañón. Edi Prensa Española, Madrid.
5. López-Ibor Aliño J.J.: «Marañón Médico Humanista» (2010), Revista de Occidente Abril p. 347.
6. López Ibor J.J.: «Marañón Médico Humanista» (1970), Cuadernos Hispano Americanos 246 Junio. Madrid.
7. López Vega A.: «Gregorio Marañón. Biografía Intelectual». (2077). Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid.

8. López Vega A.: «Marañón Académico. Nacimiento de la Endocrinología» (2009) Circunstancia. Año 7, nº 19. Madrid.
9. Marañón G.: «Manual de Diagnóstico Etiológico» (1961), Edit. Espasa-Calpe. Madrid.
10. Marañón G.: (1938), Diario de la Nación. Buenos Aires.
11. Marañón G.: (1971), «Amor conveniencia y eugenesia. Historia nueva» En Obras Completas Tomo VIII, pp. 415-497. Espasa-Calpe. Madrid.
12. Marañón G.: (1939), «Discurso de Lima» En obras completas 2ª edic. tomo II, p. 382. Edit. Espasa-Calpe. Madrid. 1971.
13. Marañón G.: (1949), Prólogo a sus Ensayos Liberales. Espasa-Calpe. Madrid
14. Marañón G.: (1926), «Tres ensayos sobre la vida Sexual». Edit. Biblioteca Nueva. Madrid.
15. Marañón G.: (1929), «Los estados intersexuales en la especie humana» Edit. Tipografía Artística. Madrid.
16. Marañón G.: (1939), «La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales». Edit. Javier Morata. Madrid.
17. Marañón G.: (1930), «Ensayo Biológico de Enrique IV de Castilla y su tiempo» En Obras Completas Tomo V. pp. 89-161. Edit. Espasa-Calpe Madrid 1971.
18. Marañón G.: (1932), «Amiel. Un estudio sobre la timidez» En Obras Completas, tomo V, pp. 167-286. Edit. Espasa-Calpe. Madrid 1971.
19. Marañón G.: (1940), «D. Juan, ensayos sobre su leyenda» Edit. Espasa Calpa. Buenos Aires.
20. Marañón G.: (1935), «Veinticinco años de labor». Edit. Espasa-Calpe. Madrid.
21. Marañón G.: (1922), «Contribución a la acción emotiva de la adrenalina» Publicaciones de la Junta para el Homenaje de D. Santiago Ramón y Cajal. Madrid.
22. Marañón G.: (1954), «La medicina y nuestro tiempo». Espasa-Calpe, Austral. Buenos Aires.
23. Marañón G.: (1944), En el Prólogo a «Historia de la Tuberculosis» de J. y A. Oriol Anguera. Barcelona.
24. Marañón G.: (1956), «Tiempo viejo tiempo nuevo» Edit. Espasa-Calpe. Madrid.
25. Menéndez Pidal R.: (1960), Palabras en el Homenaje de la Real Academia Española a Gregorio Marañón. Ed. Prensa española. Madrid.
26. Ministerio de Cultura: (1988) «Catálogo del centenario de Marañón» Edit. Ministerio de Cultura. Madrid.
27. Pérez de Ayala R.: (1960), «Homenaje a Marañón». Ed. Prensa Española. Madrid.
28. Real Academia Española: (2014), Diccionario de la lengua Española. Edición Tricentenario. 23ª Edic.

INTERVENCIÓN DEL PROF. VIDART

Muchas gracias Sr. Presidente.

Muchas gracias Prof. Clavero por traer a esta Real Academia la personalidad de D. Gregorio Marañón como Humanista, entendiendo como tal en una de sus definiciones como «la integración de todas las cualidades humanas». Pienso que humanista tiene que ser cualquier médico que

se precie como tal, ya que de lo contrario puede ser un buen técnico en Medicina, pero nunca un buen médico.

Está claro que D. Gregorio legó a sus discípulos entre otras cualidades y virtudes, el humanismo y como prueba de ello, nuestro Maestro, Prof. Clavero, el Prof. Botella que se vanagloriaba de ser discípulo de Marañón, como él, también fue un gran humanista. En palabras de J. J. López-Ibor Aliño, los pacientes no iban al médico, iban a ver a D. Gregorio, igualmente, no iban al ginecólogo, iban a ver a D. José, al Maestro Botella.

Muchas gracias de nuevo Prof. Clavero y mis sinceras felicitaciones por su espléndida conferencia.

CONTESTACIÓN A LA INTERVENCIÓN DEL PROF. VIDART

Simplemente quiero agradecer las palabras del Profesor Vidart y los comentarios que ha hecho sobre D. Gregorio, con los que estoy completamente de acuerdo.

ANÁLISIS GENÓMICO Y HALLAZGOS INCIDENTALES: ¿UN PROBLEMA O UN BENEFICIO?

GENOMIC TEST AND INCIDENTAL FINDINGS: PROBLEM OR BENEFIT?

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA SAGREDO

Académico de Número

Resumen

Los hallazgos incidentales son variantes genéticas no solicitadas por el paciente, el médico o el laboratorio que se identifican involuntariamente durante el análisis genómico.

Se describen diferentes escenarios que plantean problemas específicos en el abordaje de los hallazgos incidentales tales como la autonomía del paciente, los estudios genómicos en niños, variantes genéticas con diferentes penetrancias y las poblaciones participantes en proyectos de investigación. Otros problemas que se abordan son el de la interpretación en individuos sanos y los hallazgos incidentales en los estudios directos al consumidor.

Las recomendaciones de las sociedades científicas no son uniformes frente a una serie de enfermedades graves accionables que podrían comunicarse tras un estudio genómico. El Colegio Americano de Genética Médica recomienda que se busquen activamente y se informen las variantes patogénicas de un grupo de 57 genes, por el contrario, el Colegio Canadiense de Genética Médica no apoya la búsqueda intencionada y en Europa se está a la búsqueda de consensos.

La discusión sobre el binomio problema-beneficio de la búsqueda y comunicación de los hallazgos incidentales no está cerrada. Será necesario explicar esta posibilidad previamente al estudio y pactar qué hallazgos no relacionados se informarán y cuáles no por lo que son necesarias guías clínicas y consensos.

Abstract

Incidental findings are genetic variants unintentionally identified during genomic analysis not requested by the patient, the doctor, or laboratory.

It is described different scenarios that pose specific problems in the approach of the incidental findings such as the autonomy of the patient, genomic studies in children, genetic variants with different penetrancies and populations

participating in research projects. Other problems arise with the incidental findings interpretation in healthy individuals and in the frame of DTC.

The recommendations of the scientific societies are not uniform with actionable severe diseases. The American College of Medical Genetics recommends actively look and report pathogenic variants of a group of 57 genes, by the contrary, the Canadian College of Medical Genetics did not support it intentional search and in Europe is looking for consensus.

The discussion about the binomial problem-benefit on search and communication of incidental findings is not closed. Will be necessary to expound this possibility previously to the study and agree on what findings not related will be informed and what not, therefore clinical guides and consensus are necessary.

INTRODUCCIÓN:

A medida que los análisis genómicos se han abaratado de forma progresiva y casi exponencial tanto en coste como en tiempo, son cada vez más utilizados en la práctica clínica rutinaria, bien como diagnóstico, bien como cribados de riesgo. Según datos de NHGRI Genome Sequencing Program (www.genome.gov/sequencingcostdata), el coste del análisis por genoma ha pasado de 10.500.000 \$ en octubre de 2006 a 1.245 \$ en octubre de 2015.

De una forma muy resumida, aplicando las últimas técnicas de secuenciación masiva o NGS, los diferentes tipos de análisis genómicos según la amplitud de la secuenciación final y las formas de filtrado bioinformático, se pueden clasificar en:

- Análisis de paneles de genes en los que se secuencia y analiza un grupo amplio de genes relacionados con una patología o con un grupo de patologías relacionadas (p. ej. muerte súbita, convulsiones, espectro autista, colagenopatías).
- Análisis del exoma clínico en el que se estudian todos los genes descritos en la base de datos OMIM.
- Análisis del exoma completo.
- Análisis del genoma completo.

¿QUÉ CABE ESPERAR DE UN ESTUDIO GENÓMICO?

Cuando se realiza un estudio genómico por cualquier método de los arriba indicados, ya sea para diagnóstico de una enfermedad, para el

estudio de grupos específicos de población o de poblaciones generales, lo que cabe encontrar es

- Mutaciones que confirmen la enfermedad por la que se realizó el estudio
- Mutaciones clínicamente relevantes, no relacionadas con la enfermedad objeto del estudio y cuyo conocimiento producen un beneficio directo para el paciente y sus descendientes
- Mutaciones de alta penetrancia relacionadas con enfermedades de aparición tardía independientemente de que tengan tratamiento
- Mutaciones que no causan enfermedad en el paciente pero pueden causarla en su descendencia (estado de portador)
- Mutaciones que confieren susceptibilidad para una enfermedad determinada

DEFINICIÓN DE HALLAZGO INCIDENTAL:

Los hallazgos incidentales son variantes genéticas no solicitadas por el paciente, el médico o el laboratorio y que se identifican involuntariamente durante el análisis genómico.

En su más amplia acepción, son variantes que informan sobre la salud, no relacionadas con el propósito específico del estudio pero que han sido identificadas mediante una búsqueda intencionada incluyendo un cribado inespecífico sobre hallazgos de interés (1).

En la revisión de Shkedi-Rafid y col en 2014 (2) describen que existe una amplia diversidad de denominación de estos hallazgos en PUBMED: hallazgos incidentales, hallazgos no relacionados, hallazgos secundarios, variantes secundarias, resultados inesperados, hallazgos incidentales no anticipables, hallazgos no solicitados, hallazgos no pertinentes, hallazgos coincidentales y hallazgos oportunistas. El uso de un término u otro, concluyen los autores, puede tener implicaciones en el debate a la hora de establecer protocolos y consentimientos informados.

A veces un hallazgo incidental es absolutamente inesperado pero supone un diagnóstico precoz, similar a lo que ocurre con una radiografía de tórax rutinaria. Un ejemplo reciente es el caso de un cáncer de colon diagnosticado en una mujer que estando embarazada se hizo una prueba de cribado prenatal no invasivo en sangre materna encontrándose una serie de anomalías cromosómicas que sugerían la posibilidad de un

proceso tumoral en la gestante. Un amplio relato de este proceso narrado por la propia gestante, médico, se puede encontrar en Medscape (3). Pero éste, con ser el que se hizo público a través de su protagonista, no es el único caso. Bianchi y col publican en 2015 una revisión preliminar (4) en la que de una cohorte de 125.426 cribados prenatales no invasivos, 3.757 (3%) fueron positivos para una o más aneuploidías y en éstos, se identificaron 10 casos de cáncer materno.

¿ES FÁCIL LA INTERPRETACIÓN DE UN HALLAZGO INCIDENTAL?

El proyecto 1.000 genomas estima que el número de variantes tras la secuenciación completa es de 88 millones (5). Dadas las dificultades de interpretación de todas las variantes encontradas, existen diferentes guías de interpretación de dichas variantes realizadas por diferentes sociedades científicas. Así el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica junto con la Asociación Americana de Patología Molecular sugieren en 2015 la siguiente clasificación de las variantes (6):

- **Patogénica**– Variante previamente reportada en pacientes con la enfermedad y/o fuertemente sospechosa de ser patogénica basada en estudios preclínicos.
- **Probablemente patogénica**– Variantes con signos de que probablemente es patogénica pero sin evidencias concluyentes de su patogenicidad.
- **Variante de significado incierto**– Variantes que tienen signos sugestivos de posibles consecuencias funcionales pero para las que hay evidencias insuficientes tanto para su papel benigno como patogénico.
- **Probablemente benigna**– Variantes para las que están disponibles datos muy débiles sobre patogenicidad pero la mayoría de las evidencias sugieren que el efecto de la variante es benigno.
- **Benigna**– Son variantes genéticas en las que se presume que no se altera la expresión del gen o su función.

En genética, los hallazgos incidentales no son algo nuevo, como no lo son en el resto de la patología médica. Evidentemente no tienen el mismo significado ni la misma dificultad en la comunicación al paciente. Por otro lado, la frecuencia de hallazgos incidentales es diferente en genética y en genómica.

En el curso de un estudio genético familiar, no genómico, los hallazgos incidentales que pueden encontrarse son del tipo de una anomalía cromosómica no relacionada cuando se realiza un estudio citogenético (habitualmente una traslocación balanceada con consecuencias patológicas en la descendencia), una enfermedad monogénica no relacionada en un estudio de ligamiento y el hallazgo de no-paternidad en un estudio molecular de una enfermedad hereditaria.

Por el contrario, la probabilidad de hallazgos Incidentales en un estudio genómico es mucho más alta. Así, en un análisis de 1.000 individuos seleccionados al azar por el National Heart, Lung and Blood Institute's Exome Sequencing Project, en el que se analizaron las variantes de 114 genes asociados con enfermedades accionables de alta penetrancia, se identificaron hallazgos incidentales en el 3.4% de los individuos de origen europeo y el 1.2% de los individuos de origen africano. La menor tasa en individuos africanos puede deberse a que el número de participantes era más pequeño (7).

Un análisis más restrictivo entre 572 individuos entre 45 y 65 años, sanos o con una historia de enfermedad cardiaca en el «ClinSeq Study» (8), analizando 37 genes relacionados con cáncer, se identificaron a siete individuos portadores de mutaciones (1.2 %).

El Framingham Heart Study, en 462 participantes reveló que 1.7% tenía variantes patogénicas pertenecientes a un subconjunto de enfermedades hereditarias dominantes, (Gold *et al* 2012).

Es obvio que los hallazgos incidentales han aparecido desde el inicio de los estudios genómicos, primero en investigación y posteriormente en su aplicación clínica. Clarke estima que hay cuatro tipos de comportamiento del investigador ante el manejo de hallazgos inciertos e incidentales (9): Tecnoentusiasta, para el que todos los resultados son importantes tanto para el paciente como para el investigador. Fabiano, que intenta ir paso a paso, contextualizando y valorando los efectos sociales adversos como la posible discriminación. Ludita, que se opone a las técnicas modernas. Libertario genómico que prioriza la autonomía del individuo.

VARIANTES Y ESCENARIOS A CONSIDERAR CON LOS HALLAZGOS INCIDENTALES

Merece la pena considerar los diferentes escenarios en los que pueden aparecer los hallazgos incidentales ya que su tratamiento puede ser diferente.

Autonomía del paciente: Actualmente, dada la importante información sobre posibles futuras patologías, no todas prevenibles o tratables y la diferente penetrancia, está claro que es el paciente o el individuo participante en un proyecto de investigación, quien tiene que decidir qué información es la que se le debe de transmitir. Un estudio clarificador en este sentido es el de Wolf y col con recomendaciones sobre los hallazgos incidentales (10).

Aunque se puede generalizar y establecer consensos y guías clínicas sobre la autonomía del paciente, hay que considerar aparte dos tipos de poblaciones más susceptibles: los niños y las poblaciones pertenecientes a etnias minoritarias.

Los niños, porque no están en posición de consentir sobre qué tipo de estudio y comunicación de resultados genómicos (11-13) así como en el tratamiento de sus datos (14), forman un capítulo aparte en la discusión sobre estudio, comunicación y pertinencia de los hallazgos incidentales.

Dada la dificultad de establecer normas y llegar a consensos, hay proyectos de investigación en curso como «Genomic Sequencing for Childhood Risk and Newborn Illness» en el que los investigadores estudiarán a 240 niños sanos y a sus padres en el Brigham and Women's Hospital (BWH) y a 240 niños enfermos y sus padres en el Boston Children's Hospital, realizando una secuenciación genómica. Los investigadores tratan de analizar la experiencia de los padres y de los pediatras con el fin de encontrar el mejor uso de la genómica en la asistencia pediátrica. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02422511).

Este estudio está fundamentado, entre otros, en el trabajo de Waisbren y col (15) que trata de conocer cuál es el deseo de los padres ante un estudio genómico en recién nacidos sanos. La mayoría de las parejas tienen similares niveles de interés, de 514 padres el interés de conocer los datos genómicos fue no (6.4%), un poco (10.9%), algo (36.6%), mucho (28.0%) extremadamente interesado (18.1%).

Penetrancia: Otras poblaciones especiales son las pertenecientes a etnias infrarrepresentadas en las bases de datos genómicas. Al estar infrarrepresentadas, se desconocen datos sobre expresividad y penetrancia de las diferentes variantes patogénicas por lo que la interpretación de dichas variantes o de los hallazgos incidentales hay que hacerla con mucha cautela.

Por último, los participantes en proyectos de investigación son otra población con considerandos diferentes ya que su interés en el proyecto

disto mucho del interés de la persona a la que se secuencia por una enfermedad determinada.

Los hallazgos incidentales pueden ser ocasionales o buscados activamente, esto implica directamente al investigador. Gliwa y Berkman en 2013 (16) establecen que dado el conocimiento actual de la investigación en genómica no hay obligación de buscar hallazgos incidentales. «En un futuro lejano, cuando la medicina genómica haya cumplido sus promesas clínicas, probablemente continúe la no obligatoriedad de buscarlas. Es posible que la traslación del análisis genómico a la asistencia puede ser muy lento y su valor y eficiencia solo sea posible a través de la investigación. Solo en este sentido, los investigadores que hagan secuenciación masiva tendrían obligación de buscar los hallazgos incidentales».

Informe de hallazgos incidentales ¿qué decir?

Teniendo en cuenta el nivel de conocimiento científico del momento, habría una serie de enfermedades graves «accionables» que podrían comunicarse tras un estudio genómico. Pero ¿hay obligación de comunicarlo? ¿Qué enfermedades deberían de comunicarse? La respuesta ha de venir de amplios consensos en forma de recomendaciones o guías clínicas establecidas por las sociedades científicas.

El colegio americano de genética médica y genómica, ACMG, publica en 2013 (17) y pone al día en 2015 (18) las recomendaciones para informar hallazgos incidentales en secuenciación genómica. Se recomienda que en los estudios genómicos se busquen activamente y se informen las variantes patogénicas de un grupo de 57 genes que corresponden a enfermedades para las que hay posibilidades de intervenir, como determinados tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares. Para el resto, la penetrancia debe de ser suficientemente alta como para considerar su información.

Las enfermedades recomendadas por el ACMG (19) que corresponde a 57 genes aparecen listadas en la siguiente tabla:

Cáncer de mama/ovario hereditarios
Síndrome de Li-Fraumeni
Síndrome de Peutz-Jeghers
Síndrome de Lynch
Poliposis adenomatosa familiar (FAP)

FAP tipo 2
Poliposis tipo MYH
Enfermedad de VHL
MEN 1 y 2
Cáncer de tiroides medular familiar
Hamartomatosis PTEN
Retinoblastoma
Paraganglioma hereditario
Esclerosis tuberosa
Tumor de Wilms
Neurofibromatosis tipo 2
Ehlers-Danlos tipo vascular
Síndrome de Marfan, Síndrome de Loeys-Dietz
Cardiomiopatía hipertrófica o dilatada
Taquicardia ventricular catecolaminérgica
Cardiomiopatía arritmogénica
Síndrome de Romano-Ward QT largo, Síndrome de Brugada
Hipercolesterolemia familiar
Susceptibilidad a hipertermia maligna

El Colegio Canadiense de Genética Médica (20), por el contrario, en sus recomendaciones dice que hasta que no se establezcan los beneficios de informar hallazgos incidentales, no apoya la búsqueda intencionada de genes asociados a enfermedad diferentes a los del cuadro clínico del paciente. Ahora bien, los adultos deben de tener la opción de decidir previo al estudio si recibirán o no información de hallazgos incidentales no relacionados con la indicación del estudio. Respecto a los niños, los hallazgos incidentales que muestren un riesgo para una enfermedad de alta penetrancia que sea accionable durante el periodo infantil deben de ser informados a los padres. Por el contrario las enfermedades de comienzo en la edad adulta no deben de comunicarse a menos que los padres lo requieran y la información pueda prevenir graves daños a la salud de los padres o de un familiar.

La sociedad europea de genética humana, ESHG, en sus recomendaciones (21, 22) establece como premisa previa que sería mejor hablar de hallazgos no solicitados en vez de hallazgos incidentales. Entre sus recomendaciones destaca que es preferible una secuenciación dirigida de forma que se eviten los hallazgos no solicitados o los hallazgos difíciles de interpretar. Si la detección de variantes genéticas no solicitadas indican la posibilidad de problemas graves de salud en los que es posible

un tratamiento o medidas de prevención, deben de ser informadas. En el caso de menores de edad, concluyen, son necesarias guías clínicas que establezcan qué información no solicitada puede ser reportada de forma que se mantenga un equilibrio entre la autonomía y el interés del niño y los derechos de los padres.

EVALUACIÓN DE HALLAZGOS INCIDENTALES EN INDIVIDUOS SANOS, DISCRIMINACIÓN, DTC.

En los estudios genéticos que comportan analizar el genoma de individuos sanos, cualquiera que sea el motivo, es posible encontrar hallazgos incidentales. En estos casos la precaución, si cabe, debe ser mayor que en el caso de las personas aquejadas de algún tipo de patología que se someten a este análisis genómico. Evaluar variantes genómicas en individuos sanos o asintomáticos o interpretar hallazgos incidentales no relacionados con el motivo del estudio, es más difícil ya que la probabilidad de que sea patogénica cualquier variante identificada puede ser mucho menor que cuando se realizan pruebas orientadas a la enfermedad en individuos afectos. En los casos de población sana, la evidencia necesaria para llamar a una variante patogénica debe ser más alta, y se debe ejercer una precaución extra. Además, la penetrancia predicha de variantes patogénicas en ausencia de una historia familiar o de un fenotipo patológico puede ser mucho menor que la predicción basada en datos históricos de pacientes comprobados acerca de la enfermedad (23).

Murray (24) ante la pregunta de qué debe comunicarse de los resultados genómicos y cuáles son las consecuencias de tal comunicación, establece prioridades con una matriz de Punnett poniendo en un lado de la matriz los aspectos preventivos y en el otro los predictivos en dos categorías, alta y baja, de forma que la prioridad para comunicar resultados estará en aquellos que son altos tanto en su predicción como en su prevención.

Otro punto de vista a considerar es el de los estudios genómicos en un marco estricto de investigación y la opinión tanto de los investigadores como de los participantes. Daack-Hirsch y col en 2013 publican su trabajo (25) en el que entrevistan a 9 grupos con el fin de aclarar cuál es la postura ante hallazgos incidentales entre 63 participantes. El resultado es que los participantes querían que se les informara de los hallazgos incidentales tanto en un contexto clínico como de investigación. Es de

destacar que los participantes utilizaron diferentes términos para definir o describir los hallazgos; además querían saber cuántos eran posibles de encontrarse y querían tener los medios para informarse sobre ellos. La utilidad personal fue la razón principal para su información. Estos autores concluyen que los participantes creen que el manejo de la información es una responsabilidad compartida entre los profesionales y ellos mismos.

Un aspecto «colateral» de los estudios en individuos sanos es el de la preocupación sobre la discriminación genética que puede surgir en los seguros de vida. En la publicación de Joly y col (26) sobre un grupo multidisciplinario acerca del tema, se plantean las siguientes cuestiones: ¿El desarrollo de la genómica en el contorno de la genética ha cambiado el debate sobre seguro de vida? ¿Los resultados genómicos que se obtienen en un contexto de investigación son relevantes para un seguro de vida? ¿El riesgo predictivo y los modelos de estratificación de riesgo basados en datos genómicos se pueden usar en los seguros de vida? ¿Qué acción positiva pueden tomar los grupos implicados en el debate para aliviar las miedos sobre el uso de la información genómica por los seguros de vida?

Un año después. Lane y col en 2015 publican la opinión de los consejeros genéticos canadienses (27) sobre qué les preocupa a los pacientes en este tema. Concretamente, la pregunta más frecuente se refiere al posible impacto del estudio genético sobre la posibilidad de conseguir un seguro para él o su familia.

Dada la facilidad de acceso y la cada vez mayor oferta de estudios directos al consumidor (DTC), es necesaria no solo la regulación de este tipo de oferta sino cómo actuar ante los posibles hallazgos incidentales que aparezcan a lo largo del estudio. Las recomendaciones realizadas en 2013 por la «Presidential Commission Ethics for the study of Bioethical Issues» de los Estados Unidos (28) refieren que los consumidores deben de ser informados, previo al estudio, acerca de la posibilidad de que aparezcan hallazgos incidentales, y cuales les serán comunicados y cuáles no. Que las compañías que se dedican al DTC deben de colaborar en el desarrollo de las buenas prácticas concernientes al tipo de hallazgos incidentales que se buscarán y cómo enviarles o dirigirles a los servicios clínicos pertinentes. Las compañías DTC que descubren hallazgos incidentales accionables deben de facilitar al consumidor una información completa sobre el hallazgo y un consejo sobre cuál es la mejor forma de buscar ayuda de un clínico o referirle a él.

En cualquier caso, los estudios genéticos y genómicos plantean unos retos importantes tanto para el médico como para la sociedad o el sistema sanitario. Varios de estos retos son:

Dificultad de los pacientes para entender la genética. ¿Cómo conseguir una decisión informada? El genoma de un paciente correctamente interpretado ¿cómo traducirlo en información útil? El genoma interpretado con el conocimiento presente puede cambiar con el conocimiento futuro: ¿cuándo y cómo revisar la información? Por último, si se predicen 100 enfermedades por cada paciente, a 3 minutos por enfermedad, habrá que dedicar más de 5 horas ¿cómo hacerlo? ¿Quién paga por ello?

Por último, ¿qué piensan el público en general y los profesionales de la salud? Middleton y col (29) publican en 2016 el resultado de una encuesta realizada en Gran Bretaña entre profesionales y público general. En la encuesta participaron 4.961 personas no relacionadas con la genética, 533 genetistas clínicos, 843 profesionales de la salud no genetistas y 607 investigadores en genómica. En sus conclusiones refieren que aunque no hay un interés genérico en recibir información genómica, nadie espera que los investigadores busquen hallazgos incidentales intencionadamente en el escenario de un proyecto de investigación; que los genetistas clínicos significativamente son más conservadores, esto es, los genetistas son menos proclives a revelar los hallazgos incidentales así como a buscar activamente dichos hallazgos, y que existe una desconexión manifiesta entre la visión de los profesionales que manejan los hallazgos de la investigación y los participantes en ella.

CONCLUSIÓN:

El comportamiento del clínico ante la prescripción de pruebas genómicas debería de ser la del sentido común basado en la eficiencia del estudio y, sobre todo, en su utilidad, teniendo en cuenta que pueden aparecer hallazgos incidentales por lo que habrá que explicar esta posibilidad previamente al estudio y pactar qué hallazgos no relacionados se informarán y cuales no. Este consejo genético junto con el consentimiento informado pertinente, ya está previsto en nuestro marco legal en la ley de investigación biomédica (Ley 14/2007, BOE 4 julio, 2007).

La discusión sobre el binomio problema-beneficio de la búsqueda y comunicación de los hallazgos incidentales no está cerrada.

Se precisa profundizar más en el conocimiento de los deseos de los pacientes y el valor preventivo de los hallazgos incidentales.

Hacen falta guías clínicas y consensos tanto por parte de las sociedades científicas como de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christensen K, KSS, Green R.C. Incidental and secondary findings from genetic testing: Post TW.
2. Shkedi-Rafid S, Dheensa S, Crawford G, Fenwick A, Lucassen A. Defining and managing incidental findings in genetic and genomic practice. *Journal of medical genetics*. 2014;51(11):715-23.
3. Lee ES. Surprising Cancer Diagnosis After Noninvasive Prenatal Genetic Test. *Medscape*. 2015.
4. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, Bhatt S, Murray K, Prosen TL, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA*. 2015;314(2):162-9.
5. Zhang W, Ng HW, Shu M, Luo H, Su Z, Ge W, et al. Comparing genetic variants detected in the 1000 genomes project with SNPs determined by the International HapMap Consortium. *Journal of genetics*. 2015;94(4):731-40.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17(5):405-24.
7. Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH, Robertson PD, Shirts BH, Gallego CJ, et al. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *American journal of human genetics*. 2013;93(4):631-40.
8. Johnston JJ, Rubinstein WS, Facio FM, Ng D, Singh LN, Teer JK, et al. Secondary variants in individuals undergoing exome sequencing: screening of 572 individuals identifies high-penetrance mutations in cancer-susceptibility genes. *American journal of human genetics*. 2012;91(1):97-108.
9. Clarke AJ. Managing the ethical challenges of next-generation sequencing in genomic medicine. *British medical bulletin*. 2014;111(1):17-30.
10. Wolf SM, Annas GJ, Elias S. Point-counterpoint. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics. *Science*. 2013;340(6136):1049-50.
11. McCullough LB, Brothers KB, Chung WK, Joffe S, Koenig BA, Wilfond B, et al. Professionally Responsible Disclosure of Genomic Sequencing Results in Pediatric Practice. *Pediatrics*. 2015;136(4):e974-82.
12. Barajas M, Ross LF. Pediatric Professionals' Attitudes about Secondary Findings in Genomic Sequencing of Children. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(5):1276-82 e7.
13. Abdul-Karim R, Berkman BE, Wendler D, Rid A, Khan J, Badgett T, et al. Disclosure of incidental findings from next-generation sequencing in pediatric genomic research. *Pediatrics*. 2013;131(3):564-71.

14. Longstaff H, Khramova V, Portales-Casamar E, Illes J. Sharing with More Caring: Coordinating and Improving the Ethical Governance of Data and Biomaterials Obtained from Children. *PloS one*. 2015;10(7):e0130527.
15. Waisbren SE, Back DK, Liu C, Kalia SS, Ringer SA, Holm IA, et al. Parents are interested in newborn genomic testing during the early postpartum period. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17(6):501-4.
16. Gliwa C, Berkman BE. Do researchers have an obligation to actively look for genetic incidental findings? *The American journal of bioethics : AJOB*. 2013;13(2):32-42.
17. American College of Medical G, Genomics. Incidental findings in clinical genomics: a clarification. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2013;15(8):664-6.
18. Directors ABo. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17(1):68-9.
19. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2013;15(7):565-74.
20. Boycott K, Hartley T, Adam S, Bernier F, Chong K, Fernandez BA, et al. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *Journal of medical genetics*. 2015;52(7):431-7.
21. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *European journal of human genetics : EJHG*. 2013;21(6):580-4.
22. Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, et al. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *European journal of human genetics: EJHG*. 2015;23(12):1601-6.
23. Karageorgos I, Mizzi C, Giannopoulou E, Pavlidis C, Peters BA, Zagoriti Z, et al. Identification of cancer predisposition variants in apparently healthy individuals using a next-generation sequencing-based family genomics approach. *Human genomics*. 2015;9:12.
24. Murray MF. Genomics: Prediction, Prevention, Priorities, and Punnett. *Annals of internal medicine*. 2016;164(3):197-8.
25. Daack-Hirsch S, Driessnack M, Hanish A, Johnson VA, Shah LL, Simon CM, et al. 'Information is information': a public perspective on incidental findings in clinical and research genome-based testing. *Clinical genetics*. 2013;84(1):11-8.
26. Joly Y, Burton H, Knoppers BM, Feze IN, Dent T, Pashayan N, et al. Life insurance: genomic stratification and risk classification. *European journal of human genetics: EJHG*. 2014;22(5):575-9.
27. Lane M, Ngueng Feze I, Joly Y. Genetics and Personal Insurance: the Perspectives of Canadian Cancer Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling*. 2015;24(6):1022-36.

28. Issues PCEftsoB. ANTICIPATE and COMMUNICATE. Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. Washington, D.C.2013.
29. Middleton A, Morley KI, Bragin E, Firth HV, Hurles ME, Wright CF, et al. Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research. *European journal of human genetics: EJHG*. 2016;24(1):21-9.

INTERVENCIONES

Prof. Clavero Núñez

Estoy de acuerdo en la complejidad que nos aportan los resultados de la moderna genética. Cuando estuve estudiando Citogenética con Hamerton, las cosas eran muy sencillas. El había publicado un libro de «Citogenética Clínica» donde se recogían todas las enfermedades o síndromes, que aparecían como consecuencia de un alteración cromosómica. Había una clara relación entre causa genética y su consecuencia clínica. Pero ahora se ha descubierto un enorme mar, un verdadero océano de hallazgos, que siembran inmensas dudas sobre su significado clínico, y por lo tanto como interpretarlos y que relación tienen con la clínica del paciente. Que la genética es la medicina del futuro nadie lo pone en duda, pero hoy por hoy son pocos los diagnósticos que pueden aportar a la clínica de manera clara y segura. Me ha gustado mucho como ha expuesto ese difícil tema, y espero que pronto tenga la utilidad que todos esperamos.

Prof. Díaz-Rubio

Gracias doctor García Sagredo por el interesante tema que ha traído hoy a debate en la Real Academia. Una conferencia magnífica y apasionante que nos hace comprender los nuevos retos a los que se enfrenta la medicina actual. Sus aportaciones en concreto sobre la reserva por parte de los clínicos a trasladar a los individuos determinados resultados de sus mutaciones, o el beneficio que las empresas aseguradoras podrían sacar de su conocimiento y limitaciones o negaciones de seguros de vida o enfermedad nos hace pensar en la inseguridad a la que podemos, como seres humanos, estar sometidos. Por una parte la autonomía del paciente

para conocer los resultados de sus estudios genómicos es irrenunciable y por otra el posible conocimiento de estos por parte de determinadas empresas nos parece falto absolutamente de ética. Me gustaría saber su pensamiento sobre el futuro manejo de estos problemas que están mucho mas cerca de nuestro día a día de lo que pensamos. Mi felicitación por la brillante exposición que ha hecho.

Prof. Ribera Casado

Quiero expresar al ponente, Prof. García Sagredo mi enorme satisfacción por haber tenido ocasión de escuchar su conferencia. Una conferencia sobre un tema muy actual, bien estructurada, llena de contenidos sugestivos y que, como él mismo ha señalado, deja abiertas muchas puertas. Buena parte de ellas centradas en el campo de la bioética y también de la legislación. Al hilo de ello pretendo comentar —y en cierta forma denunciar— un aspecto que aparece con gran frecuencia dentro del ámbito de mi especialidad. Me refiero al tema de la «Enfermedad de Alzheimer». Uno ve ocasionalmente anuncios en prensa, o escucha en algunas intervenciones de médicos supuestamente expertos en este campo, afirmaciones sobre la posibilidad, en base a la tecnología objeto de la ponencia actual, de aventurar científicamente la probabilidad de presentar la enfermedad e invita a la ciudadanía a realizarse estudios en este sentido. Eso si, en instituciones privadas y con costos a su cargo. Con independencia de los costos económicos, a mi juicio esta práctica rebasa los límites de cualquier código deontológico para rozar el código penal. Estamos ante una enfermedad para la que hoy por hoy no existe un tratamiento efectivo; una enfermedad demoledora, que puede cursar durante un largo periodo de tiempo con problemas muy importantes para la calidad de vida del individuo y también para la de su entorno, Todo ello con unas posibles respuestas por parte del «experto» que, en el mejor de los casos, se van a mover en el campo de las posibilidades. Me gustaría conocer su opinión al respecto. Felicidades de nuevo por su intervención.

Prof. Tamargo Menendez

En primer lugar, desearía felicitar al Prof. García Sagredo por su excelente conferencia y por traer a la Academia un tema de tanta actuali-

dad desde el punto de vista socio-sanitario como es el análisis genómico y la importancia de los hallazgos incidentales. A su vez, su amplia experiencia en el tema me llevan a plantearle varias preguntas que hemos debatido en fechas recientes en un proyecto que realizamos con varios hospitales Universitarios de Madrid.

- Un primer problema es el consentimiento informado que, sorprendentemente, varía de forma importante entre las distintas instituciones hospitalarias, no sólo de distintas comunidades autonómicas, sino de distintos hospitales de una misma ciudad (Madrid). Esta variabilidad en los requisitos que cada hospital considera necesarios para aceptar un proyecto complican y, desde luego retrasan, el desarrollo de proyectos multicéntricos más de lo que se debiera.

- Una pregunta que todos nos planteamos es: ¿cómo, cuándo y a quién se debe informar de los resultados del estudio genético?

- Otro problema es ¿qué hacer con la información genética cuando ésta no va a modificar el tratamiento del paciente?

- ¿Qué hacer con un paciente que presenta una o más variantes de significado incierto, en particular si no hay historia familiar?

Muchas gracias.

VI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 1 DE MARZO DE 2016

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

**PANENDOSCOPIA CON CÁPSULA ENDOSCÓPICA
DE COLON: MITO O REALIDAD**

***PANENDOSCOPY WITH COLON CAPSULE
ENDOSCOPY: MYTH OR REALITY***

Por el Ilmo. Sr. D. JUAN MANUEL HERRERÍAS-GUTIÉRREZ

Académico Correspondiente

Con la colaboración del
Dr. JAVIER ROMERO-VÁZQUEZ y la
Dra. VICTORIA ALEJANDRA JIMÉNEZ-GARCÍA

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Resumen

La cápsula de colon ha demostrado su utilidad en la detección de pólipos colónicos. Su capacidad para mostrar imágenes desde su ingestión y la larga vida de la batería, podrían potencialmente estudiar todo el tubo digestivo. Nuestros estudios demuestran que la Panendoscopia con Cápsula puede visualizar todo el tubo digestivo aunque necesitamos mejoras técnicas para evaluar mejor estómago y esófago. Nuestra técnica original modifica la de la colonoscopia con cápsula, y permite de modo no invasivo estudiar todo el tubo digestivo en un solo acto.

Abstract

The colon capsule endoscopy has proved useful in the detection colonic polyps. Its ability to display images from ingestion and long battery life, could potentially study the entire digestive tract. Our studies show that Panendoscopy by Capsule can see the entire gastrointestinal tract but need technical improvements to better assess stomach and esophagus. Our original technique modifies the colonoscopy by capsule and allows noninvasively study the whole digestive tract in a single act.

HISTORIA DE LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA

Hasta hace unos años el estudio del intestino delgado suponía un verdadero reto para los gastroenterólogos debido a que los métodos diagnósticos disponibles en ese tiempo no eran lo suficientemente útiles en la detección de lesiones localizadas en intestino medio.

Fue en la década de los 80's cuando Gavriel Iddan (ingeniero militar israelí) conoció durante su año sabático en Boston, EE.UU. al gastroenterólogo israelita Eitan Scapa. Durante sus encuentros hablaban de sus estudios y proyectos además de la dificultad para estudiar el intestino delgado planteando el reto de la visualización del tubo digestivo sin cables sin que se lograran cristalizar sus ideas. Sin embargo, diez años después se encontraron de nuevo en Estados Unidos y volvieron a plantear la misma problemática, logrando en 1993 y después de muchos intentos, crear el primer prototipo experimental de cápsula endoscópica (CE) inalámbrica. Este sistema estaba compuesto por una cápsula (procesadora de imágenes), grabadora (receptor de señales) y una estación de trabajo (ordenador y software). Más tarde Gavriel Iddan presentó este proyecto al empresario Gravriel Meron para comercializar el producto. Paralelamente en Londres Paul Swain trabajaba en un proyecto similar y en 1994 presentó en Los Ángeles, EE.UU. en la *Digestive Disease Week* su trabajo con cápsula inalámbrica que más tarde se publicó en la revista *Gut*.¹

En 1997 Gravriel Meron y Gavriel Iddan decidieron fundar Given Imaging Ltd. (GastroIntestinal Video ENdoscopy) para perfeccionar y comercializar la CE. Para ello también se pusieron en contacto con Paul Swain y trabajaron juntos en Israel hasta desarrollar el prototipo final; en Octubre de 1999 Paul Swain fue el primer voluntario sano en que se probó la CE. Un año después en la *Digestive Disease Week* en San Diego, EE.UU. Paul Swain presentó su experiencia que más tarde

fue publicada en la revista *Nature* y *Gastroenterology* en donde también participaron voluntarios sanos y pacientes.² Gracias a ello, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en el año 2001 la CE con el nombre de M2A (mouth to anus) Given Imaging Diagnostic System, Yoqneam, Israel.

CÁPSULA ENDOSCÓPICA M2A (MOUTH TO ANUS) E INTESTINO DELGADO

La cápsula M2A, cuyo nombre correspondía a la idea de que llegase de la boca al ano y por tanto se observase todo el aparato digestivo, medía 26 x 11 mm y pesaba 3.7 gr, estaba formada por una video cámara (CMOS), una fuente de iluminación con 4 diodos emisores de luz blanca (LED), un transmisor de imágenes, una pequeña batería y una antena. Capturaba 2 imágenes/segundo con una batería de 6 horas y el ángulo de visión era de 140° con zoom 1:8; también contaba con una «grabadora» externa que recibía las señales emitidas por la cápsula y las almacenaba en forma de video para ser «descargada» en una estación de trabajo que contaba con un ordenador equipado con un software específico: RAPID (actualmente v. 8) para leer los videos de la CE.³ Unos años después se realizaron mejoras en la cápsula M2A surgiendo así la PillCam SB y posteriormente PillCam SB2 que realiza 2-4 imágenes/segundo con una batería de 8 horas y el ángulo de visión es de 156° con zoom 1:8 pudiendo detectar lesiones de hasta 0.1 mm. En 2013 surgió la tercera generación con menor peso (3 gr), mejor resolución, batería de 11.5 horas y captura de 2 a 6 imágenes/segundo. A lo largo de estos años otras casas comerciales también han desarrollado cápsulas para el estudio del intestino delgado: EndoCapsule, Mirocam, OMOM capsule y Capsocam.

Las indicaciones aceptadas para el estudio de intestino delgado con CE son: hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO), sospecha y extensión de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tumores de intestino delgado, síndromes polipósicos hereditarios, sospecha o diagnóstico de enfermedad celiaca, evaluación de intestino delgado tras uso crónico de AINEs.⁴

Las contraindicaciones de la CE son: pacientes con disfagia o trastornos en la deglución, antecedentes de cirugía abdominal del tracto gastrointestinal en que se sospechen cuadros oclusivos, estenosis o fístulas,

mujeres embarazadas y pacientes en que se vaya a realizar una resonancia magnética en los siguientes 7 días a la ingestión de la cápsula. Las limitaciones de la CE consisten en su incapacidad para tomar biopsias, no insufla aire ni es posible lavar con agua o aspirar residuos y aún no es posible en la práctica clínica manejarla desde el exterior.

CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE COLON 1 Y 2

En Octubre de 2006 surgió en el mercado la cápsula endoscópica de colon (CCE) (Given Imaging, Ltd., Israel); un dispositivo de 31 x 11 mm con una cámara en cada extremo y con captura de 4 imágenes/segundo (2 por cada polo de la cápsula) con un ángulo de 156° y batería de 10 horas.^{5, 6} Tras mejorar el sistema operativo, en 2009 apareció en el mercado la segunda generación de la CCE, que mide 31,5 x 11,6 mm y captura automática entre 4 imágenes/segundo cuando está sin movimiento y hasta 35 imágenes/segundo cuando está en movimiento, lo que permite optimizar el consumo de batería. Mientras el dispositivo está en estómago tiene una frecuencia de 15 imágenes/ minuto y cuando identifica el paso a intestino delgado, se pone en marcha el sistema de control automático de captura de imágenes. La CCE-2 tiene un ángulo de visión más amplio (172°) permitiendo así visualizar prácticamente los 360° de la luz del colon (Figura 1 y 2). Además la grabadora «interactúa» con el paciente mediante señales acústicas, vibratorias e instrucciones escritas en la pantalla sobre los pasos a seguir durante el procedimiento. Otra de las mejoras consiste en que es posible visualizar la localización de la CCE en la pantalla de la grabadora al activar el «*real time*», así como estimar la medida de los pólipos con una nueva herramienta del software. En 2013 y con la colaboración de la Universidad Veracruzana de México realizamos un estudio para evaluar si un análisis de doble cámara utilizando CCE permitía una mejor evaluación de todo el tracto gastrointestinal en comparación con el análisis de una sola cámara. El análisis de doble cámara proporcionó 16% y 5% mas resultados en comparación con el análisis de la cámara 1 y cámara 2, respectivamente; por tanto y como era de esperar concluimos que el análisis de doble cámara con CCE para la evaluación de todo el tracto gastrointestinal detecta mas anomalías en comparación con el análisis de una sola cámara y además se recomendó fuertemente que si se realiza CCE, el análisis de doble cámara es siempre necesario en la evaluación del tracto gastrointestinal.⁷

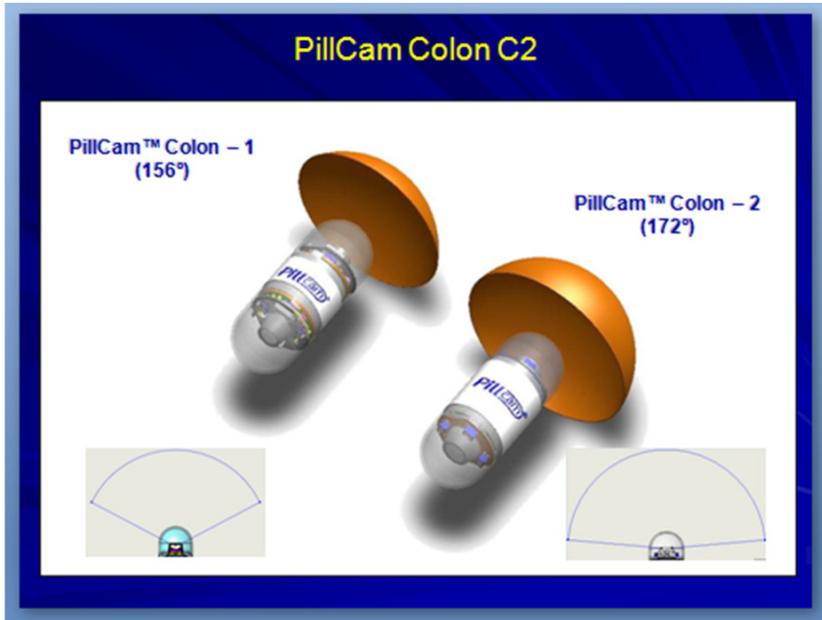


Figura 1.



Figura 2.

PREPARACIÓN Y LIMPIEZA DEL COLON

Debido a la incapacidad de la CCE para insuflar aire, lavar o aspirar, la preparación intestinal es fundamental para lograr visualizar la mucosa colónica y por tanto, debe ser más exhaustiva que la de la colonoscopia convencional. Se han propuesto algunos protocolos de preparación catártica, siendo los más relevantes evaluados mediante la escala de Leighton (limpieza excelente, buena, regular y mala)⁸. Actualmente una de las preparaciones más utilizada es la ideada por Eliakim⁹, y consiste en iniciar la preparación el día anterior con dieta líquida durante todo el día, seguida de una ingesta de 2 litros de Polietilenglicol (PEG) entre las 18:00 y 21:00 hrs. Entre las 07:00 y las 09:00 hrs del día de la exploración se ingieren 2 litros más de PEG y una hora después se ingiere la CCE. Una vez que la cápsula haya salido del estómago se debe tomar un refuerzo de 30 ml de Fosfosoda (NaP) + 1 l de agua y si no se excreta la cápsula en las 3 horas siguientes entonces será necesario el segundo refuerzo de 15 ml de Fosfosoda + 1 litro de agua durante la siguiente hora. Finalmente si la CCE no ha sido excretada, se aplica un supositorio de Bisacodilo. Con este régimen se alcanza un nivel adecuado de limpieza del 78% y de excreción del 81%. Nuestro grupo de trabajo realizó un estudio comparativo de 3 preparaciones catárticas: Grupo A (PEG 2 l/Ácido Ascórbico [AA] + NaP), Grupo B (PEG 4 l + NaP) y Grupo C (PEG 2 l/AA + PEG 0,5 l/AA). Encontramos que la limpieza colónica global fue considerada Excelente-Buena en el 77,7% del grupo A, 60% del grupo B y 72,4% del grupo C. Así mismo se observó que la tasa de excreción fue del 92% en el grupo A, 70% en el grupo B y 82,75% en el grupo C. Por tanto, en ese estudio concluimos que el régimen de preparación compuesto por PEG 2 l/AA + NaP parece obtener mejores tasas de limpieza y excreción en comparación con los otros 2 protocolos (diferencias sin significación estadística), sin embargo en pacientes con alteraciones de la función renal la preparación con PEG/AA puede ser una opción (Figura 3).¹⁰

PATOLOGÍA DEL COLON

Una de las principales ventajas de la CCE es que permite una visualización directa de la mucosa intestinal colónica de forma no invasiva sin necesidad de sedación, radiación ni insuflación de aire, siendo por tanto una alternativa a la colonoscopia que es considerada actualmente como

Día(-3)		Dieta baja en fibra		
Día(-2)		Dieta baja en fibra		
	22.00 hrs	4 tabletas de Senósidos A+B12 mg (48mg)		
Día(-1)	Todo el día	Solo dieta líquida (líquidos claros)		
	19.00-21.00hrs	Opción 1 1L PEG+AA (MOVIPREP®)*	Opción 2 2L PEG (KLEANPREP®)	Opción 3 1L PEG+AA (MOVIPREP®)*
Día de la exploración	07.00-08.00hrs	1L MOVIPREP®	2L KLEANPREP®	1L MOVIPREP®
	08.45 hrs	2 tabletas de Domperidona 10mg**		
	09.00hrs	Ingestión de PillCam Colon		
	10.00hrs	1º booster Solución NaP*** (30mL) si la CCE está en ID	1º booster Solución NaP*** (30mL) si la CCE está en ID	1º booster MOVIPREP®*** (0.5L) si la CCE está en ID
	13.00hrs	2º booster (si es necesario) Solución NaP (25mL)	2º booster (si es necesario) Solución NaP (25mL)	2º booster (si es necesario) MOVIPREP® (0, 5L)
	15.00hrs	Supositorio de Bisacodilo 10mg (si es necesario)		

* Moviprep, + al menos 1 L de agua ** si trastornos de motilidad *** + al menos 1L de agua en la siguiente hora

Figura 3.

el patrón de oro para el cribado del carcinoma colorrectal. En este aspecto se han realizado diferentes estudios con CCE y han demostrado su utilidad en la detección de pólipos colónicos en personas con alto riesgo de cáncer colorrectal.^{12,13}

Además de la utilidad de la CCE en la detección de pólipos, nuestro grupo de trabajo¹⁴ demostró que la CCE comparada con la colonoscopia tiene una concordancia de 75,6%, sensibilidad del 84% y especificidad del 62,5% con un VPP del 77,7% y VPN del 71,4%. La conclusión del estudio fue que la CCE es una técnica eficaz y fiable para la detección de lesiones del colon y debido a la alta concordancia con la colonoscopia, puede ser útil en la práctica clínica para el estudio de la patología del colon. Otras aplicaciones clínicas de la CCE serían la evaluación de la actividad y extensión de la enfermedad inflamatoria intestinal colónica, colonoscopia incompleta, contraindicación para la sedación o anestesia o por negativa del paciente a someterse a la misma.¹⁵ Por otro lado, la duración de su batería y capacidad para grabar imágenes desde su ingestión nos ha permitido visualizar de forma adicional e incidental lesiones a distintos niveles del tracto digestivo, patología en algunos casos relevante y que podría modificar el seguimiento clínico de los pacientes.

PANENDOSCOPIA CON CÁPSULA DE COLON

Tanto en la CCE-1 y CCE-2 existen periodos de inactivación tras su ingestión para reactivarse automáticamente previo a la exploración colónica. De esta manera, en la CCE-1 la cápsula entraba en este periodo de reposo a los 3 minutos de su activación inicial y se reactivaba de forma automática una hora y cuarenta y cinco minutos después para proseguir capturando imágenes, esto permitía al dispositivo «ahorrar» batería para finalizar el estudio; el problema de este «tiempo de reposo» era que durante una hora y cuarenta y cinco minutos la cápsula seguía avanzando a través del intestino delgado y de existir alguna lesión durante este tiempo, no era visualizada. Por tanto nos surgió la siguiente pregunta: *¿Por qué no ver todo el intestino desde la boca al ano, sin perder las imágenes del «tiempo de reposo»?* Y fue así como ideamos la manera de «saltar» este paso para que pudiéramos hacer Panendoscopia con cápsula. La estrategia era la siguiente: una hora y cuarenta y cinco minutos antes de que el paciente ingiriera la cápsula, activábamos el dispositivo y lo guardábamos en un sobre blanco en donde se iniciaba y terminaba el «modo de reposo»; pasado ese tiempo, la cápsula «despertaba» y a partir de ese momento grababa de forma ininterrumpida hasta la expulsión de la cápsula o finalización de la batería. Con este método el problema parecía resuelto, pero entonces, surgió la CCE-2. A grandes rasgos y como se mencionó previamente, en la segunda generación de la PillCam Colon la grabadora «interactúa» con el paciente mediante señales acústicas, vibratorias e instrucciones escritas en la pantalla sobre los pasos a seguir durante el procedimiento. En esta nueva versión el dispositivo entra también en un periodo de reposo a los 3 minutos de su activación inicial pero sigue capturando imágenes a una velocidad de 15 imágenes/minuto; la grabadora reconoce de forma automática el paso al intestino delgado y reinicia la captura de imágenes a una velocidad mayor (35 imágenes/segundo). La estrategia que ideamos para modificar la grabación es la siguiente: se presionan seguidamente los botones central, izquierdo, derecho y nuevamente derecho de forma continua hasta que suene la alarma de reactivación; tras ello se prosigue con el protocolo habitual de propulsión. De esta manera y con las estrategias antes mencionadas es posible la Panendoscopia con cápsula endoscópica, que sólo debe considerarse realizada cuando se visualiza desde esófago hasta la excreción del dispositivo o en su defecto la visualización del plexo hemorroidal.¹⁶ (Figura 4). Con este concepto, nuestro grupo de trabajo realizó el único estudio



Figura 4.

que se ha realizado hasta el momento sobre Panendoscopia con CCE y que está en vías de publicación. Se incluyeron 165 pacientes y el objetivo primario era valorar la incidencia y relevancia de patología extracolónica en pacientes que se sometían a PillCam Colon por diversas indicaciones y determinar el porcentaje de casos con grabación completa del tracto digestivo (desde esófago a plexo hemorroidal). Las indicaciones fueron cribado de CCR (81,21%), diarrea crónica (9,70%), anemia (6,06%) y co-

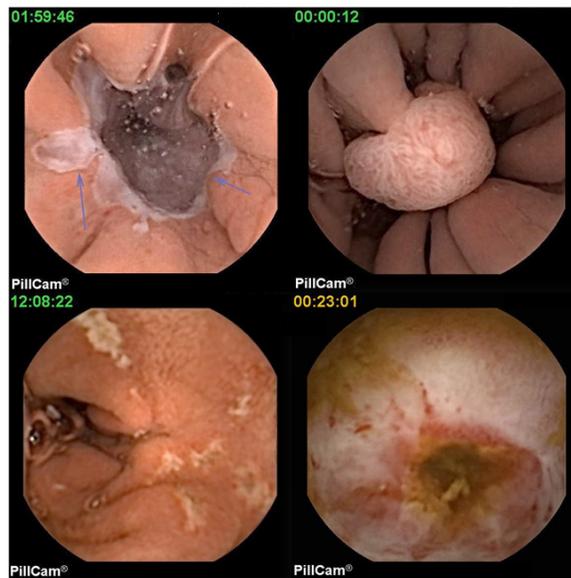


Figura 5.

lonoscopia incompleta (3,03%). La cápsula detectó hallazgos en esófago, estómago e intestino delgado en el 52,11%, 45,45% y 70,73% de los casos, siendo considerados relevantes en el 4,85%, 9,70%, y 22,56% respectivamente (Figura 5). Se grabó el tracto digestivo completo en 142 pacientes (86,06%). No se registraron complicaciones durante ni posteriores al procedimiento. En este estudio concluimos que la CCE permite la grabación de la totalidad del tracto digestivo en la mayoría de los pacientes posibilitando así encontrar patología relevante en otros tramos del tracto digestivo.

Finalmente, las posibles indicaciones de la Panendoscopia con cápsula que proponemos serían la evaluación de la actividad y extensión de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Cribado de Barrett y adenocarcinoma esofágico en cribado de cáncer colorectal, Hemorragia digestiva de origen oscuro en pacientes con colonoscopia incompleta, Hemorragia digestiva (melenas) tras gastroscopia negativa y deseo expreso del paciente.

CONCLUSIONES

Para concluir creemos que la Panendoscopia con PillCam Colon es técnicamente posible —con algunas limitaciones— pero con un futuro prometedor puesto que como hemos demostrado, con la CCE se puede lograr la grabación de prácticamente la totalidad del tracto digestivo en la mayoría de los pacientes, posibilitando así encontrar patología relevante en otros tramos del tracto digestivo, especialmente en Intestino Delgado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iddan G.J., Swain C.P. History and development of capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14(1): 1-9.
2. Iddan G., Meron G., Glukhovsky A., Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2010; 405.
3. Eliakim R. Video capsule endoscopy of the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26:129-33.
4. Costamagna G., Shah S.K., Riccioni M.E., *et al.*, A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology.* 2002; 123 (4): 999-1005.

5. Eliakim R., Fireman Z., Gralnek I.M., *et al.*, Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multi-center, prospective, comparative study. *Endoscopy*. 2006; 38: 963-70.
6. Schoofs N., Deviere J., Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy*. 2006; 38:971-7.
7. Remes-Troche J.M., Jiménez-García V.A., García-Montes J.M., *et al.*, Application of colon capsule endoscopy (CCE) to evaluate the whole gastrointestinal tract: a comparative study of single-camera and dual-camera analysis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013; 6:185-92.
8. Leighton J., Rex D. A grading scale to evaluate colon cleansing for the PillCam COLON capsule: a reliability study. *Endoscopy*. 2011; 43 (2):123-7.
9. Eliakim R., Yassin K., Niv Y., *et al.*, Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*. 2009; 361: 264-70.
10. Jiménez-García V.A., Argüelles-Arias F., Romero-Vázquez J., *et al.*, Comparative study of three protocols to cathartic preparation for the study of colon by PillCam Colon. *Gastroenterol* 2014; 146 (5) Suppl 1: S-771.
11. Van Gossum A., Muñoz-Navas M., Fernández-Urien I., *et al.*, Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *New Engl J Med* 2009; 361:264-270.
12. Spada C., Hassan C., Muñoz-Navas M., *et al.*, Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011; 74(3):581-589.
13. Spada C., Hassan C., Galmiche J.P., *et al.*, Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2012; 44:527-36.
14. Herrerías-Gutiérrez J.M., Argüelles-Arias F., Caunedo-Álvarez A., *et al.* PillCam Colon Capsule for the study of colonic pathology in clinical practice. Study of agreement with colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011; 103 (2): 69-75.
15. Sung J., Ho K.Y., Chiu H.M., *et al.*, The use of Pillcam Colon in assessing mucosal inflammation in ulcerative colitis: a multicenter study. *Endoscopy*. 2012; 44(8):754-8.
16. Herrerías-Gutiérrez J.M., Mascarenhas-Saraiva M. Atlas of capsule endoscopy 2012. Editorial Sulime Diseño de Soluciones. Sevilla, España.

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

En primer lugar quiero felicitarle por su interesante conferencia sobre la panendoscopia con cápsula, sobre cuyo uso es un experto mundial. Como cirujano, pienso que el uso de la cápsula endoscópica constituye un notable avance para el diagnóstico de la patología del intestino delgado.

Sin embargo, aunque puede colaborar en el diagnóstico de la patología de otros tramos del aparato digestivo, tiene algunos importantes inconvenientes, como son la imposibilidad de biopsiar y/o tratar las lesiones descubiertas por la cápsula, lo que si puede hacerse con la fibroendoscopia. Otros dos importantes inconvenientes son el precio del dispositivo y la necesidad de la limpieza del tubo digestivo (también necesaria en la fibroendoscopia). En definitiva, pienso que la cápsula endoscópica representa una importante aportación para el diagnóstico —no así para el tratamiento, al menos por ahora, de patología del intestino delgado— y muy escasa para el diagnóstico, ya realizable con la fibroendoscopia que, además, permite biopsiar y tratar —si es necesario y posible por vía endoscópica— la patología del resto del tubo digestivo. En todo caso reitero mi felicitación al Prof. Herrerías por sus aportaciones al uso de la cápsula endoscópica.

Prof. Díaz-Rubio

En primer lugar ni felicitación por su magnífica conferencia y celebrar se encuentre entre nosotros. Siempre es bienvenido a esta casa. El tema que ha traído y presentado es de gran actualidad y en su momento fue una gran expectativa para los gastroenterólogos y médicos en general. En cualquier caso y admirando profundamente su trabajo y dedicación a este campo quiero hacerle algún comentario que no coincide en todo con cuanto dice. Desde luego no estoy de acuerdo que la cápsula endoscópica sea la mejor opción para muchos pacientes de los que ha indicado. En otros indudablemente sí. Por ejemplo. No hay duda que para el estudio del intestino delgado es fantástica y nos da diagnósticos finos y que nunca hubiéramos pensado. Por ejemplo, es muy eficiente en el enfermedad de Crohn y en las lesiones intestinales por antiinflamatorios no esteroideos. En cuanto a su valor en el estudio esofágico mi parecer es que es nulo e insustituible de la esofagogastroscofia. Igual sucede con es estómago. Son cavidades a las que se accede fácilmente mediante endoscopia con gran confort para el paciente cuando está sedado.

En lo referente al colon creo que pasa igual. Esta técnica, que pudiera tener algún interés en algún caso concreto, no es la adecuada para el diagnóstico de las lesiones colónicas, principalmente el cáncer. No se puede hacer distensión, tomar muestras, saber bien donde estamos, ba-

jar, subir, volver, etc. Una serie de maniobras que nos aseguran el diagnóstico. Bajo ningún concepto podemos admitir que puede desplazar como indicación a la colonoscopia actual. Con la preparación actual y la sedación la endoscopia es insustituible.

En cualquier caso muchas gracias profesor Herrerías. Se trata de un avance muy importante que esta Academia debía conocer de primera mano de una de las personas que más ha trabajado en ella. Estamos seguros que este tipo de cápsulas darán todavía más de sí y le emplazamos a que dentro de un par de años nos traiga nuevas novedades, que seguro las habrá.

VII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE MARZO DE 2016

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

EL «RETO» DE CAJAL OCHO DÉCADAS DESPUÉS...
CAJAL'S CHALLENGE EIGHT DECADES LATER...

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

NEUROCIENCIA Y EDUCACIÓN
NEUROSCIENCE AND EDUCATION

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO MORA TERUEL

Académico Correspondiente

EL «RETO» DE CAJAL OCHO DÉCADAS DESPUÉS...¹

CAJAL'S CHALLENGE EIGHT DECADES LATER...

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

Resumen

Hace más de 81 años, probablemente a la muerte de Cajal, mi padre me invitó a emularlo. Durante mis estudios de medicina leí todos los escritos de pensamiento y autobiográficos de Cajal y me ilusioné con la grandeza de la ciencia, del científico y la «verdad» en la ciencia. Decidí dedicarme a investigar en Neurociencia, apoyando mi trabajo en un conocimiento sólido de la obra científica de Cajal. Comprobé que muy pocos la conocían en detalle. Dedicué gran parte de mi actividad a conseguir, que muchos pudiesen conocer en profundidad su magna y, un siglo después, aún muy actual obra.

Abstract

More than 81 years ago, most likely at the time when Cajal passed away, my father tempted me to emulate him. During the years I was a medical student I read all the reasoning and autobiographical writings of Cajal, and I stirred with the greatness of the science, the scientist and the «truth» in science. I decided to devote myself to research in neuroscience, supporting my work on a solid understanding of the scientific work of Cajal. I realized that very few knew it in detail. I spent much of my activity to achieve that many people might know in depth his huge and, a century later, still very much current work.

AÑOS TREINTA

El reto de Cajal tuvo lugar probablemente en noviembre de 1934, coincidiendo con la muerte de D. Santiago Ramón y Cajal. Mi padre,

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



Fig. 1. Vista «desde mi carreterilla» de Mecina Bombarón y su infinito horizonte. Foto del Dr. Miguel López Alcazar, febrero de 2016.

médico titular de un pueblo de la Alpujarra granadina, Mecina Bombarón, me comentó que había muerto un personaje muy importante, que él había conocido mientras hacía su doctorado en Madrid. Era un sabio, «hombre muy trabajador, constante e inteligente», hijo de un médico titular de un pueblecito de Navarra, y, en ese momento, frente a semejante referente, sentí que mi padre me estaba ofreciendo un reto y, desde entonces, viví con ese desafío. Fue más intenso mientras vivimos en Mecina Bombarón, pueblo encaramado en la vertiente meridional de Sierra Nevada, con inviernos muy fríos y primaveras, veranos y otoños maravillosos; con horizontes amplísimos, que invitaban a soñar, que se ampliaban hasta el infinito cuando subías a «la sierra» desde donde adivinas, al otro lado del Mediterráneo, África (Fig. 1). Yo solía soñar mirando el horizonte desde el camino que conducía a mi casa que llamaba mi carreterilla. Como niño hice una redacción que titulé «Desde mi carreterilla», que aquel magnífico maestro, D. José, al que tanto debo, como todos los niños de Mecina de mi época, publicó en el boletín de la escuela.

AÑOS CUARENTA

El reto de Cajal se reactivó diez años más tarde, en octubre de 1944, cuando comencé mis estudios de la licenciatura de Medicina y Cirugía

en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. El profesor de Histología, aquel hombre original, D. José Pedro Casado, nos recomendó como texto «Elementos de Histología Normal y Técnica Micrográfica para uso de estudiantes» por Cajal y Tello. Mi padre me regaló, junto a este libro, otras dos obras de Cajal: «Reglas y consejos sobre investigación científica (Los Tónicos de la Voluntad)»² y «Recuerdos de mi vida»³. El primero de estos libros lo leí enseguida. Lo conservo aún muy subrayado, y sus frases dejaron en mí una marca profunda; mencionaré ahora dos de ellas que pueden ser significativas para el contenido de esta charla: «En general, puede afirmarse que no hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados en las cuestiones» (pág. 22) y «Él (el hombre de ciencia) acierta exclusivamente a comprender algo de ese lenguaje misterioso que Dios ha escrito en la Naturaleza; y a él solamente le ha sido dado desentrañar la maravillosa obra de la Creación para rendir a lo Absoluto el culto más grato y acepto, el de estudiar sus portentosas obras, para en ellas y por ellas conocerle, admirarle y reverenciarle» (pág. 75).

De «Recuerdos de mi vida» leí pronto su primera parte y la segunda, «Recuerdos de mi labor científica», lo hice en los años finales de mis estudios de medicina, cuando iniciaba los trabajos de mi Tesis Doctoral. De ella recuerdo también frases que pueden ser útiles para esta ocasión: «La fama duradera sólo acompaña a la verdad» (pág. 188), «Los hechos quedan las teorías pasan» (pág. 286), «Oh, el azar venturoso, la musa de los perseverantes y pacientes» (pág. 319).

AÑOS CINCUENTA

En junio de 1950 terminé mis estudios de la Licenciatura en Medicina y Cirugía. He de tomar una decisión sobre la amplia panoplia de posibilidades que se ofrecen a mi futuro. Finalmente la consideración de las ideas que había bebido en los escritos de Cajal como: la grandeza de la ciencia y del científico, la verdad en la ciencia y la necesidad de la demostración sólida de los hechos a base de trabajo muy bien realizado, bien acabado y perseverante, junto con la afirmación, que tuve que utilizar con más de un querido catedrático que me aconsejaba dedicarme a labores más produc-

² Cajal SR y (1923) «Reglas y consejos sobre la investigación científica (Los tónicos de la voluntad)». Madrid.

³ Cajal SR y (1923) «Recuerdos de mi vida» con dos partes: I «Mi infancia y juventud» y II «Historia de mi labor científica». Imprenta de Juan Pueyo. Madrid.

tivas en vez de a una ciencia acabada como era la Anatomía, de que «no hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados en las cuestiones», me decidieron a dedicar mi vida a la investigación del sistema nervioso.

Es verdad, que el único catedrático con dedicación exclusiva en la Facultad de Medicina de Granada era D. José Escolar; hombre joven, gran docente, que se dedicaba con entusiasmo a investigar en el sistema nervioso. Con él había iniciado los trabajos de mi Tesis Doctoral. Explicaba una Anatomía funcional, con sentido aplicativo, fundamentada en la embriología. Este sistema de docencia era un «embrionario» ejemplo de multidisciplinaridad que tanto me iba a atraer en el futuro. Trataba, en este mismo camino, de hacer una investigación utilizando todas las técnicas que pudieran ayudar a profundizar en la verdad de los hechos, como había hecho Cajal. Reproduciendo lo que había vivido en la Northwestern University de Chicago, donde había conocido a Magoun, profesor de Anatomía, y había hecho amistad con Moruzzi, catedrático de Fisiología, autores del revolucionario trabajo sobre el sistema reticular ascendente de activación, adquirió un electroencefalógrafo para la cátedra de Anatomía. Inicié siendo aún alumno, la confección de un atlas para localizar, por técnicas estereotáxicas, en el encéfalo del gato todas sus estructuras, para ser utilizado en experimentos anatómicos y fisiológicos, trabajo minucioso que casi completé antes de terminar mi carrera. Se abrían ante mí unas enormes posibilidades de hacer una investigación moderna y puntera en sistema nervioso. Y le dije que sí a D. José. Me puso una primera tarea: Estudiar a fondo la «Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados»⁴ que como primera providencia me ayudó a precisar detalles de las estructuras representadas en mi atlas estereotáxico. La dificultad de disponer de un ejemplar de la obra de Cajal me obligó, por la carencia de medios de reproducción en aquella época, a fotografiar todas las páginas del libro y encuadernar los dos tomos de la obra en 20 tomos de fotografías que me han acompañado en todo mi caminar científico y geográfico. El conocer bien esta obra me ha proporcionado enormes beneficios, y he dispuesto de bellissimo material iconográfico para ilustrar mis clases y conferencias. Manejé también la edición francesa completada con nuevos descubrimientos por Cajal⁵ y

⁴ Cajal SR y (1899-1904) «Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados». Madrid.

⁵ Cajal SR y (1909-1911) «Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés». Azoulay. Maoone, Paris.

que fue reeditada en 1952 en Madrid por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas para celebrar el Centenario del nacimiento de Cajal. Ejemplar que pudo adquirirse fácilmente y que muchos científicos europeos y americanos pudieron adquirir y llevarse a sus países a la vuelta del gran congreso que se celebró en Madrid con motivo de esta efeméride. El Premio Nobel David Hubel escribía en 1978, refiriéndose a Cajal: «Su monumental Histología del Sistema Nervioso del Hombre y los Vertebrados es aún reconocida como el más importante trabajo publicado en todos los tiempos en Neurobiología».

Fui Doctor en Medicina y Cirugía el 3 de enero de 1951, por la Universidad Central en Madrid. Ese mismo año marché pensionado a Alemania, a completar mi formación neurobiológica en el prestigioso Departamento de Neurofisiología del Max Plank Institut für Hirnforschung en Göttingen (Alemania) bajo la dirección del Prof. AE Kornmüller. Tuve un entusiasta recibimiento del Prof. Kornmüller, como «afortunado paisano de Cajal», cuya obra conocía muy bien y la tomaba como base para sus experimentos; decía que: «Cajal señaló a través de estudios anatómicos precisos las funciones fisiológicas más sofisticadas del sistema nervioso» y añadía: «Yo trato de fundamentar los hechos fisiológicos apoyándome en las características anatómicas de las estructuras que los realizan». Desde Göttingen pronto me llevó el Prof. Kornmüller a conocer en Gießen el Neuroanatomische Abteilung del Max Plank Institut für Hirnforschung que dirigía el Prof. Hugo Spatz, muy amigo y conocido de mi maestro Prof. Escolar, y también entusiasta admirador de D. Santiago Ramón y Cajal, que demostraba ocupando toda una pared de la biblioteca del Departamento con una fotografía de Cajal con una inscripción manuscrita por Cajal a su pié que decía: «Se ha dicho tantas veces que el problema de España es un problema de cultura. Urge, en efecto, si queremos incorporarnos a los pueblos civilizados, cultivar intensamente los yermos de nuestra tierra y de nuestro cerebro, salvando para la prosperidad y enaltecimientos patrios todos los ríos que se pierden en el mar y todos los talentos que se pierden en la ignorancia» Firmado, «S. Ramón y Cajal. Madrid 1º de Mayo de 1922». El Prof. Spatz escribió muchas cosas sobre Cajal, recojo hoy aquí una frase que dice: «Cajal es el fundador de la ciencia neurobiológica actual y, afirmaba, mientras haya personas que quieran conocer el funcionamiento del cerebro, que será siempre, tendrán que apoyarse en Cajal».

Volví a España en el otoño de 1952, pero seguí en amplio contacto con Alemania durante toda la década de los cincuenta. Asistí todos los

años a los congresos de la Sociedad Alemana de Anatomía y durante cinco veranos hice una estancia de tres meses estudiando todo el material embriológico humano existente en Alemania, que con una magnífica organización me proporcionaron los distintos centros universitarios y de investigación, con el que traté de profundizar en el desarrollo del subtálamo humano. Mi juicio final sobre Alemania y la investigación en sus universidades e institutos fue prácticamente el mismo que hizo Cajal medio siglo antes, en circunstancias muy diferentes políticas y económicas: magnífica organización, trabajo muy bien hecho por personal competente, bien formado y retribuido en todos los niveles, y respeto y admiración del estado y la sociedad, hacia el hombre de ciencia y el universitario.

En estrecha colaboración con la biblioteca del Instituto Cajal, fui completando el estudio de las obras de Cajal. Primero fue el precioso y revolucionario libro sobre degeneración y regeneración del sistema nervioso y su traducción en inglés⁶, obra que se adelantó, a mi entender, medio siglo a los conocimientos sobre estos temas, y que por sí sola hubiera merecido otro premio Nobel. Finalmente leí con emoción su obra póstuma, «Neuronismo o Reticularismo»⁷ que fue publicada en español en la revista Archivos de Neurobiología en el año 1933, aunque yo la leí en el libro que publicó con el mismo título y contenido en el año 1952 el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, para celebrar el centenario del nacimiento de Cajal. Este trabajo preparado por Cajal para el Tratado de Neurología de Bunke-Foersters, en cuyo primer tomo se publicó en 1935 con el título «Die Neuronenlehre», ha sido considerada como el testamento científico de Cajal y su subtítulo: «Las pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas» es un resumen de la vida científica de Cajal, que estuvo consagrada a demostrar la «verdad» de la teoría neuronal. Finalmente logré una colección completa de separatas de los trabajos de Cajal, que me fue muy útil en la década de los ochenta y noventa, en los que las técnicas de transporte axonal revolucionaron el conocimiento de las conexiones nerviosas y muchos autores de Europa y América deseaban conocer si las nuevas conexiones descritas por ellos habían sido supuestas por Cajal, a veces, cien años antes.

⁶ Cajal SR y (1913-1914) «Estudios sobre la degeneración y regeneración en sistema nervioso». Madrid.

Cajal SR y (1928) «Degeneration and Regeneration of the Nervous System». Oxford University Press, London.

⁷ Cajal SR y (1909-1911) «¿Neuronismo o Reticularismo? Las Pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas. Arch Neurobiol 13:1-144. 1933.

También a nivel profesional y personal cambió mi vida en estos años cincuenta: en 1954 obtuve por oposición, junto con otros dos Académicos, amigos entrañables, desgraciadamente ya fallecidos, Alberto Sols y Antonio Fernández de Molina, una plaza de Colaborador Científico del Instituto Cajal del CSIC. En 1955 contraí matrimonio, en esta década tuve dos hijos. En 1957 conseguí una plaza de Catedrático de Universidad en Salamanca. Inicié contactos con neurocientíficos americanos del norte y del sur y europeos relacionados con las escuelas de Magoun y Moruzzi. Me propuse como un nuevo territorio de colaboración a EEUU de América del Norte. Siempre apareció Cajal en todos estos contactos.

AÑOS SESENTA

En abril del 1960 fui invitado a exponer en una conferencia en Pisa, en el Departamento de Fisiología que dirigía el Prof. Moruzzi, mi visión del Sistema Reticular Ascendente de Activación. Hallazgos anatómicos y fisiológicos de mi grupo permitían confirmar que la formación reticular del tronco del encéfalo, en su papel de activador del cerebro, proyecta sobre el tálamo y la corteza cerebral activándolos. Nuestros hallazgos demostraban que el Sistema Reticular Ascendente de Activación proyecta directamente sobre la corteza cerebral por un camino subtalámico y no a través del tálamo (Fig. 2). Un grupo de colaboradores de Moruzzi defendían que el tálamo proyectaba esta activación a corteza desde el núcleo reticular del tálamo. Nosotros, aparte de nuestros hallazgos apoyábamos nuestros resultados en los hallazgos de Cajal³ argumentados en la figura 2. El tálamo no podía proyectar a corteza a través del núcleo reticular porque Cajal había señalado y representado que el núcleo reticular del tálamo era una *estación centrífuga*, ya que sus células envían los cilindros, no a la corteza cerebral, sino caudalmente, al propio tálamo o caudalmente a núcleos por él desconocidos. Afirmación, que confirmó seis años después el matrimonio Scheibel⁸ y a algunos de esos núcleos les dimos nombre en el tronco del encéfalo en años posteriores⁹. Hoy nadie duda esta realidad.

⁸ Scheibel ME, Scheibel AB (1966) The organization of the nucleus reticularis thalami: a Golgi study. *Brain Res* 1:43-62.

⁹ Tortelly A, Reinoso-Suárez F (1980) Projections to the superior colliculus from the dorsal hypothalamic area and other prosencephalic structures derived from the embryonic subthalamic longitudinal band of the diencephalon. *Neurosci Lett* 18:257-260.



Fig. 2. Dos imágenes compuestas de Cajal (referencia 4). 1) Corte parasagital del mesencéfalo y diencefalo del ratón, en el que se representan fibras nerviosas procedentes de la formación reticular (FR) del tronco del encéfalo, que caminan en diencefalo por el subtálamo (S), desde el que dan colaterales (D y E) que inervan el tálamo, y penetran en prosencéfalo basal (Pb) para inervar estructuras de esta región y la corteza cerebral. 2) Corte horizontal del tálamo del ratón, que incluye el núcleo reticular (A) y otros dos núcleos talámicos (B y C). El núcleo reticular es atravesado por fibras nerviosas procedentes de la corteza cerebral que terminan en los otros núcleos talámicos (d y e) y otras que desde los núcleos talámicos llegan a la corteza cerebral. En el núcleo reticular ha dibujado dos neuronas (a) que envían sus axones (a), no a corteza, sino caudalmente, hacia tálamo y núcleos del tronco del encéfalo.

Aquel verano de 1960 marché tres meses como Profesor Invitado en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA) y deseando cumplir desde España mi reto con Cajal, renuncié a un contrato muy atractivo que me ofreció el Prof. Horace Magoun para permanecer en América. Siempre pensé que mi labor docente e investigadora la realizaría en y desde España, a pesar de las dificultades que tal decisión conllevara. Así en el otoño de 1960 me incorporé a mi querida Universidad de Granada. En la primavera de 1961 medité seriamente sobre mi papel en el cumplimiento del reto que me había hecho Cajal, al comparar la situación real de nuestra Universidad con la de la Universidad alemana que había vivido una década antes y de la americana que estaba conociendo ahora, y de la que me había enamorado, por su vitalidad y eficacia. Concluí que mi misión era contribuir a elevar el nivel organizativo, técnico, docente e investigador de nuestras Universidades, en mi caso de nuestras Facultades de Medicina, al nivel de las de América del Norte. Así creía contribuir

Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Rodríguez-Veiga E (1994) Location and anatomical connections of a paradoxical sleep induction site in the cat ventral pontine tegmentum. *Europ J Neurosci* 6: 1829-1836.

a cumplir los deseos de Cajal, que había hecho míos, expuestos por él en tantos sitios, y que resume la frase de la biblioteca de Max Plank de Giessen: «si queremos ser comparados a los pueblos punteros en calidad docente y de investigación». Hice una propuesta a este respecto en una Junta de la Facultad de Medicina y recibí una cariñosa alabanza al entusiasmo juvenil, pero una inteligente (¿?) reflexión sobre nuestra situación objetiva ¡No había nada que cambiar!

En el otoño de 1961, recién llegado a España, después de dos exitosas intervenciones en un simposio internacional en México titulado *The physiological basis of mental activity* y otra en Roma en el *V International Congress of EEG Clin Neurophysiol*, tratando en ambas sobre aspectos distintos de «El control central de la sensaciones», tuve un ofrecimiento de la naciente Universidad de Navarra para que me trasladase a ella.

Exigí las condiciones de organización para unos servicios de investigación adecuados, para garantizar una investigación de calidad, limitación del número de alumnos, currículo y sistema estructural de la docencia, eficaz para conseguir los objetivos que me había propuesto. Estas propuestas coincidían con los objetivos que había pensado la propia Universidad. Así en el año 1962 marché a Pamplona y colaboré a poner en marcha una Facultad de Medicina que pudiera competir con las mejores americanas como deseaba D. Santiago. Con un programa docente moderno, con una rigurosa selección de alumnos, en el número adecuado a nuestras posibilidades, con un personal de ayuda a la investigación bien formado y eficaz, y, sobre todo, con calidad, esfuerzo y entusiasmo por parte de todos los componentes de los diferentes niveles docentes e investigadores, se comenzaron a cumplir llamativamente nuestros objetivos. Hubo una cordial atmósfera en colaborar y competir, cambiar experiencias y proponer soluciones, tanto en la actividad docente como investigadora. En este terreno un sencillo ejemplo: en el año 1964 mi grupo publicó en la entonces revista puntera en ciencia «Science», el primer trabajo publicado por científicos españoles en esta revista desde España (Fig. 3)¹⁰.

Así cuando en 1969 abandoné la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra lo hice orgulloso de haber estado en una Facultad de Medicina que era prestigiosa por la calidad de su enseñanza (p. e., sus alumnos dominaban los primeros puestos en los resultados de los exámenes a Internos y Residentes), y poseía un nivel investigador reconoci-

¹⁰ Camacho-Evangelista A, Reinoso-Suárez F (1964) Activating and synchronizing centers in cat brain. *Science* 146, 268-270.

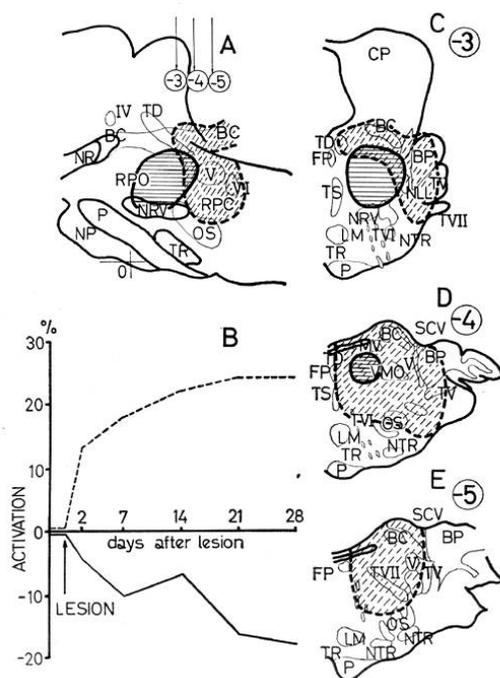


Fig. 3. Figura de la referencia 10, primer trabajo publicado por científicos españoles, desde España, en la revista «Science». Demuestra el límite en el tronco del encéfalo entre las estructuras activadoras (responsables del estado de vigilia) y sincronizadoras (responsables del estado de sueño) de la actividad cerebral.

do internacionalmente. Pensé que en ella se habían cumplido los deseos de Cajal.

Esperaba que lo mismo ocurriría con mi nuevo destino: La puesta en marcha de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. En junio de 1969, nos trasladamos a Madrid. Las actividades académicas de la Facultad de Medicina de la UAM lo hicieron en septiembre del mismo año. En el verano se organizó el desarrollo del primer curso, ya que los planes de estudio se apoyaron en los propuestos como más eficaces en las reuniones que habíamos tenido sobre educación médica el equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y los Profesores José María Segovia y Vicente Rojo. Así lo había acordado con el Decano comisario Prof. Arturo Fernández Cruz y el Rector Prof. Luis Sánchez Agesta en las conversaciones para mi incorporación a la Facultad, en las que habíamos convenido igualmente las facilidades de investigación y personal académico y técnico necesarios.

AÑOS SETENTA

Seguí asistiendo todos los años al congreso de la American Association of Anatomists (AAA) en donde en aquellos años se discutían los trabajos de Neurociencia más destacados de América del Norte, Europa y Japón, así como a congresos europeos e internacionales interesantes para los trabajos de nuestro laboratorio. El domingo previo a la iniciación del congreso de la AAA se reunía todos los años el Club Cajal, en el que siempre había una referencia a D. Santiago. Recuerdo con especial interés la reunión del 84 Meeting de la AAA en Filadelfia en el año 1971, en el que el Club Cajal hizo una audición de un disco grabado por D. Santiago. El respeto y el silencio expectante de casi mil personas oyendo aquellas frases en español, que les eran traducidas a continuación al inglés, es por sí solo una muestra del prestigio y respeto a nuestro sabio de los más destacados neurocientíficos, que en esos años presentaban sus comunicaciones en los congresos de esta sociedad.

En el año 1971 había sido elegido Vicerrector en votación por unanimidad del Claustro de Profesores y Alumnos de la Facultad de Medicina. Como Vicerrector de Investigación colaboré en la construcción de la Universidad Autónoma de Madrid, principalmente al responsabilizarme de la organización y promoción de la investigación en la Universidad, y en la construcción de su Facultad de Medicina, en estrecha colaboración con su Decano Prof. José María Segovia de Arana, en la que, a ejemplo de lo que ocurría en las Facultades de Medicina más destacadas de EEUU y Canadá, logramos, una enseñanza integrada de los sistemas en los cursos clínicos y en Neurociencia y una enseñanza coordinada en el resto de materias. Resultado natural de esta formación fue que cuando tuvieron ocasión nuestros alumnos disputaron los primeros puestos en los resultados de los exámenes a Internos y Residentes a los de la Universidad de Navarra. A nivel de investigación entre otras medidas para aumentar el ambiente científico necesario en un centro universitario, se incorporaron desde el principio en la Facultad de Medicina los centros de Bioquímica, dirigido por Alberto Sols, y de Endocrinología Experimental, dirigido por Gabriela Monreale, y en la Universidad se incorporó el Centro de Biología Molecular, al que se incorporó el Prof. Severo Ochoa. Al cesar en 1978 como Vicerrector de Investigación tuve la satisfacción de constatar que el prestigio investigador de la UAM era muy alto. Por ello no es extraño que en una relación de los 25 científicos españoles con más impacto en la comunidad científica internacional durante el quinquenio 1978-82,

Ya Domingo-1-VII-1984

Margalef, el científico español de más impacto en el mundo

Más que los Nobel

Es, por supuesto, curiosa, aunque su importancia esencial es la de señalar que el método empleado es el índice de visibilidad de Platz —el logaritmo de citas anotadas—, la relación de científicos españoles por su impacto en la comunidad científica internacional durante el quinquenio 1978-82. Como testigo se ponen los casos de Fowler (premio Nobel de Física), Chandrasekhar (premio Nobel de Física), Taube (premio Nobel de Química) y Clintock (premio Nobel de Medicina). No se necesita recalcar que Ochoa es también premio Nobel. La relación de los 25 españoles de más impacto en el mundo científico internacional es la siguiente:

Núm. de orden de españoles	Nombre	Índice de Platz	Disciplina
3	S. Ochoa	2,69	Bioquímica
	B. McClintock	2,63	Medicina
	W. A. Fowler	2,58	Física
	H. Taube	2,55	Química
4	A. G. González	2,47	Química orgánica
5	L. Carrasco	2,44	Microbiología
6	M. Salas	2,34	Biología molecular
7	S. Grisolia	2,33	Bioquímica
8	R. Usón	2,28	Química inorgánica
9	D. Vázquez	2,27	Bioquímica
10	F. Grande Covián	2,25	Bioquímica
11	A. Morales	2,20	Física nuclear
12	M. González	2,17	Medicina
13	E. Muñoz	2,08	Biofísica
14	E. Reinoso	2,07	Anatomía
15	E. Herrera	2,03	Fisiología
16	G. Giménez Martín	1,99	Biología celular
17	J. Barluenga	1,94	Química orgánica
18	A. Jiménez	1,90	Biología molecular
19	A. Rodríguez	1,88	Medicina
20	M. Nieto	1,85	Biología celular
21	F. J. Yndurain	1,84	Física del estado sólido
22	E. Viñuela	1,83	Biología molecular
23	J. Barraquer	1,80	Medicina
24	R. Carbó	1,79	Química orgánica
25	J. Rodríguez Villanueva	1,78	Microbiología

Fig. 4. Relación de los científicos españoles por su impacto en la comunidad científica internacional durante el quinquenio 1978-1982, publicada en el periódico *Ya* el domingo 3 de agosto de 1984. Los subrayados son científicos que trabajan en el campus de la Universidad Autónoma de Madrid.

figurasen 9 científicos que trabajaban en el campus de la UAM (Fig. 4). También aquí se habían cumplido los deseos de Cajal.

Al cesar en 1978 de mis actividades de dirección, pude ocuparme con más intensidad de mi Departamento y dedicarme con energía a la promoción de la obra de Cajal.

El primer paso, para promocionar conocimiento de la importancia científica de Cajal, fue poner en manos de los jóvenes españoles la «Historia de mi labor científica» que refleja con claridad el pensamiento y la aportación científica de Cajal; y en manos de los científicos de habla inglesa, la monumental «Histología del sistema nervioso del hombre y los vertebrados» en inglés. Para conseguir estos dos objetivos tuve un gran aliado: el Prof. de Investigación del CSIC D. Carlos Asensio, gran científico, hombre cordial y generoso.

El Prof. Asensio, Presidente de la Asociación Cultural Hispanonor-teamecana, consiguió que esta patrocinara la edición de «Historia de mi labor científica», edición que hizo Alianza Editorial. Pedimos a Alberto Sols que hiciera el prólogo y yo me ocupé de conseguir el texto, el material gráfico y escribí la introducción; en cuya redacción disfruté, recordando mi primera lectura, y aprendí relejendo a un sabio que «renunció a puestos políticos y representativos y prefirió ser ‘obrero del microscopio’ que, descubriendo ‘hechos’, ‘fomenta el entusiasmo’ de ‘los jóvenes mejor dotados’». La primera edición se agotó enseguida y tuvieron que hacerse varias reimpresiones, que resultaron insuficientes. Lamentamos profundamente que el Profesor Carlos Asensio, actor imprescindible de este logro, no pudiera asistir a la presentación del libro, ya que un des-

graciado accidente según su joven, rica en logros y prometedora vida. Querido Carlos, descansa en paz.

La traducción de la edición inglesa de la «Histología del Sistema Nervioso del Hombre y los Vertebrados» al inglés se inició con todo éxito. El Prof. Max Cowan, primera figura norteamericana en Neurociencia (Presidente de Society for Neuroscience, miembro del AAS, escritor brillantísimo, vicepresidente de la Howard Hughes Medical Institute, vicepresidente del Salk Institute y editor del Journal of Neuroscience y The Annual Reviews of Neuroscience, y sobre todo, gran conocedor de Cajal) se responsabilizó de la traducción. El ministerio de Educación español quiso costear la edición para lo que firmó un contrato con el Prof. Cowan. Se programó presentar el libro en el año 1988 centenario del año cumbre de Cajal, el año que definió la teoría neuronal. Con este motivo se organizó un grupo de trabajo presidido por el Premio Nobel Prof. Ochoa para honrar a Cajal en ese centenario. Todo fracasó, a pesar de la buena voluntad y trabajo de muchos, por el incumplimiento culpable de unos y estupidez egoísta de otros, en una serie de acontecimientos penosos de los que es mejor no querer acordarnos de momento.

AÑOS OCHENTA

También D. Santiago fue el inductor del nacimiento y puesta en marcha de la «Sociedad Española de NeuroCiencia»¹¹. Mi muy positiva experiencia por la asistencia a los congresos anuales de la Society for Neuroscience americana, me animó a proponer a los profesores que nos ocupábamos de la enseñanza integrada de la asignatura de Neurobiología en la Universidad Autónoma de Madrid a poner en marcha los mecanismos para que la patria del fundador de la moderna Neurociencia contara con una sociedad científica sobre esta materia. En el año 1979 iniciamos este recorrido y el año 1985 nació oficialmente la «Sociedad Española de NeuroCiencia».

Por antigüedad me tocó pronunciar el Discurso de Apertura del Curso Académico 1981-1982 en la Universidad Autónoma de Madrid que titulé: «Universidad, Investigación y la Formación de Médicos»¹². Una

¹¹ Reinoso-Suárez FR (2008) Orígenes y primeros pasos de la Sociedad Española de NeuroCiencia (SENC). An R Acad Nac Med (Madrid) 125:157-178.

¹² Reinoso-Suárez FR (1981) Universidad, Investigación y la Formación de Médicos. Universidad Autónoma de Madrid.

parte sustanciosa del discurso la fundamenté en el pensamiento de Cajal, especialmente en lo escrito en sus libros «Reglas y Consejos» e «Historia de mi Labor Científica». En un momento escribo: «Yo aconsejaría a nuestros políticos que leyeran algunas partes de estas dos interesantes obras; y a nuestros universitarios, profesores y alumnos, que leyesen las dos completas. (...) ambas muestran a CAJAL como un ejemplo de buen hacer universitario, de amor a España y a la investigación —amores que van siempre unidos en Cajal—, de entusiasmo y dedicación sin límites. Se deducen consejos prácticos que hoy siguen teniendo vigencia para el desarrollo de la ciencia en cualquier país y circunstancia y desde luego para el mejoramiento de la ciencia española. Todo ello de la mano de uno de los grandes monstruos de la ciencia universal».

Los años ochenta fueron unos años de gran actividad investigadora y de política científica, tanto en España, como de presencia en Europa y América, del Departamento de Morfología de la UAM, que aprovechamos para promocionar la figura de Cajal en todos estos escenarios. Trataré a continuación de hacer una relación cronológica de los acontecimientos más específicamente relacionados con Cajal.

En 1981 nos reunimos en Valencia científicos de Instituto Citológico de Valencia y de las Universidades Autónoma de Madrid, Boston y Valencia, para organizar un Simposio Internacional sobre «Cajal como fundador de la moderna Neurociencia». El simposio se celebró en 1982 en Valencia y en él participaron destacados científicos internacionales en Neurociencia así como muchos neurocientíficos jóvenes españoles. La conferencia inaugural la pronuncié sobre «Cajal: A modern insight in neuroscience». Se publicó el simposio en una preciosa monografía de Elsevier, ilustrada en su portada con un dibujo hecho por Dalí para este evento¹³. También en 1982 codirigí en Santander un Curso de verano titulado: «Ramón y Cajal: científico, educador y humanista» que inauguré con una conferencia titulada «Actualidad de la obra científica de Cajal» publicada un año después¹⁴. También en el año 1981 me propusieron de la oficina de cooperación con Iberoamérica del Ministerio de Asuntos Exteriores la organización de una colaboración con estos países en la promoción de la enseñanza e investigación de la Neurociencia, que acabé

¹³ Reinoso-Suárez FR (1983). Cajal: A modern insight in neuroscience. En Cajal's Contribution to the Neuroscience. Eds. Grisolia, Gueri, Samson, Norton and Reinoso-Suárez. Elsevier Science Publishers, B.V., pp. 3-22.

¹⁴ Reinoso-Suárez FR (1983) Actualidad de la obra científica de Cajal. Arbor 114: 305-313.

de organizar el año 1982 con la ayuda del Prof. Elio García-Austt. Así en enero de 1983 se inició en Caracas (Venezuela) el «I Curso Avanzado Iberoamericano de Neurociencias» con el que se inauguró la «Cátedra Santiago Ramón y Cajal». En total la Cátedra Cajal impartió en Iberoamérica 6 cursos teóricos y prácticos de Neurociencia entre los años 1983 a 1988: 3 en Caracas (Venezuela), 2 en Montevideo (Uruguay) y 1 en Porto Alegre (Brasil) en Julio 1988. En 1983 organicé en Toledo (España) un simposio internacional, patrocinado por la IBRO, sobre «Cortical integration», que inauguré con una conferencia titulada: «Cajal and the neural integration». Publicada por Raven Press en 1984¹⁵. En 1984 organizamos en Madrid un «Ramón y Cajal International Symposium». En el mes de diciembre de ese mismo año fui invitado a pronunciar en Montevideo (Uruguay) una conferencia, con un alto contenido emocional, titulada «Santiago Ramón y Cajal y la Ciencia Neurobiológica Actual». Después de varios años de intentar reactivar el Instituto Cajal en 1984 se nombró con este objetivo por el CSIC un Comité Científico Internacional formado por 5 prestigiosos neurocientíficos internacionales; fui el miembro español de este equipo, que trabajamos hasta 1989 en impulsar la actividad científica del Instituto, en su promoción y organización y en la adscripción de personal científico. Entre otras conferencias y actividades de los años ochenta relativas a Cajal sólo mencionaré mi participación en un simposio internacional sobre Neuroplasticity celebrado en Madrid en 1987 en el que pronuncié una conferencia sobre «Cajal's concepts of plasticity in the central nervous system revisited»¹⁶.

Así llegamos a 1988, el centenario del año cumbre de Cajal. La desazón por no poder celebrar este centenario con la presentación de la traducción inglesa de la «Histología del sistema nervioso del hombre y los vertebrados» se vio atenuada por dos hechos: 1.º Mis buenos amigos Javier DeFelipe y Ted Jones me pidieron que escribiera el prólogo de su magnífico libro «Cajal on the Cerebral Cortex»¹⁷ que fue presentado ese año. Y 2.º, el Anatomischen Institut der Humboldt Universität de Berlin

¹⁵ Reinoso-Suárez F (1984) Introduction: Cajal and the neural integration. En: Cortical Integration: Basic, archicortical and cortical association levels of neural integration. Eds. Reinoso-Suárez F, C Ajmone Marsan. IBRO Monograph Series, Raven Press, New York, vol. 11, pp. 1-11.

¹⁶ Reinoso-Suárez F (1987) Cajal's concepts of plasticity in the central nervous system revisited: A perspective. En Neuroplasticity: A new tool in the CNS pathology. Eds. Masland RL, A Portera-Sánchez, G Toffano. Liviana Press. Padova, pp. 31-37.

¹⁷ Reinoso-Suárez, F (1988) Foreword. En: Cajal on the Cerebral Cortex. DeFelipe J, EG Jones. Oxford University Press, New York and Oxford, pp. VII-IX.

(Alemania) quería celebrar con un simposio, al cumplirse el centenario de la presentación de Cajal en esta Universidad, en 1889, de sus magníficas preparaciones que revolucionaron la vida científica alemana,¹⁸ y me invitaban a pronunciar la conferencia inicial del simposio. En la primavera de ese año me comunicaron que dejaban la celebración para el año 1990 por la comprometida situación de Berlín. Efectivamente, en noche del 9 de noviembre de 1989, mientras cenaba en la casa del Dr. Alexander, director del Department of Neurology del Johns Hopkins Hospital en Baltimore (USA), en el que había dado una conferencia sobre «The prefrontal cortex and the anatomy of the memory», vi caer en directo el muro de Berlín. Toqué los restos de ese muro un año más tarde, en octubre de 1990, comprobando la aún dramática diferencia entre el Berlín oeste y Berlín este, cuando lo crucé para llegar a la Virchow Hörsaal del Anatomischen Institut der Humboldt Universität de Berlin, donde Cajal había presentado sus preparaciones 101 años antes y en donde se inició la reunión científica en honor de Cajal con mi conferencia: «Cajal's work after a century. Insightful ideas of a scientific genius». Otros dos españoles, los profesores Jorge Cervos y Alberto Portera presentaron también sus conferencias en este interesante y emotivo simposio, donde fuimos delicadamente atendidos por los organizadores alemanes (Fig. 5).

DESPUÉS DE LOS AÑOS OCHENTA

En los años noventa y lo que llevamos de siglo XXI han sido muy numerosas mis conferencias y en otros casos escritos sobre D. Santiago. Sólo mencionaré cuatro: Una, al inicio del tercer milenio¹⁹, otra, con

¹⁸ No puedo dejar de transcribir los párrafos que Cajal dedica a este evento, en la pag. 93 de su libro «Historia de mi labor científica», Alianza Editorial, 1981:

«La referida *Sociedad* anatómica (alemana) celebraba aquel año de 1889 sus sesiones en la Universidad de Berlín, durante la primera quincena de octubre.» (...).

«Según era de presumir, estos sabios (His, Schwalbe, Retzius, Waldeyer, y singularmente a Kölliker), entonces celebridades mundiales, iniciaron su examen con más escepticismo que curiosidad. Sin duda esperaban un fiasco. Mas cuando hubieron desfilado ante sus ojos, en cortejo de imágenes clarísimas e irreprochables, el *axón de los granos del cerebelo*, las *cestas pericelulatas*, las *fibras musgosas y trepadoras*, las *bifurcaciones y ramas ascendente y descendente de las raíces sensitivas*, (...) Al fin, desvanecida la prevención (...), las felicitaciones estallaron calurosas y sinceras. (...) El más interesado de mis oyentes fue A. Kölliker, el venerable patriarca de la Histología alemana.

¹⁹ Reinoso-Suárez F (2000) Cajal y la Neurociencia en el umbral del tercer milenio. *An R Acad Nac Med (Madrid)* 117: 451-467.



Fig. 5. Los Profs., de izquierda a derecha, Fernando Reinoso, Jorge Cervos y Alberto Portera, en la puerta del Anatomischen Institut der Humboldt Universität de Berlín, en octubre de 1990, donde Cajal había presentado a los «sabios» alemanes 101 años antes, sus impresionantes preparaciones de la Anatomía del Sistema Nervioso.

un alto valor emotivo para mí²⁰, numerosas conferencias en Academias Científicas, otras muchas instituciones y artículos con motivo del centenario del premio Nobel de Cajal en el año 2006, de las que destaco la expuesta en una reunión del Instituto de España²¹ y, finalmente, otra publicada en «El legado filosófico español e hispanoamericano del siglo XX»²².

PARA TERMINAR

Cajal en el último párrafo de su obra póstuma «¿Neuronismo o Reticularismo?»⁶ dice:

²⁰ Reinoso-Suárez F (2002) Cajal hoy: la permanencia de un genio. *Rev Esp Patolog* 35:373-384.

²¹ Reinoso-Suárez F (2007) Vigencia de la obra científica de don Santiago Ramón y Cajal. En: Santiago Ramón y Cajal. Amador Schüller Pérez (ed.), Instituto de España (Madrid), pags. 11-25.

²² Reinoso-Suárez F (2009) La obra de Santiago Ramón y Cajal. En: El legado filosófico español e hispanoamericano del siglo XX. M Garrido, NR Oringer, LM Valdés, MM Valdés (Cooed.) Cátedra (Madrid), pags. 204-210.

«No somos exclusivos ni dogmáticos».

Pero, en los últimos renglones del párrafo anterior señala:

«Y a la hora de juzgar debemos despersonalizarnos, olvidar prejuicios seductores, propios o ajenos, y ver las cosas, según decía GRACIÁN, como si fueran contempladas por primera vez. Y no temamos a las invenciones técnicas futuras, porque si los hechos han sido bien observados, ellos perdurarán, aunque cambien las interpretaciones».

Es lo que he insistido siempre a mis colaboradores: «si los hechos han sido bien observados» si lo que dices en tu escrito responde objetivamente, a la verdad de lo observado con una técnica fiable, no corrijas los resultados para darle gusto a un *reviewer*, por muy ilustrado que sea. Insiste, en todo caso perfeccionando el estudio, y puedes estar seguro de que «las invenciones técnicas futuras» te darán la razón.

Como ha sucedido con los hechos descritos por Cajal, que aún perduran, porque fueron bien observados, bella y objetivamente representados (nunca faltaron a la verdad) y, además, brillantemente interpretados.

NEUROCIENCIA Y EDUCACIÓN

NEUROSCIENCE AND EDUCATION

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO MORA TERUEL

Académico Correspondiente

Resumen

Se ha levantado un enorme interés en las sociedades democráticas por cambiar, innovar y mejorar la educación y la enseñanza teniendo como base los conocimientos sobre como funciona el cerebro en el contexto de las humanidades, la psicología y la medicina en particular. Hoy se trabaja por construir un marco en el que poder crear una base sólida sobre la enseñanza, más allá de observaciones, opiniones o ideologías, que pueda, llevarse a los maestros, padres y enseñantes en general. Pero no solo a ellos, sino a la sociedad misma, lo que incluye a instituciones de enseñanzas varias, medios de comunicación y desde luego dirigentes a nivel nacional e internacional que tengan que instrumentar políticas y directrices educativas. De esto trata Neuroeducación.

Abstract

There has been a tremendous interest in democratic societies for changing, innovating and improving education and teaching on the basis of knowledge about how the brain works and particularly in the context of the humanities, psychology and medicine in particular. Today we are working to build a framework in which we can create a solid foundation on teaching, beyond observations, opinions or ideologies that can be taken to teachers, and parents. And not only to them, but also to society itself, which includes institutions, media and, of course, national and international leaders who have to implement educational policies and guidelines. This is what Neuroeducation is about.

INTRODUCCIÓN

Hoy se ha levantado un enorme interés por cambiar, innovar y mejorar la educación y la enseñanza teniendo como base los conocimientos

sobre el cerebro. Interés manifestado, de modo explícito, por las más destacadas instituciones docentes del mundo. Sin embargo, es cierto, que todavía queda un largo trecho por recorrer entre los conocimientos que aportan la Neurociencia actual y su aplicación directa en el aula. Hoy se trabaja por construir un marco en el que colocar los conocimientos del cerebro y como basado en ello se interactúa con el medio que rodea al ser humano a lo largo de todo su arco vital en su vertiente específica de la enseñanza y el aprendizaje. Y sobre todo un intento de crear una base sólida sobre la enseñanza, más allá de observaciones, opiniones o ideologías, que pueda no solo llevarse a los maestros y enseñantes en general, sino a la sociedad misma, lo que incluye padres, instituciones de enseñanzas varias, medios de comunicación y desde luego dirigentes a nivel nacional que tengan que instrumentar políticas educativas. Y es precisamente, quizás por todo esto, que ahora, con los conocimientos nuevos que aporta la Neurociencia, comenzamos a darnos verdaderamente cuenta de la importancia de la educación. Kant en su *Pedagogía* vino a decir que el ser humano es lo que la educación hace de él. Y tenía sobrada razón. Lo que no sabía Kant es como esa educación opera en el cerebro humano para que esto sea así. Y eso es lo que esta empezando a desbrozar la Psicología y la Neurociencia Cognitiva actual.

En 2005 una editorial de la revista *Science* (Stern 2005) señalaba que *«El deseo evidente y en aumento por una educación «basada en la evidencia» ha coincidido con un período de progreso espectacular en el campo de la neurociencia que ha captado un enorme interés público general con sus logros, y ello ha llevado a un debate, ya en marcha, acerca de la potencialidad de la neurociencia para propiciar una reforma de la educación»* (editorial *«La Pedagogía se reúne con la Neurociencia»*) En consonancia con ese interés está el proceso que se está realizando por cambiar, innovar y mejorar la Educación y la Enseñanza teniendo como base los conocimientos sobre como funciona el cerebro (Mora 2017) así como el soporte de diversas instituciones, revistas especializadas y por supuesto las políticas de algunos gobiernos, en particular de Estados Unidos. Reflejo de esto último ha sido el creciente número de publicaciones y editoriales en las más prestigiosas revistas científicas del mundo (Mora 2017). Es evidente hoy que aprender, memorizar, enseñar y educar y adquirir conocimiento, lo elaboran las personas con sus cerebros (Mora 2008). Y es por ello que, se está intentando crear puentes de entendimiento entre la Neurociencia y Educación con una solidez que va en aumento y de forma cada vez mas acelerada en los últimos pocos años.

La relación cerebro-enseñanza ha despertado tal interés que hoy se habla de una verdadera «hambre» por conocer todo aquello que sea nuevo en este campo. Los maestros en particular parecen sentir esa necesidad de llevar estos nuevos conocimientos a la enseñanza en las escuelas de primaria y secundaria y algo parecido está empezando a ocurrir también en el ámbito de los profesores universitarios. Hoy, en los inicios de esta nueva andadura, ya hay críticas varias acerca de este proceso (Ansari y Coch 2006) Sin embargo, son más las voces positivas que se escuchan en este contexto. Vale la pena destacar un editorial de la revista *Mind, Brain and Education* en el que los editores (Fisher *et al.* 2007) señalaban «*los científicos a veces argumentan que hablar sobre la biología de la educación es algo prematuro. Dicen que la ciencia tiene antes que responder a las preguntas profundas acerca de cómo funciona la relación cerebro-mente. Por el contrario, nosotros afirmamos que es de la investigación científica (ahora) de donde vendrán los grandes descubrimientos por venir en el campo del aprendizaje y el desarrollo.*». Y también, desde una perspectiva quizá más práctica, Usha Goswami del Centro de Neurociencia y Educación de la Universidad de Cambridge, ha comentado «*Hay un abismo entre la ciencia actual y su aplicación directa en el aula. La mayoría de los científicos sostienen que rellenar ese abismo es prematuro. Sin embargo, en la actualidad, los maestros son receptores de programas de información sobre como enseñar basado en los conocimientos que se tienen del cerebro. Algunos de estos programas contienen cantidades alarmantes de información errónea y a pesar de ello son utilizados en muchas escuelas*» (Goswami 2006).

NEUROCULTURA Y NEUROEDUCACIÓN

George Steiner de la Universidad de Cambridge dijo no hace mucho en una conferencia pública que «*todas las culturas son mortales como mortales son los hombres que las han creado. Y es ahora que nos encontramos en un período de transición cultural. Estamos entrando en la era de la post-religión. Y de ser así, la pregunta es —continuaba Steiner— ¿Que nos espera? ¿Que va a nacer?*» Steiner puso énfasis en la posible emergencia de una nueva forma de pensamiento mas crítico y analítico y desde luego creativo que cambiaría nuestras formas de pensar. Sin duda que en ello se encontraría como centro la Ciencia y el pensamiento científico (Steiner 1999) Y también Eduard Wilson, quizá de modo mas específico habló de una nueva cultura que fuese la base de estilos de vida enfocados a la

supervivencia de la especie humana y de la misma biosfera enfatizando la idea de que para alcanzar este objetivo se necesita conocer mejor como funciona el cerebro humano y esperar lograr con ello desentrañar como se producen los pensamientos, las emociones y los sentimientos, base de la creación de todas las culturas y también de esa nueva cultura de la que hablaba Steiner (Wilson 2003).

Sin duda la ciencia y el pensamiento científico presidirán esa nueva cultura en tanto que ya se esta produciendo un cambio revolucionario en nuestra visión del mundo humano. Ciertamente ya muchos ven en los descubrimientos científicos el origen de este nuevo periodo cultural, y en particular los conocimientos que acabo de apuntar acerca de como funciona el cerebro interaccionando con el resto del cuerpo y con el medio ambiente que le rodea (Mora, Segovia y Del Arco, 2007; Mora, Segovia, Del Arco, De Blas y Garrido, 2012).

A este nuevo cambio cultural basado en conocer como funciona el cerebro algunos lo hemos venido en denominar como Neurocultura, lo que implica no solo una reevaluación de las humanidades sino también un mejor conocimiento acerca de como nos concebimos a nosotros mismos (Mora 2007). Y así, bajo el paraguas de esta Neurocultura están naciendo nuevas disciplinas como Neurofilosofía, Neuroética y Neurosociología, y también Neuroeconomía, Neuroestética y Neuroarquitectura, todas ellas aportando un nuevo enfoque a la luz de los códigos cerebrales que, adquiridos a lo largo del proceso evolutivo, gobiernan el funcionamiento del cerebro. (Mora 2007, Mora 2015). Precisamente los nuevos conocimientos de la Neurociencia acerca de como funciona el cerebro y al amparo de la Neurocultura se ha producido el reciente nacimiento de la Neuroeducación.

UNA NUEVA VISIÓN DE LA EDUCACIÓN

En un marco, que resume todo lo que antecede, es decir, una nueva visión de la educación basada en el cerebro (Mora 2017) Neuroeducación es tomar ventaja de los conocimientos acerca de como funciona el cerebro integrados en la psicología y la medicina en un intento de mejorar y potenciar tanto los procesos de aprendizaje y memoria de los estudiantes como enseñar mejor en los profesores. Neuroeducación no es todavía ninguna disciplina de contenidos reglados. Sería un cuadro no figurativo cuya tela contiene solo pinceladas que alertan sobre lo que en educación

asoma en lontananza, o, si se quiere, es un estado de conocimientos que intenta destacar el momento actual de la relación Cerebro-Educación pensando no tanto en su inmediata aplicación en las aulas y centros de enseñanza, sino en conocer como se esta trenzando ese enlace que, por otra parte, se avizora fructífero. Neuroeducación es «*un andar el camino*» con la educación de la mano de la neurociencia que permita evaluar y mejorar la preparación del que enseña (maestro, profesor) y ayudar a facilitar el proceso de quien aprende (individualidad a cualquier edad).

La comunidad de docentes, los maestros, hace ya mucho tiempo que comparten la esperanza de encontrar nuevos medios educativos basados en hechos científicos y particularmente en la Neurociencia. Y es así que los maestros y profesores reconocidos como buenos maestros o buenos profesores por sus resultados con los alumnos, admiten y afirman que sería muy positivo para ellos y que mejoraría sus capacidades docentes, si se les proveyese de un mejor conocimiento de los últimos hallazgos científicos sobre la emoción, la curiosidad, la atención, la memoria etc. Así es como se está produciendo el nacimiento de la Neuroeducación.

NEUROEDUCACIÓN Y EMOCIÓN

El conocimiento de las emociones y su significado es esencial para conocer la relación entre Neurociencia y Neuroeducación. La emoción es la energía que mueve el mundo. La emoción es ese motor que todos llevamos dentro y nos hace reaccionar ante diferentes tipos de estímulos provenientes del medio ambiente. Las emociones son mecanismos inconscientes que utiliza el individuo para sobrevivir y comunicarse y para hacer más sólidos los procesos de aprendizaje y memoria. Hoy sabemos además que las emociones son el ingrediente básico de los propios procesos cognitivos. En definitiva la emoción o las emociones son procesos por los que el medio ambiente, el cerebro y el resto del organismo forman un todo funcional. Sin duda que la emoción es uno de los fundamentos biológicos mas profundos del ser vivo y desde luego de la existencia humana (Mora 2015).

La elaboración neuronal de las emociones corresponde a un «cerebro dentro del cerebro» que se conoce como cerebro límbico o cerebro emocional. Su importancia principal radica en que lo que se ve, se oye, se toca, se paladea o se huele, tras ser analizado sin significado emocional alguno por las correspondientes áreas sensoriales específicas de la corteza cere-

bral, pasa por el filtro de las redes neuronales que componen el sistema emocional y es allí a donde estas percepciones sensoriales, ya creadas, se les acuña la etiqueta de bueno o malo, placentero o doloroso, atractivo o rechazable, interesante o soso. Más tarde, cuando esa información, ya coloreada de significado emocional, pasa a las áreas de asociación de la corteza cerebral se elaboran los procesos mentales, de razón y de pensamiento y las funciones ejecutivas complejas. De este modo los abstractos o ideas con los que trabajan los sistemas distribuidos de las cortezas de asociación para crear el pensamiento ya están impregnadas de emoción.

En particular parecen fundamentales los circuitos neuronales de una estructura del sistema límbico, la amígdala, que viene conectada a casi todas las áreas del cerebro (Pessoa 2008). Hoy sabemos que el binomio emoción-cognición es un binomio indisoluble que nos lleva a concebir de cierto que no hay razón sin emoción. Binomio cardinal para entender la esencia de lo que es enseñar y aprender pues es de la emoción que se enciende la curiosidad y de ella la atención explícita y con esta última los procesos de aprendizaje y memoria. Con el conocimiento de estos procesos básicos cerebrales se fundamenta y asienta el concepto de neuroeducación.

NEUROCIENCIA Y EDUCACIÓN

Los ingredientes neuronales de lo que conocemos como emoción, curiosidad, atención, conciencia, procesos mentales, aprendizaje, memoria y consolidación de la memoria y también sueño y ritmos biológicos y todo ello desde el niño al adulto y el viejo (Mora 2008, 2017; Gruber, Gelman y Rangnath 2014) ya están comenzando a ser aclarados por la Neurociencia. Es más, la Neurociencia nos enseña que todos estos procesos no son eventos singulares en el cerebro con un sustrato neuronal único, sino procesos múltiples y diferentes en los que participan muchos y diferentes circuitos cerebrales, a tiempos diferentes y localizados en áreas diferentes del cerebro y que se ponen en marcha por estímulos diferentes del medio ambiente. De este modo hoy se conocen, por ejemplo, varios tipos de procesos atencionales y cada uno con sus propias redes neuronales. Así se habla de una atención base, tónica, dispersa; una atención de alerta, de foco fijo y preciso; una atención orientativa, de identificación; una atención ejecutiva (para el estudio); una atención virtual (procesos creativos); y ya se comienza hablar de la posible existencia de una atención digital (navegar por internet) (Raz y Buhle 2006) Del mismo modo

se sabe hoy de los diversos tipos de memoria y de otros muchos procesos relevantes para el aprendizaje (LaBar y Cabeza 2006).

Adentrarse en estos conocimientos, determinar esos tiempos y relacionarlos con la eficiencia del aprendizaje y la enseñanza, bien pudiera ayudar a utilizarlos mejor. Es más, se comienzan a poner en mesa de estudio los «tiempos atencionales» diferentes según los temas diferentes a los que haya que prestar atención. Y aun cuando todavía no se conoce en Neurociencia, si sabemos por psicología que el «tiempo atencional» en el niño (el tiempo que el niño es capaz de mantener la atención) no es el mismo que el del adulto tanto para aprender una percepción concreta como para aprender un concepto abstracto relativamente complejo. Y que en todos los casos «el tiempo atencional» que se requiere para atender las enseñanzas en una clase bien pudiera ser también diferente y bastante dependiente del entrenamiento previo que tengan quienes lo reciben. Precisamente, disecar todos estos ingredientes de la atención, en términos neurobiológicos y educativos puede ayudar a conocer los tiempos reales y los componentes reales necesarios para poder adecuar las enseñanzas a cada edad y hacerlas más efectivas y eficientes y también ayudar a conocer como estos tiempos e ingredientes pueden ser modificados. Este es el camino que permitirá hacer avanzar la Neuroeducación (Mora 2017).

NEUROMITOS Y RITMOS CIRCADIANOS

Este nuevo camino que llamamos Neuroeducación no está carente de problemas. Uno, ciertamente básico, es la enorme dificultad del lenguaje en la transferencia de los conocimientos de la Neurociencia desde los neurocientíficos a los maestros, para que éstos capten con certeza y seguridad esta transmisión y poder así aplicarlos en la clase y los alumnos. El segundo gran problema es seleccionar con claridad los datos neurocientíficos que, transferidos al maestro, sean de aplicación real y beneficien su labor. Y lo tercero, no excederse en las expectativas que se están generando en algunos casos en los medios de comunicación, y aún en los maestros, en el sentido de ser realistas con las posibilidades que esta nueva aventura intelectual puede aportar y no caer en la trampa, tantas veces abierta, de intereses espurios. Precisamente una precipitación en este camino es lo que ha dado lugar al nacimiento de los «Neuromitos», es decir, a la aplicación en los colegios de conocimientos neurobiológicos distorsionados, lo que es lo mismo que decir, a la aplicación de falsos conceptos o conceptos

«neuro» erróneos. Y es que hay gentes que ofrecen a los colegios paquetes de información «neuro» que supuestamente son útiles y podrían guiar a los maestros a mejorar su enseñanza y no lo son. Y lo mismo se podría decir, quizá con otros matices, para los profesores de Universidad que estén alejados de la Psicología Cognitiva o la Neurociencia Cognitiva.

Pero además la Neuroeducación enmarca toda una serie de factores «reales» que influyen decisivamente en ese día a día del colegio, la universidad o el trabajo, como son el dormir bien, comer bien o las características circadianas individuales que permiten trabajar mejor temprano o tarde en el día, lo que permite optimizar, en definitiva, las actividades educativas. Y también esos otros factores ya referidos y que engloba lo que llamamos Neuroarquitectura y que incluyen la propia arquitectura del colegio y la orientación de las aulas, la luz, el ruido, la temperatura, el color, los dibujos o los posters en sus paredes y sus entornos (zonas verdes, árboles, plantas, flores, piedras, agua) (Mora 2013, Dadvan et al. 2015).

DETECTANDO PROBLEMAS TEMPRANOS

La Neuroeducación pretende ser una avanzadilla en el colegio capaz de detectar de forma temprana a aquellos niños con problemas que dificultan la enseñanza, como pueden ser los casos de dislexia, acalculia, autismo o hiperactividad y atención dispersa, ansiedad o fobias o lesiones cerebrales sutiles. En estos casos el papel inicial del maestro en el colegio es de un valor inestimable al ser el primero en detectar estos procesos que asoman en la conducta de los niños de forma muy temprana. Por ejemplo niños a muy corta edad que no son capaces de distinguir entre el sonido «da» y el sonido «pa» en una palabra lo suficientemente rápido (como lo hacen la media de los niños de su edad) ya puede estar indicando una lentitud en el proceso por el que puede luego enlentecerse la velocidad de lectura normal durante el desarrollo. O tantos otros problemas que puedan ser corregidos por un tratamiento logopédico, médico o psicológico conductual temprano. Cada vez es más claro que es durante los primeros 6 a 12 meses de vida del niño el tiempo en el que ya se pueden detectar signos y síntomas sutiles que pueden luego repercutir negativamente en el proceso normal de aprendizaje. Pero igual se puede decir para los años todavía tempranos que siguen. Por ejemplo, la dislexia o la acalculia o el síndrome de déficit de la atención y la hiperactividad o el autismo o la misma ansiedad son síndromes que se benefician

marcadamente con intervenciones psicológicas y conductuales si estas se inician muy temprano y en los que el seguimiento de esta terapéutica con estudios de resonancia magnética funcional ha demostrado ser de un beneficio extraordinario en los niños.

OTRAS PERSPECTIVAS EN TORNO A LA NEUROEDUCACIÓN

La neuroeducación comienza a permitir evaluar y reforzar la existencia del medio social, de la familia y la propia cultura como determinantes de la capacidad de aprender en los niños además de reconocer que la variabilidad en sus capacidades durante ese aprendizaje se debe en parte no solo a sus constituyentes genéticos sino también y de modo muy sobresaliente a los cambios, que, desde el mismo nacimiento, produce el medio ambiente en sus cerebros.

Neuroeducación trata, con la ayuda de la Neurociencia, de encontrar vías a través de las cuales poder aplicar en el aula los conocimientos que van apareciendo sobre el cerebro en relación con la emoción, la curiosidad y la atención y la lectura, la escritura y las matemáticas Y de estos conocimientos sacar provecho e intentar aplicarlos tanto a los alumnos como a los mismos maestros y profesores. La Neuroeducación está en las primeras andaduras de un largo camino que recorrerá paralelo en su recorrido el progreso tanto de la Psicología como la Neurociencia Cognitiva. Hoy, por ejemplo, ya tenemos ideas acerca de como provocar la curiosidad en los niños o estudiantes en general y con ella la atención en la clase (Mora 2017) Y esto es fundamental, pues para que un alumno preste atención en clase no vale exigirle, sin más, que lo haga. Eso sirve de bien poco, sobre todo si el profesor es aburrido y aun con un profesor activo y un tema que pudiera ser interesante. Hay que «encender» primero la emoción. Todo esto debe llevar a crear métodos y recursos capaces de evocar la curiosidad en los alumnos por aquello que se le explica. Métodos aplicados a cada edad, del niño primero, más tarde en la pubertad y la adolescencia y después en el periodo universitario y adecuándolos, además, a su propia individualidad y a las materias que se enseñan. Métodos siempre adaptados a la alegría, al despertar, al placer y nunca al castigo pues hoy ya sabemos que «la letra con sangre no entra». El castigo, el dolor como estímulo para aprender es un método primitivo, consustancial con la supervivencia en otros tiempos duros de la humanidad (Mora 2015).

Neuroeducación es conseguir la «mentalización» de los profesores en cuanto a conocer como funciona el cerebro, extrayendo de ello conocimiento que ayude a enseñar y aprender mejor, principalmente en los niños. Solo la idea (y la responsabilidad) puesta en la cabeza del maestro, de que lo que enseña tiene la capacidad de cambiar los cerebros de los niños en su física y su química, su anatomía y su fisiología, haciendo crecer sinapsis o eliminando otras y conformando circuitos neuronales cuya función se expresa en la conducta y en los procesos mentales ya cambia la propia percepción que el maestro tiene de la enseñanza. Con este nuevo enfoque el maestro experimenta, a su vez, un cambio en su propio cerebro, que le lleva a ser consciente de que lo que enseña es algo mas profundo que los propios conocimientos que transmite. Y es que el solo conocimiento de que los cambios sinápticos del cerebro son resultado de la enseñanza que reciben sus alumnos puede ya transformar la actitud de muchos maestros y producir en ellos un tono diferente, emocional y cognitivo, en la forma que enfocan y ven la enseñanza. Todo esto implica un cambio importante, pues requerirá la formación nueva de los enseñantes y rellenar ese espacio que separa los conocimientos del cerebro con la educación y la enseñanza con programas nuevos que alcancen la realidad de los colegios particularmente y desde luego a todo el arco de las diversas instrucciones que transmiten conocimiento.

ALGUNAS CONCLUSIONES FINALES

La Neuroeducación pretende alcanzar diseños y estrategias capaces de ser implantados en el aula y servir y ayudar tanto a quienes enseñan como a los que aprenden. Y en referencia «a los que aprenden» puntualizar que no son solo «los niños», sino al ser humano en todo su arco de su desarrollo, desde el recién nacido, la primera, segunda y tercera infancia, la pubertad y adolescencia, la primera y segunda juventud e, incluso, en el periodo adulto y a lo largo de ese tiempo complejo que llamamos envejecimiento (proceso en actual revisión profunda dentro de la concepción revisada del arco vital humano) en el que es obvio que se sigue aprendiendo y memorizando.

Neuroeducación es pues un marco donde se colocan los conocimientos del cerebro y su interactuación con el medio que le rodea en su vertiente específica de la enseñanza y el aprendizaje. Y sobre todo un intento de crear, apoyándose en los datos que puede aportar la investigación

científica, una base sólida, que pueda llevarse no solo a los maestros y enseñantes en general sino a la sociedad misma, lo que incluye padres, instituciones de enseñanza varias, medios de comunicación y desde luego dirigentes a nivel nacional que tengan que instrumentar políticas educativas. Neuroeducación pretende conocer que herramientas puede proveer la Neurociencia que de modo práctico sirvan para enseñar de modo más eficiente desde la escuela hasta la enseñanza media y la universidad. Este sería en definitiva el objetivo de la neuroeducación.

En definitiva, neuroeducación es ese camino que nos lleva a obtener y aplicar nuevos conocimientos acerca de como se aprende y memoriza de una forma cambiante, mes tras mes, año tras año. Y es cierto que en este sentido nuevos conocimientos aparecen cada poco tiempo que nos llevan a asimilar nuevas ideas, nuevos instrumentos y máquinas, y nuevos métodos. Finalmente, neuroeducación hace la propuesta de la creación de una nueva profesión, aquella de los Neuroeducadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Ansari, D., Coch, D. Bridges over trouble waters: education and cognitive neuroscience. *Trends in Cognitive Neuroscience*. 2006: 10, 146-151.
- Dadvand, P., Nieuwenhuijsen, M.J., Esnaola, M., Forn, J., Basagaña, X., Alvarez-Pedrerol, M., Rivas, H. Lopez-Vicente, M., De Castro Pascual, M., Su, J., Jerrett, M., Querol, X., Sunyer, J. Green spaces and cognitive development in primary school children. 2015 WWW. PNAS.org/cgl/doi/10.1073/1503402112.
- Fisher, K.W., Daniel, D.B., Immordino-Yang, M.H., Stern, E., Battro, A., Kolzumi, H. Why mind, brain and education? Why now? 2007: *Mind, Brain and Education* 1, 1-2.
- Goswami, U. Neuroscience and education: from research to practice? *Nature Review Neuroscience* 2006: 7, 406-413.
- Gruber, M.J., Gelman, B.D., Rananth, Ch. States of curiosity modulate hippocampus-dependent learning via the dopaminergic circuit. *Neuron* 2014: 84, 486-496.
- Kant, I. *Pedagogía*. Akal. Barcelona, 2003.
- Mora, F. *Neurocultura*. Alianza. Madrid, 2007.
- Mora, F. *El Reloj de la Sabiduría*. Alianza. Madrid, 2008.
- Mora, F. *¿Es posible una cultura sin miedo?* Alianza. Madrid, 2015.
- Mora, F. *Cuando el cerebro juega con las ideas*. Alianza. Madrid, 2016.
- Mora, F. *Como funciona el cerebro*. Alianza. Madrid, 2017.
- Mora, F. *Neuroeducación*. Alianza. Madrid, 2017.
- Mora, F. *Ser viejo no es estar muerto: La emoción como sentido a una larga vida*, Alianza. Madrid. 2017.
- Mora, F. *Neuroculture: A new cultural revolution?* In: *Art, Aesthetics and the brain*. Huston, J.P., Nadal, M., Mora, F., Agnati, L.F., Cela-Conde, C.J. (Eds.) (Pp 3-18) Oxford University Press. Oxford, 2015.

- Mora, F., Segovia, G., Del Arco, A., De Blas, M., Garrido, P. Stress neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Research* 2012: 1475, 71-82.
- Pessoa, L. On the relationship between emotion and cognition. *Nature Review Neuroscience* 2008: 9, 148-158.
- Steiner, G. Conferencias Internacionais de Filosofia do Instituto Piaget: «Da condição Humana». Viseu, Portugal, 1999.
- Stern, E. Pedagogy meets neuroscience. *Science* 2005: 310, 745.
- Wilson, E. O. *The future of life*. New York: Knopf Publishing Group, 2003.

INTERVENCIÓN DE LA PROF.^a CASTELLANO ARROYO

En su exposición ha mencionado la importancia del cerebro emocional en la educación. En mi experiencia en el ámbito de la violencia en general, la familiar y la de género, en particular, encontramos en el agresor, con frecuencia una alta inestabilidad emocional y un bajo control de emociones y sentimientos. Considera que sería importante en el ámbito educativo, ya desde los niveles infantiles, que los niños trabajaran en el reconocimiento de sus emociones y sentimientos y los supieran transmitir a los demás, en una comunicación y trato de respeto e igualdad? Creo que esto prepararía para comprender mejor los sentimientos y emociones de los demás y aceptarlos como son. ¿Cree que estos procesos mejorarían la comunicación y alejarían el recurso a la violencia para resolver situaciones de convivencia?

CONTESTACIÓN A LA INTERVENCIÓN DE LA PROF.^a CASTELLANO ARROYO

Mi contestación es afirmativa a su primera pregunta. Una educación temprana en valores y normas es esencial hoy. Máxime cuando conocemos los períodos de desarrollo a lo largo de todo el arco vital del ser humano. Valores a los 3-7 años: puntualidad, responsabilidad o cumplimiento de compromisos, respetuoso con el espacio y tiempo de los demás, individualidad, autosuficiencia, autocontrol, impulsividad, dominio emocional del lenguaje, principios muy básicos de la ética y tantos otros. Valores y normas a los 7-18 años y con el lenguaje adecuado a cada edad: libertad, dignidad, igualdad, nobleza, justicia, verdad, belleza, felicidad y tantos otros.

A la segunda pregunta mi respuesta es decididamente sí.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 15 DE MARZO DE 2016

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

**ACTUALIZACIÓN EN LOS PROCEDIMIENTOS DE
RECONSTRUCCIÓN DE ACCIDENTES DE TRÁFICO**
*UPDATE IN TRAFFIC ACCIDENT RECONSTRUCTION
PROCEDURES*

Por el Ilmo. Sr. D. JAVIER LADRÓN DE GUEVARA Y GUERRERO

Académico Correspondiente

Resumen

El fin de esta exposición es describir los nuevos procedimientos de reconstrucción de accidentes de tráfico terrestre de vehículos de cuatro ruedas, a partir de los sistemas de recogida de datos y uso de materiales inteligentes. La mayor parte de los vehículos modernos poseen sistemas de recogida de datos del funcionamiento de sus diferentes estructuras, así como de las aceleraciones a que están sometidos y datos de su entorno. Además, sus estructuras se diseñan utilizando materiales que guardan memoria de los esfuerzos a que son sometidos. El estudio de la información recogida por estos sistemas, comparada con las lesiones de las víctimas permite una reconstrucción precisa de la dinámica del accidente y sus circunstancias. La información médica más relevante son las lesiones de la piel y de los tejidos blandos. La información tecnológica más relevante es la derivada del uso de los elementos de seguridad del vehículo (airbags, cinturones de seguridad y deformación de las estructuras).

Estos sistemas son precisos en accidentes con velocidades intermedias, hasta 80 km/h, y cuando el número de vehículos implicados es bajo. Permiten una reconstrucción virtual del accidente y contrastar las diferentes hipótesis sobre la dinámica y causas del accidente. Si las velocidades o el número de vehículos son elevadas, los modelos de reconstrucción no son fiables. De estos estudios se deduce que durante el accidente la dinámica de los cuerpos en el

interior del vehículo es muy compleja, y no puede determinarse una velocidad segura para los ocupantes. Sólo puede establecerse una estimación de la probabilidad de sufrir lesiones según las aceleraciones/desaceleraciones a que están sometidos los cuerpos.

Abstract

The purpose of this conference is to describe the new procedures for the reconstruction of road traffic accidents of four-wheeled vehicles, based on data collection systems and the use of intelligent materials. Most modern vehicles have data collection systems for the operation of their different structures, as well as the accelerations to which they are subjected and data of their environment. In addition, their structures are designed using materials that keep memory of the efforts to which they are subjected. The study of the information collected by these systems, compared with the injuries of the victims allows a precise reconstruction of the accident dynamics and its circumstances. The most relevant medical information are skin and soft tissue injuries. The most relevant technological information is derived from the use of vehicle safety elements (airbags, safety belts and deformation of structures).

These systems are accurate in accidents with intermediate speeds, up to 80km / h, and when the number of vehicles involved is low. They allow a virtual reconstruction of the accident and contrast the different hypotheses about the dynamics and causes of the accident. If the speeds or the number of vehicles are high, the reconstruction models are not reliable. From these studies it is deduced that during the accident the dynamics of the bodies inside the vehicle is very complex, and a safe speed for the occupants can not be determined. An estimate of the probability of suffering injuries can only be established according to the accelerations / decelerations to which the bodies are subjected.

Excelentísimo Sr. Presidente, Excelentísimos Señores Académicos, Damas y Caballeros:

Antes de entrar en el núcleo de mi exposición querría agradecer la ocasión que tengo de compartir con ustedes estas nociones sobre actualizaciones de la investigación de accidentes de tráfico que en los últimos años han sido sustantivas en los aspectos de la reconstrucción. También querría agradecer al profesor Rodríguez y por supuesto también al presidente de la Academia profesor Poch el haber contado conmigo para realizar la sesión de esta tarde, sobre todo por el privilegio de haberla compartido con la profesora Castellanos.

En relación al tema que nos ocupa no voy a hacer una exposición amplia de «en qué consiste la reconstrucción de los accidentes de tráfico» porque es un tema tan extenso que sería imposible poder desarrollarlo aquí. Fundamentalmente nos vamos a centrar en algunos trabajos que

hemos realizado en los últimos años y, exclusivamente, en la reconstrucción de los accidentes de tráfico con vehículos de 4 ruedas.

Los accidentes de tráfico adquieren importancia real a partir de finales del siglo XIX cuando empiezan a ser un problema social y sanitario. Inicialmente eran accidentes de tráfico a muy baja velocidad. Sin embargo, en las últimas décadas hemos entrado en una fase en que lo fundamental son las enormes energías cinéticas que se adquieren en los movimientos de alta velocidad. En los próximos años presenciaremos una nueva modificación en los accidentes de tráfico en el sentido de que se pretende que a partir del año 2022 estén legalizados los vehículos sin conductor y, sobre todo, a partir del 2024 pretenden modificar las normas para que la conducción manual no sea directa, sino desde una central informática que decide si las instrucciones son adecuadas o si se está corriendo algún riesgo.

El estudio que yo expondré está centrado en el uso de los datos que los nuevos sistemas tecnológicos aportan en los accidentes. Fundamentalmente hay dos fuentes informativas: por una parte se ha utilizado la base informativa que el consorcio europeo de fabricantes de vehículos ha tenido que aportar para hacer la acreditación de los elementos de seguridad. Esta es una base de datos muy relevante porque no sólo tiene que dar datos de registros de los sensores, sino también datos estructurales de los vehículos, lo que permite hacer una reconstrucción muy precisa de los daños que han tenido esos vehículos y como se han tenido que producir esos daños. El otro elemento han sido las tablas lesionológicas no agregadas. Entre los años 2004 a 2012 la mayor parte de las compañías de seguro centroeuropeas, cuando llegaban a acuerdos judiciales tenían que presentar información completa aunque, anónima, del accidente. En esta información se incluía tanto la de carácter médico, como la documentación de lo que aquí llamaríamos atestado y daños de vehículos. En algunos países esto aún sigue en vigor; los datos que tenemos disponibles son hasta 2015. Otra fuente informativa importante, aunque ya cerrada, es el AMIS (Asociación de Intermediarios de México). Aunque sus normas legales son diferentes a las nuestras, en los expedientes se dispone de una información bastante completa no sólo en cuanto a datos lesionológicos, sino a los otros datos referentes a los accidentes.

El análisis de toda esta información, aún en su fase inicial, contradice algunos de los paradigmas que sobre esta materia vienen operando desde hace años. Centrándonos exclusivamente en los ocupantes de vehículos de 4 ruedas, nos damos cuenta de que los datos médicos más fiables y úti-

les para la reconstrucción de los accidentes son las lesiones que producen marcas en la piel y las lesiones de tejidos blandos. Las lesiones óseas prácticamente no tienen ningún valor, porque son extraordinariamente variables en sus resultados con impactos que tienen características muy similares. Exactamente lo mismo ocurre en cuanto a lesiones de órganos internos. Mediante los procedimientos de registro que luego comentaremos, se evidencia que la cinética de los ocupantes del habitáculo es realmente muy compleja y en ese sentido es imposible el deducirla incluso, salvo que se disponga de una grabación de la misma.

Lo que aquí se buscaba inicialmente y es por lo que se financió este estudio, era establecer los límites para seguridad sin lesión para las aceleraciones-deceleraciones en los distintos tipos de accidente. Esto se ha comprobado que, salvo en accidentes a baja velocidad, es técnicamente imposible porque intervienen tantos factores que realmente no hay un límite práctico útil. De hecho esto es un trabajo que inicialmente financió el consorcio europeo de fabricantes de automóviles con el fin de establecer estos límites de seguridad sin lesión y que se apoyó desde el consejo de Europa, pues se preveía que eran unas medidas interesantes desde el punto de vista legal y de seguridad. En la práctica, lo que se ha comprobado es que en los vehículos modernos no hay sistemas de seguridad absoluta a partir de 80 km/h, pero que toda la información recabada sí es útil para la reconstrucción de cómo se generan los accidentes. Posiblemente mediante estas reconstrucciones puedan abordarse nuevos sistemas de seguridad, o modificaciones de los ya existentes que disminuyan la incidencia o la gravedad de lesiones por desaceleraciones en los accidentes.

Otro hallazgo significativo es que los datos extramédicos del accidente aportan más información que los puramente médicos. Los datos de registro de daño y deformaciones de vehículos son muy precisos. Sabemos exactamente cuales son las fuerzas que se han ejercido. Muchas veces podemos deducir cuando se han sometido en varios momentos en el mismo vector, con la misma dirección, etc. si han sido en varias fases, cuáles han sido las fases, el orden de las mismas. Si se conocen bien los datos de la calzada puede realizarse una reconstrucción dinámica muy precisa del accidente.

Si juxtaponemos los datos lesionológicos de los ocupantes del vehículo con los cinéticos estimados en la reconstrucción del accidente, la reconstrucción tiene una fiabilidad enorme. Sin embargo hay dos elementos con limitaciones que por ahora no son fáciles de resolver: por una parte

en los vuelcos con rotaciones del vehículo, establecer las energías cinéticas que han actuado y sobre todo los desplazamientos de los ocupantes es poco fiable; y sobre todo cuando son accidentes múltiples (con más de tres vehículos), es imposible hacer una reconstrucción fiable. Si intentamos analizar cómo se generan las extinciones de energías cinéticas, los choques elásticos, semi-elásticos... en cuanto son más de tres vehículos u objetos interactuando, el sistema se vuelve caótico y la reproducción imposible. Afortunadamente, fuera de estas limitaciones sí podemos conocer con bastante precisión lo ocurrido en el transcurso del accidente.

Salvo que haya un imperativo legal, la compañías de seguros no suelen dar información precisa sobre cuánto gastan en indemnizaciones o, por ejemplo, es muy difícil saber cuánto se gastan en la litigación por accidentes de tráfico. Si partimos de datos objetivos aportados por la Administración, nos percatamos que el gasto es brutal. Por ejemplo, en España el año pasado hubo 54.416 bajas con IT como consecuencia de accidentes de tráfico, con una media de días de baja de más de 39. Se pagó más de 177 millones solamente como consecuencia de estas bajas. Y a ello habría que sumar los cuadros de discapacidad, invalidez, la morbilidad que generan los accidentes de tráfico, que todos ustedes pueden deducir, pero que no están disponibles en forma desagregada.

Aunque todo lo anterior justifica la relevancia de la reconstrucción de los accidentes de tráfico, pues es el mecanismo básico para establecer la responsabilidad de las partes implicadas, hay otra serie de factores que aumentan su importancia actual. El primero, ya delineado por la Dra. Castellanos, es la última reforma del Código Penal, que afecta muy sustantivamente los accidentes de tráfico. Al despenalizar las faltas, los accidentes de tráfico ya no pertenecen a la jurisdicción Penal sino a la Civil, por lo que no hay intervención automática del juzgado en la investigación, sino que pasa a depender de las partes. Los atestados realizados por la Guardia Civil u otras fuerzas de seguridad tenían siempre una calidad aceptable, y la intervención del médico forense en la valoración de las víctimas, garantizaban un análisis imparcial del caso. Con la normativa actual, estos elementos moderadores desaparecen y se hará evidente la asimetría de medios entre las partes.

Por otro lado las compañías de seguros tienen una sensación de posible riesgo tremendo. Sospechan que los accidentados puedan exagerar los aspectos que conducen a indemnizaciones exageradas, lo que dispararía sus gastos en una cuantía que ellos mismos no son capaces ahora mismo de estimar.

Las medidas de seguridad disponibles en los vehículos modernos, son realmente muy eficaces, y algunas requieren aparatos electrónicos de registro que, indirectamente aportan información de como se ha producido el accidente. Además, se utilizan materiales inteligentes que no solamente están diseñados para ser eficaces en la actividad de protección, sino que además guardan un registro de las fuerzas a las que han sido sometidas. Todo ello aporta información muy precisa de lo que ha ocurrido. Además hay otros sistemas de registro extravehiculares muy extendidos. Por ejemplo ahora mismo, cuando se produce un accidente en la vía pública suele disponerse de videos de seguridad o grabados por particulares.

Dentro de los elementos de seguridad del vehículo y de la calzada, los más trascendentes desde el punto de vista de la reconstrucción son las estructuras deformables que absorben energía del vehículo. En la actualidad, un utilitario es más seguro en caso de impacto que un vehículo 4x4, pues el primero tiene una gran capacidad de absorción de energía, mientras que el 4x4, si es auténtico, necesita un bastidor muy rígido y la absorción de energía cinética no la sufre el vehículo sino los ocupantes.

Los anclajes y los elementos estructurales de refuerzo del vehículo cuando se producen impactos de muy alta energía y las estructuras deformables no son útiles porque han absorbido el máximo de energía para el que están diseñadas, son especialmente útiles. Estos elementos estructurales se proyectan para tolerar impactos muy intensos y se puedan estudiar en los accidentes de muy altas energías.

Los materiales inteligentes, utilizados en los cinturones de seguridad actuales, permiten saber a qué fuerzas han estado sometidos durante el accidente. Incluso podemos deducir si la conducción de ese vehículo ha sido agresiva y el cinturón ha sufrido varias elongaciones a lo largo de su vida activa. En el habitáculo, los respaldos, reposacabezas, etc... disponen de regulaciones eléctricas, con memoria para varios conductores o pasajeros y se puede conocer su regulación en el momento de producirse el impacto. Si conocemos con la biometría del sujeto accidentado, podemos saber cómo han actuado estos elementos de seguridad durante el o los impactos.

Específicamente los cinturones de seguridad y los airbags son dos de los elementos de seguridad que más datos nos aportan, pues requieren la implementación de elementos electrónicos que registran las fuerzas a las que ha estado sometido el vehículo. Todos sabemos que nuestros vehículos tienen airbags y cinturones de seguridad pero casi nadie sabe

que también tienen un kinetómetro que está colocado más o menos en el centro de gravedad del vehículo y hace un registro constante de las aceleraciones a las que ha estado sometido ese vehículo durante, al menos de los últimos 20 segundos, con lo cual la reconstrucción del accidente es bastante sencilla.

En esta diapositiva tienen ustedes algunos elementos de absorción de impactos como son el capó, las aletas, y luego las estructuras rígidas. Por ejemplo las estructuras rígidas del habitáculo que «sujetan el techo» son muy relevantes, porque nos indican a qué velocidad se ha producido el vuelco, a qué altura máxima ha volado el vehículo antes de producirse el impacto, cuantos impactos ha sufrido, etc... Estas estructuras son de aceros especiales e incluso tienen unos testigos en vehículos de alta gama que detectan el número de impactos.

A los cinturones de seguridad ahora se les incorporan independientemente del tejido que tengan, unas fibras inteligentes, con las cuales y mediante técnicas de microscopía, y viendo las elongaciones a las que han sido sometidas, podemos saber en la vida útil a qué tracciones han sido realizadas, como pueden ver en la diapositiva.

Mi intervención en este capítulo de la Medicina Legal fue a través de los elementos electrónicos que recogen información: los denominados «*Cars-data-records*». Inicialmente se plantearon como un elemento para implementar sólo vehículos comerciales y como un sistema de aseguramiento para los ocupantes (taxis, limusinas, vehículos de alta gama...) pero por el abaratamiento de las técnicas informáticas se están extendiendo rápidamente a todos los vehículos. Estos elementos están diseñados para recoger información del vehículo, no sólo del desplazamiento, posición, aceleraciones, parámetros del propulsor, etc.. sino que incluso pueden grabar lo que ocurre en el interior del habitáculo. Los kinetómetros, son necesarios para que se activen los airbag y los sistemas de seguridad y los tienen ya todos los vehículos. Incluso, actualmente, la mayor parte de los vehículos de alta gama tienen centrales informáticas que dan una gran cantidad de información, a veces incluso transmitida en tiempo real por conexión 4G o 5G.

El modelo básico del *Cars-data-recorder*, que pueden apreciar en la imagen, es un sistema de información/almacenamiento con una memoria como la que tienen las cajas negras de los aviones. Es muy resistente y, aunque se quede sin electricidad no desaparece el contenido de su memoria. Suelen tener la limitación de no ser resistentes al fuego, pues no están ignífugados y si llegan a sumergirse más de 1.5-2 m durante

más de 24 h se deteriora el contenido de la memoria. Dan gran cantidad de detalles de los segundos antes del accidente como la velocidad, las aceleraciones, uso del freno, etc... Aun en los casos en los que el cliente solicite que no mida la velocidad, ésta es fácil deducirla, pues conocemos la marcha y número de revoluciones del vehículo. A veces, incluso recoge las revoluciones por minuto de cada una de las ruedas y posición del volante, con lo cual los cálculos de velocidad son muy precisos.

También es frecuente el uso de cámaras en los coches, lo que no crean que es exclusivo de taxis, vehículos de alta gama o países ricos. Por ejemplo es muy común en Ucrania y muchos países árabes, y se hace para evitar las demandas por falsos atropellos. Incluso estas cámaras hay mucha gente que las pone por diversión como las gopro. Esto, a veces permite reconstruir accidentes de vehículos distintos al que tiene el sistema de grabación o, como ven en la imagen, un accidente aéreo

Puesto que se requiere para el funcionamiento de los airbags y los cinturones de seguridad, el kinetómetro es el más típico de los sistemas de recogida de datos. Como ven está en el suelo del vehículo muy próximo a su centro de gravedad y recoge, como mínimo, los movimientos y aceleraciones a los que se ha sometido el vehículo en los últimos 20 segundos y en los 3 ejes. Son necesarios para que activen el pretensor del cinturón de seguridad (cuando se produce una deceleración suficientemente intensa en un determinado sentido, el cinturón de seguridad se retrae entre 2 y 5 cm para sujetar al sujeto contra el respaldo del asiento. Si la desaceleración es muy intensa, el cinturón se bloquea. También tienen un sistema de bloqueo dinámico independiente del kinetómetro cuyo historial, como se ve en la imagen, puede conocerse. De todo esto queda huella en el tejido del cinturón y en la memoria del kinetómetro. Los airbag tienen, forzosamente, unos criterios muy estrictos para activarse. Si no fuera así podrían activarse con baches o movimientos bruscos del coche. Toda esta información queda registrada permanentemente.

Las centrales informáticas (o de computación) de los vehículos sólo suelen ser accesibles para los fabricantes del vehículo. De ellos no sólo se obtienen datos del funcionamiento del propulsor, caja de cambios, sistema de frenado, sino otros muchos como el torque del motor, tipo de conducción, grado de luminosidad de la calzada, si estaban o no activados los limpiaparabrisas, o qué cinturones estaban en uso. Ello tiene interés porque de las 5 fases habituales del accidente (cuando te das cuenta que lo vas a tener, cuando lo intentas evitar, cuando prácticamente el impacto es inminente que es cuando el registro empieza a tener relevancia,

cuando sufrimos el impacto y posterior al impacto) estos sistemas nos permiten conocer perfectamente las circunstancias internas del vehículo, y deducir las de la calzada. En general, todos los sistemas de *data-car recorders* graban como mínimo los 20-30 segundos anteriores previos al accidente, pero éste es un tiempo más que suficiente.

El estudio de daños en la estructura del vehículo también tiene una trascendencia enorme, pues nos permite conocer parámetros como la fuerza máxima de los impactos o la energía máxima absorbida. Esto nos puede aproximar a lo que exactamente ha podido ocurrir con los ocupantes, la dirección de las fuerzas, la absorción de energía, etc... Con esta información hacemos una tabla de resultados posibles tal y como pueden ver, con datos obtenidos del vehículo y de las lesiones del conductor y/o ocupantes, y buscamos la congruencia entre ambos listados. Antes era bastante complicado, ya que o se hacía empíricamente o cruzando las tablas de resultados y estableciendo cálculos de energías mínimas para cada lesión. Esto era muy pesado y en la práctica todos acabábamos volviendo al método empírico. Esto lo han solucionado los procedimientos informáticos de una manera que es realmente muy didáctica y en la que realmente se puede ver cómo ha ocurrido el accidente. Los vídeos van acompañados de unas tablas con factores que nos permiten conocer los datos que han ocurrido: velocidades estimadas, dirección de los desplazamientos, posibles puntos de impacto (elásticos y semi-elásticos) las distancias recorridas, etc... Recuerden que tienen una limitación importante y es que con más de 3 vehículos o cuerpos que interactúen, el sistema se hace caótico; y también que las rotaciones /vuelcos son difíciles de valorar porque intervienen pares de rotación que complican enormemente los cálculos.

Hasta hace poco planteábamos cómo se habían producido los accidentes, realizábamos los cálculos e intentábamos contrastar la consistencia de todos los datos. Sin embargo esto ha cambiado. Cómo pueden ustedes ver, generamos la reconstrucción de cómo se produce el accidente que quizá no tiene mucha resolución si lo comparas con los videojuegos, pero disponemos de una tabla accesoria en la que vemos las energías cinéticas implicadas en cada una de las fases e, incluso, podemos saber posición y velocidad instantánea en cada punto del vehículo. Así se resuelve de una manera extraordinariamente fácil la sucesión de eventos, y no sólo podemos saber si las lesiones que se alegan son compatibles con el accidente sufrido, sino incluso datos de como se ha podido producir ese accidente, o en qué momento se ha producido cada lesión. Antes esto era imposible.

También se pueden hacer cálculos bajo el supuesto de que el firme está mojado, tiene arena, los neumáticos están en malas condiciones, etc..., y como tenemos el peso de los vehículos y de los ocupantes, podemos hacer también el cálculo de las desaceleraciones y los posibles factores lesivos que han intervenido. A efectos del estudio no solamente lo podemos ver en una visión sino en varias. Quitamos el sonido de los vídeos pero se puede oír el impacto para facilitar la exposición.

Otra pequeña limitación del sistema es que cuando los impactos son de muy alta velocidad se reconstruye peor porque en esas condiciones no solamente son relevantes los desplazamientos laterales sino también los verticales y éstos son difíciles de calcular salvo que conozcas exactamente el tipo de respuesta que tienen los vehículos. Por ejemplo los vehículos eléctricos / híbridos que tienen el centro de gravedad muy bajo, tienden en los impactos a levantar a los otros vehículos.

Los impactos de alta energía si no es contra otro vehículo sino con atropello puede llegar a levantar al peatón hasta 9 metros como en el caso que aparece en el video. La estimación que hacemos en estos impactos de alta energía pierde una precisión importante.

Todo esto, nace de los estudios que originalmente se estaban haciendo para ver la eficacia de los airbags y cinturones. Sin embargo, la eficacia de estos sistemas de seguridad dificulta la reconstrucción. Mientras que podemos saber la energía cinética necesaria para ocasionar lesiones óseas en, por ejemplo, el macizo facial, cuando el impacto es con una superficie dura, es muy complicado saberlo en superficies acolchadas o cuando actúan sistemas de disipación de energía.

Expongo en el siguiente video una situación de vuelco en el que se puede calcular si ha habido desplazamientos de los pasajeros una vez despididos del vehículo para valorar si han sido movidos por terceras personas.

Desde el punto de vista médico, se concluye que:

- a) Es indispensable disponer de la biometría de los pasajeros sobre todo comparados con los datos del habitáculo y la regulación que tienen de asientos.
- b) La localización y morfología de las marcas en la piel son sustantivas porque resultan bastante constantes y son un registro eficaz de las fuerzas a que ha sido sometido el cuerpo. Aunque varían en intensidad según la ropa que lleve el sujeto (la ropa de abrigo protege), su distribución es constante.

- c) La localización y extensión de las contusiones son también relevantes.
- d) Las lesiones óseas vertebrales en vuelcos y caídas en desniveles de más de 1.5 metros tienen cierta relevancia pero no permiten hacer una valoración clara de cómo se han producido los hechos.
- e) Las lesiones óseas y lesiones de órganos internos, que en medicina forense siempre han sido muy valoradas en este tipo de investigación, a efectos de la reconstrucción no aportan mucha información.

INTERVENCIÓN DE LA

Prof.^a Castellano Arroyo

Mi felicitación porque el estudio dinámico del accidente de tráfico es un tema de ingeniería técnica pero de gran contenido médico-legal. Son numerosas las ocasiones en las que los médicos forenses tras el estudio del mecanismo de las lesiones sufridas por los ocupantes de un vehículo o de un peatón atropellado, podemos informar al tribunal del lugar de los ocupantes en el vehículo, quién era el conductor o, respecto al peatón, como se produjo el atropello o que lesiones se corresponden a cada vehículo cuando en el atropello participó más de un vehículo. Estas son cuestiones de primer orden en interés médico-jurídico y a ello contribuye el tema expuesto por el profesor Ladrón de Guevara. Me gustaría conocer su experiencia respecto a lo que he expuesto.

CONTESTACIÓN A LA INTERVENCIÓN DE LA

Prof.^a Castellano Arroyo

Muchas gracias por sus amables palabras. Efectivamente estos sistemas de reconstrucción permiten deducir con mayor precisión que hace unos años datos como la posición de los ocupantes en el vehículo, o las circunstancias de un atropello. Se dispone de más información y es posible contrastar las lesiones encontradas con los mecanismos lesivos generados en la reconstrucción del accidente. Sin embargo, no son sistemas infalibles y en numerosos casos no puede hablarse más que de sucesión

de hechos probables o improbables. Estos estudios han cobrado relevancia en los últimos años por la proliferación de demandas contra las marcas por estimar que ha habido un funcionamiento incorrecto de los sistemas de seguridad, o que ha sido ese mismo funcionamiento el que ha causado la lesión.

También quiero agradecer al Dr. Díaz Rubio su intervención e indicar que, efectivamente, en la actualidad es posible implementar mecanismos de seguridad a los vehículos para que, siguiendo su ejemplo, no pueda arrancarse el motor si el conductor está embriagado. Sin embargo, esto sólo se ha puesto en práctica en algunos vehículos industriales que trabajan en entornos muy hostiles. Las propias marcas de los vehículos son muy restrictivas al implementar estos sistemas o dar información recogida por sus data recorders, y que podrían informar sobre las circunstancias de la conducción. Supongo que consideran que, más que un argumento de venta, podrían suponer dificultades para la comercialización de sus vehículos, pues en muchos casos podrían perjudicar a los conductores.

IX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 12 DE ABRIL DE 2016

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

**REFLEXIONES SOBRE LA OBESIDAD
INFANTO-JUVENIL**

THOUGHTS ON CHILHOOD OBESITY

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

Académico de Número

**LA DIETA MEDITERRÁNEA Y EL SÍNDROME
DE FRAGILIDAD EN ADULTOS MAYORES**

***MEDITERRANEAN DIET AND THE FRAILTY
SYNDROME IN OLDER ADULTS***

Por el Ilmo. Sr. D. FERNANDO RODRÍGUEZ ARTALEJO

Académico Correspondiente

REFLEXIONES SOBRE LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

THOUGHT ON CHILDHOOD OBESITY

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

Académico de Número

Resumen

Se destaca el enorme interés socio-sanitario que tiene el problema de la obesidad infanto-juvenil, por dos motivos fundamentales. El primero es el gran aumento que se ha producido en su prevalencia en todos los países, pero principalmente en los de más alto nivel de desarrollo. España no ha sido la excepción. La segunda razón que lo suscita es la muy frecuente asociación a diversas situaciones patológicas, cuya incidencia se ha incrementado en forma paralela a la de la obesidad; el ejemplo más importante es la diabetes tipo 2, que si anteriormente era excepcional, en el momento actual viene a ser, más o menos, el 50% de todos los casos de diabetes infanto-juvenil. Se ponen de relieve aspectos preventivos.

Abstract

It is underlined the great interest that has obesity in childhood and youth, mainly for two reasons. On side its prevalence has risen steeply in all countries, particulary in most developed ones. Spain has not been an exception. On the other, a number of pathological complications of obesity have increased in parallel, being type 2 diabetes the most relevant one, accounting for around 50% of the cases of current diabetes in childhood and youth. Preventive strategies are brought into focus.

Conceptualmente, la obesidad es el término que define el aumento de grasa corporal, Su estimación ha sido, y es, objeto de discusiones. En tiempos pasados se consideraban obesas aquellas personas que, para su edad y sexo, superaban en un 20% el peso que les correspondía. Tal apreciación es claro que resultaba insuficiente, y a menudo, equívoca, dado

que no se consideraba la talla del individuo, ni tampoco el desarrollo de su esqueleto ni el de su masa muscular. Con arreglo a este patrón, se daba la casi cómica circunstancia de que una gran parte de los atletas que concurrían a las olimpiadas deberían ser considerados como obesos. Nada más lejos de la realidad, por cuanto se trataba de sujetos dotados de un gran desarrollo muscular. Las cosas se han matizado mucho mejor cuando coincidentemente con el peso se han considerado la talla, el sexo, y en el caso de los niños, la edad.

La relación del peso en Kg y la talla en m² es lo que se ha definido como índice de Quetelet o índice de masa corporal (IMC). Este índice es el criterio adoptado de manera prácticamente universal para definir la situación. Considerando el sexo y la edad se han elaborado para la infancia unas gráficas percentiladas (las hay españolas-1-) con las que se unifican criterios. La valoración se hace en los siguientes términos: cuando el IMC se sitúa por debajo del percentil 5 se considera que el niño es de bajo peso; si se encuentra entre los percentiles 5 y 85 se estima que es normal; si se halla entre los percentiles 85 y 95 el niño tendrá sobrepeso; y si supera el 95 percentil será un obeso. Aquellos cuyo IMC está por encima del 99 percentil (vienen a ser un 4% de los obesos entre 5 y 17 años) sufren un grave problema, llegando a plantear la conveniencia de una intervención quirúrgica.

Teniendo en cuenta que la estimación del IMC es de muy fácil aplicación y suficientemente fiable, es por lo que se determinación debe efectuarse en todo niño a partir de los 2 años de edad. Es característica, y de gran interés, la evolución del IMC a lo largo de la infancia. En ambos sexos, y durante los primeros 5 años se asiste a una disminución del IMC, produciéndose a partir de los cinco años y medio o seis años una remontada que va a ser progresiva y definitiva. El hecho es de gran relieve, pues como más adelante veremos, cuando ésta remontada se produce antes de los 5 años de edad, la posibilidad de que el niño sea un obeso durante su vida adulta es grande.

Desde el punto de vista clínico la obesidad ha de ser contemplada de manera diferente según su naturaleza. Existe una obesidad exógena, la más importante, pues constituye más del 90% de las obesidades infantiles, y una endógena de muy diferentes orígenes: genético, endocrinológico, metabólico.

Dos rasgos fácilmente valorables, permiten incluir un paciente obeso en una u otra de las categorías indicadas. El primero de ellos es la consideración de la talla. En la obesidad exógena se halla por encima de la

que le corresponde por su edad, sexo y talla familiar. De modo opuesto, la talla de los pacientes con obesidad endógena es menor de la que debería ser con arreglo a su edad, sexo y familia. El segundo rasgo es el la normalidad biológica y morfológica en la obesidad exógena, si exceptuamos las consecuencias que pueden derivarse de la propia obesidad, mientras que en las obesidades endógenas se observan constantemente anomalías morfológicas y funcionales.

A partir de este momento, nos vamos a ocupar exclusivamente de las obesidades exógenas en razón del extraordinario interés que han suscitado recientemente. Ello ha sido debido, de una parte, por haberse reconocido la gran frecuencia con que se presentan en ella múltiples problemas concomitantes, y de otra, porque su prevalencia ha aumentado en grado extraordinario, principalmente en los países desarrollados. En España disponemos de datos que nos permiten conocer bien cual ha sido la evolución. En 1984 (estudio PAIDOS) la tasa de obesidad para niños de ambos sexos, entre 6 y 12 años de edad, fue de 4,9%. En la actualidad, la tasa se ha elevado hasta alrededor de un 13,5% (2). Mas la situación adquiere todavía mayor relieve si se añaden los datos de sobrepeso en los mismos grupos de edad; se alcanza la enorme cifra del 32,3% (3).

Hay todavía un último aspecto que completa el conjunto de inquietudes que hoy en día genera la obesidad. Es la evidencia de que en el sujeto adulto es un factor contribuyente de importantes y variados riesgos patológicos: enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes, etc. Y ha sido este el motivo por el que se ha prestado gran atención a los criterios que permitieran identificar a quienes, de entre lo niños obesos, continuarían siendo obesos cuando adultos, a fin de poder aplicar tempranamente en ellos, si fuera posible, medidas correctoras muy activas que pudieran prevenir aquella evolución.

Aunque resulta difícil saber con precisión que niños con sobrepeso u obesos serán obesos el día de mañana, sí que existen una serie de parámetros que nos permiten aproximarnos al problema con cierta probabilidad. Los más importantes son los siguientes:

- 1) La genética. Se ha constatado que cuando ambos padres son obesos, sus hijos, si son obesos, tienen grandes probabilidades de serlo en la vida adulta.
- 2) La edad. Cuanto mayor sea la edad del niño obeso, mayor será la posibilidad de continuar con su obesidad (4).
- 3) La evolución del IMC. Como ya se dijo anteriormente, el IMC va declinando progresivamente hasta los cinco años y medio o seis

años de edad, para producirse, a partir de ese momento lo que se ha llamado el «rebote de la adiposidad», expresado por un incremento del IMC. Pues bien, es un hecho constatado que cuando este rebote tiene lugar antes de los 5 años de edad se incrementa considerablemente el riesgo de obesidad en la vida adulta.

- 4) Antecedentes prenatales. Aquellos obesos que nacieron con un bajo peso habiendo sido normal la duración de su gestación, tienen un mayor riesgo.

El examen clínico del niño con obesidad exógena muestra, por lo regular, un depósito graso generalizado. No obstante, puede tener alguna preferente localización como puede ser la abdominal, en el entorno del cinturón pélvico, o en la región mamaria. El hecho, puede ser particularmente inquietante, especialmente en este último caso, cuando se trata de varones. Por lo demás, y en los casos más llamativos la piel cuelga, formando una especie de rodetes concéntricos. Los dedos de las manos son especialmente gordezuelos en sus falanges proximales, afilándose característicamente las distales. La talla, como se dijo, es alta. La piel suele ser sonrosada y fina, percibiéndose muchas veces estrías de distensión localizadas, con la mayor frecuencia, en la raíz de los muslos y flancos del abdomen; el color de estas estrías suele ser nacarado, a diferencia del ajamonado, tan común en las obesidades endocrinas.

III- A) Hasta épocas relativamente recientes apenas existía preocupación por la obesidad infantil. Su prevalencia no era excesiva, como hemos visto. Las inquietudes las sufrían tan solo, y no siempre, los padres de los niños afectos. Además, solían referirse únicamente a connotaciones sociales, estéticas o psicológicas. Y no es que no fueran importantes, como lo siguen siendo en la actualidad, pero es que la problemática se ha ampliado extraordinariamente.

En referencia a los niños pequeñitos, principalmente preescolares, ni la sociedad ni los padres se preocupan excesivamente por el tema. Casi al contrario; los últimos piensan con frecuencia que, por «bien nutridos» estarán más fuertes, opinando además que un niño con sobrepeso u obeso es un niño «hermoso». Se confunde el exceso de peso con belleza.

Con el paso de los años, las cosas cambian bastante. En los tiempos actuales la belleza corporal se identifica con la delgadez. Las niñas, especialmente las adolescentes, se encuentran disgustadas con su imagen si no son esbeltas. Los prototipos a imitar son las modelos de la alta

costura. A ellas quieren parecerse, y con frecuencia esto las conduce a la adopción de medidas restrictivas en su alimentación y a dietas diversas en un afán de reducir su peso. Las familias y las propias niñas se preocupan por su adelgazamiento, y no rara vez éstas inquietudes se hallan en el origen de graves trastornos nutricionales, aparentemente opuestos, como la anorexia o la bulimia (5). Y no son éstas las posibles únicas consecuencias: estados de ansiedad, depresión, baja estima de sí mismas, pobres relaciones con sus compañeras, etc. son otros tantos problemas observados. Mas si bien es cierto que las perturbaciones psicosociales son más frecuentes e importantes entre las niñas, también los varones las sufren, y con unos matices especiales. Sobre todo durante la adolescencia. El adolescente obeso se ve también a sí mismo con desagrado. Su morfología es vista por el propio sujeto, en los casos acentuados, como poco atractiva. Su desarrollo genital, tan apreciado por los niños a ésta edad, es poco menos que ridículo en su apariencia en algunas ocasiones. Pero es solo en apariencia, pues los genitales son absolutamente normales. Lo que sucede es que permanecen prácticamente enterrados en las grandes masas adiposas de la región. Esto hace que incluso haya médicos que califiquen a estos niños como afectados de un síndrome adiposo-genital de Frölich. No hay tal cosa, pues como decimos, los genitales son normales, a diferencia de lo que sucede en el auténtico síndrome de Frölich que característicamente asocia infantilismo, obesidad y diabetes insípida. Otro aspecto es también interesante y conturba mucho a veces al niño obeso. Es el, en ocasiones enorme, acúmulo de grasa que se produce en torno a las regiones mamarias, y que produce el efecto de unas genuinas mamas. Por añadidura hay casos en los que, además, existe una verdadera ginecomastia, patología ocasionada por una hiperproducción de aromatasa, encima que convierte los andrógenos en estrógenos, y que siendo originada en el tejido adiposo se comprende que sea generosamente disponible en estos pacientes. No será necesario insistir sobre los sentimientos que se desarrollan en el niño cuando estos cuadros tienen lugar. Desde el punto de vista psicosocial, la autoestima de los pacientes suele ser muy baja. Añádase a esto que a menudo el niño obeso es aceptado con limitaciones por su entorno. No suele ser un amigo especialmente estimado. Con frecuencia, sus compañeros en el colegio ni siquiera lo llaman por su nombre, sino que lo designan como «el gordo». En este periodo de la vida dos actividades son de la mayor importancia para los niños: los deportes y los primeros escauceos amorosos. Y para ambas cosas, el mismo, y los

demás niños, lo ven mal dotado. En los deportes de equipo es poco participativo, y cuando lo procura, sus compañeros lo relegan a los puestos menos brillantes, como puede ser el de portero en un equipo de fútbol. Todavía, y sobre la frustración que todo esto le produce, su actividad física queda limitada con respecto a los demás niños, retrayéndose en sus relaciones, y encontrando satisfacción en otras cosas más sedentarias, e igualmente en la comida. El círculo de la obesidad se cierra sobre él: poco ejercicio físico e interés, en cambio, por la comida. Por lo que respecta a los escauceos amorosos a que antes aludíamos, bien se comprende el pobre bagaje que su físico aporta; y el propio niño mejor que nadie, así lo entiende. El impacto que sobre su psiquismo tienen todas estas circunstancias ya se comprende que puede ser grande. Investigaciones longitudinales sobre la juventud llevadas a cabo en USA apostillan problemas e inconvenientes varios que irán surgiendo. Tales son que el número de los que completan estudios superiores es menor que el de los sujetos no obesos, que posteriormente contraen matrimonio con menos frecuencia que estos últimos, y que, además obtendrán profesionalmente menos retribuciones económicas (6).

B) Hasta hace, aproximadamente unos 20 años, más del 90% de las diabetes infantiles que se veían en la clínica pediátrica eran las llamadas diabetes de tipo 1, diabetes ácido-cetósicas, diabetes insulino-dependientes o diabetes infanto-juveniles, términos con los que se pretendía definir los caracteres más relevantes de éstas diabetes de origen autoinmune. Pero las cosas han cambiado radicalmente en la actualidad, pues hoy en día las diabetes de tipo 2 han irrumpido en la clínica pediátrica de manera masiva. Tanto que entre un 20% y un 40%, según las diversas estadísticas, de todas las diabetes que se diagnostican hoy en día en niños y adolescentes, son diabetes de tipo 2 (7). Y hasta es posible que su prevalencia pudiera ser mayor aún, pues dado su carácter poco sintomático, y hasta asintomático al inicio, podría haber bastantes casos que pasaran indagnosticados (8). Pero lo interesante es que este aumento de la prevalencia de la diabetes de tipo 2 en la infancia se ha producido precisamente en aquellos países donde también la obesidad aumentó su prevalencia, Y es por ésta estrecha relación que existe entre ellas, por lo que ambas entidades han sido calificadas como «epidemias gemelas». De hecho, el 80% de los niños con diabetes de tipo 2 son obesos. Tan frecuente es ésta asociación que se impone como una exigencia el realizar las exploraciones adecuadas para detectar una diabetes tipo 2 en todo

niño obeso, máxime teniendo en cuenta que, como más arriba decimos, muchos casos son asintomáticos. El mecanismo a través del cual se produce ésta asociación es el que constituye la base de toda diabetes tipo 2: la resistencia a la insulina, con la consiguiente intolerancia a la glucosa. El hecho se halla confirmado. Hay numerosos estudios en este sentido. Tal es el de Sinha y col. (9) quienes estudiaron 167 niños obesos observando que entre el 21% y el 25%, dependiendo de las edades, existe una intolerancia a la glucosa, añadiendo que un 4% de los adolescentes con un IMC superior al 95 percentil se hallan afectados, aunque asintomáticos, de una genuina diabetes tipo 2.

C) Otra de las comorbilidades relevantes es el síndrome del ovario poliquístico, de precoz aparición en las adolescentes obesas. En éstas, junto a la obesidad se manifiesta un hirsutismo, pubarca prematura, pubertad precoz, acantosis nigricans e irregularidades menstruales. Es interesante señalar que los padres de éstas niñas suelen ser obesos y afectados de un síndrome metabólico. No sabemos cuales son exactamente las relaciones entre el síndrome familiar y la alteración poliquística, pero es sugerente que aquellas sean estrechas.

D) Manifestaciones patológicas de enorme interés entre los niños obesos son las que se refieren a problemas respiratorios. Dos son particularmente interesantes: el síndrome de hipoventilación y la apnea del sueño. Por lo que concierne al primero, es claro que el niño obeso, y tanto más cuanto más obeso, es un individuo con una ventilación pulmonar limitada; ello conlleva a una defectuosa circulación pulmonar. Las consecuencias son fáciles de comprender. En un grado importante de obesidad, la oxigenación se ve comprometida e igualmente la eliminación de CO₂. Hipoxia e hipercapnia son así responsables de un estado de sopor que magistralmente describió Dickens al referirse al cochero Joe en su obra «Los papeles del Club de Pickwick». Es por este motivo por lo que los cuadros de gran obesidad con compromiso respiratorio han sido definidos como síndromes pickwickianos; en estos, el paciente está adormecido casi continuamente y no suele despertar más que para comer. Los casos más graves, felizmente raros, pueden comprometer seriamente la vida a través de una insuficiencia del corazón derecho.

La segunda manifestación respiratoria a que hacíamos mención es la apnea del sueño. En ésta, lo que tiene lugar es una obstrucción de la vía aérea durante el sueño, momento en el que el niño se despierta so-

bresaltado con una lógica sensación de falta de aire; estos cuadros se han descrito también como de «pavor nocturno».

En su conjunto, y como consecuencia de los hechos que venimos de referir, en los niños obesos con cuadros respiratorios son muy frecuentes los trastornos escolares. En sus horas de clase tienen mala atención y se hallan somnolientos por lo que puede afectarse su educación y aprendizaje.

E) Otro aspecto al que se dirige una atención especial hoy en día es el de la relación entre obesidad infantil y patología cardio-vascular. De hecho, el llamado síndrome metabólico: hipertensión, hiperinsulinismo y dislipemia se encuentra mejor o peor representado en muchos niños obesos. Y bien sabida es la condición de factores de riesgo que tienen aquellos en cuanto a la patología coronaria y a la arteriosclerosis.

Numerosos estudios sobre este tema reflejan su importancia. Algunos de tipo epidemiológico: así, entre más de 100.000 mujeres estudiadas se ha observado que existía una correlación positiva entre la frecuencia de enfermedad coronaria en la vida adulta y el IMC que tenían a los 18 años, y ello con independencia de la evolución que posteriormente hubiera podido tener el IMC (10).

Otras observaciones han sido de tipo anatómico. En autopsias llevadas a cabo en individuos de entre 15 y 19 años de edad, se pudo comprobar que en el 2% de los casos se encontraron lesiones arteriosclerosas importantes que estaban claramente relacionadas con la obesidad y con el síndrome metabólico (11).

También sobre la funcionalidad se han llevado a cabo interesantes investigaciones, en las que se ha probado que la distensibilidad de la arteria braquial de los adolescentes obesos se halla nítidamente disminuida, refrendando la idea de que la arteriosclerosis es un proceso que se va desarrollando desde la infancia (12).

Finalmente, indicaremos que las investigaciones sobre los componentes del síndrome metabólico han sido muy numerosas, y todas ellas coincidentes en los resultados: la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa, el aumento plasmático de los triglicéridos y de las LDL, y el descenso de las HDL han sido constantemente observados. La incidencia de estos factores ha sido analizada de diversa manera. Así, en el estudio Bogalusa se indica que el 58% de los niños con sobrepeso tenían un factor cardiogénico de riesgo (13). Otros autores (14) por su parte observan que solamente un 14,4% de los niños obesos no tenían ni un solo fac-

tor de riesgo, frente al 79,1% de los niños controles no obesos. De otro lado, constatan que un 8% de los obesos tienen cuatro factores de riesgo, mientras que esto no sucede en ninguno de los niños no obesos.

F) Las alteraciones hepáticas constituyen otro de los cuadros mórbidos concomitantes con la obesidad infantil. Los trastornos conocidos genéricamente como esteatosis no alcohólica se han convertido en la hepatopatía más frecuente de la infancia (15). La patogenia de estos cuadros no es bien conocida, pero todo parece indicar que es la resistencia a la insulina el factor determinante. Esto produciría un depósito de grasa seguido de un estrés oxidativo y de una disfunción mitocondrial responsables de la lesión hepatocelular (16,17).

Clínicamente debe señalarse que la mayoría de los casos son asintomáticos, si bien suele poder detectarse una discreta hepatomegalia. El dato bioquímico más frecuentemente alterado es el nivel sérico de la alanina-aminotransferasa que se halla elevado. El diagnóstico definitivo solo puede establecerse mediante una biopsia, si bien no suele ser aconsejable practicarla dado que casi siempre se trata de un proceso benigno.

También la obesidad es causa frecuente de cálculos biliares en los niños; sería la etiología más común si exceptuamos las anemias hemolíticas y los casos subsiguientes a una alimentación parenteral.

G) El seudotumor cerebri es otra de las concomitancias de la obesidad infantil. Hasta no hace mucho tiempo la obesidad era no más que una de las más o menos 40 causas conocidas como generadoras de este problema. En la actualidad se considera a la obesidad como la etiología responsable entre el 30% y el 80% de las observaciones. El difícil retorno venoso desde el cerebro se considera que podría ser el origen del problema (18). Sus manifestaciones clínicas son las de un cuadro de hipertensión endocraneal con cefaleas, vómitos, diplopia o visión borrosa, dolor retroocular, y todo ello sin especial focalidad neurológica. El estado general, el nivel de conciencia y la función intelectual suelen hallarse conservados. El fondo de ojo suele revelar un papiledema. Aunque la evolución suele ser favorable, la persistencia del cuadro puede determinar un déficit visual transitorio, por lo que resulta muy deseable reducir rápidamente el peso.

H) Otras comorbilidades que pueden ser indicadas son las que se refieren al aparato locomotor. De ellas, las más importantes son los deslizamientos de la epífisis capital del fémur y la tibia vara.

IV- Aceptando que la obesidad es el resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales, hemos de atribuir a cambios producidos en estos últimos la responsabilidad del enorme aumento de su prevalencia en muchos países, especialmente en los más desarrollados. De esto no hay duda; no se puede aceptar que en tan breves años se hayan podido producir modificaciones genéticas que pudieran ser las responsables.

De manera muy simplista, pero real, puede enfocarse el problema de la prevención y del tratamiento de la obesidad. Ésta sería la consecuencia de un desequilibrio entre las calorías que se ingieren y las que se consumen, desplazado a favor de las primeras.

Un primer punto a considerar es si el gasto energético de los niños ha disminuido en los últimos tiempos. Y ha de contestarse afirmativamente. En la actualidad, las posibilidades de ejercer una razonable actividad física se han reducido para los niños (en el escolar se recomienda que haga diariamente un ejercicio físico durante unos 60 minutos); el urbanismo ha contribuido a ello, dado que se han restringido las áreas urbanas en las que sin el peligro del tráfico rodado, entre otras cosas, puedan los niños correr y jugar en libertad. Mas peor aún que todo esto son los horarios y planes de trabajo que se programan para aquellos. Tras pasar una gran parte del día en el colegio, con poco tiempo dedicado al esparcimiento o a actividades deportivas, los niños llegan a sus casas por la tarde, cargados de tareas y trabajos a desarrollar en el propio domicilio. Y finalizados estos, es frecuente que encuentren su entretenimiento en la TV, en los videojuegos o en el ordenador. El número de horas que pueden permanecer ante estos puede ser muy elevado. Han sido muy numerosos los estudios que han puesto de relieve ésta circunstancia.

Un segundo factor a considerar es la ingesta de alimentos. Los niños de nuestras opulentas sociedades no solo están todos ellos posibilitados a comer, en términos generales, tanto como deseen, sino que la elección de los que se les ofrece se ha modificado desgraciadamente hacia productos más calóricos y menos deseables desde el punto de vista nutricional. Así ha sucedido que, entre la población general, y entre los niños por supuesto, ha disminuido considerablemente el consumo de frutas y verduras frescas (éstas suelen ser poco apetecidas por los niños) mientras que ha ido aumentando el de alimentos ricos en proteínas animales y, sobre todo, en grasas y en azúcar, según consta en informes procedentes de la Dirección General de Salud Pública de España. A ésta situación se ha llegado en virtud de varias circunstancias: propaganda dirigida a

los niños principalmente a través de la TV (piénsese en la cantidad de alimentos de bollería industrial que se anuncian y que se dan luego a los pequeños); los horarios escolares y el trabajo de los padres, de la madre especialmente, fuera del hogar han sido determinantes para que aquellos no puedan comer en el domicilio familiar. Y cuando se ha explorado como son las dietas que se ofrecen a los niños en los comedores escolares, se ha observado que alrededor del 35% de las calorías de la dieta les son aportadas por grasas, siendo así que lo recomendable es que éstas últimas no superen el 30%. Peor aún es lo que sucede si, como ocurre con frecuencia, los mayorcitos y adolescentes comen en establecimientos de comida rápida, en los que el aporte calórico de las grasas en sus menús puede llegar a ser hasta del 55%. Otro aspecto importante y también poco deseable, es la costumbre que se ha venido imponiendo últimamente de proporcionar a los niños bebidas y refrescos azucarados lo que supone un suplemento calórico innecesario.

Algunas otras cuestiones en relación al origen de la obesidad exógena merecen un breve comentario. Tal podría ser en primer término el que se refiere a circunstancias prenatales que no son de naturaleza genética. A este respecto hay dos observaciones interesantes. Una fue la que se produjo en Holanda durante la última guerra mundial en relación con la gran hambruna que afectó a toda la población y, por supuesto, a las mujeres que a la sazón estaban embarazadas. Los hijos de éstas últimas nacieron con muy bajo peso en el momento del parto, y desarrollaron posteriormente cuadros de gran obesidad e incluso síndromes metabólicos (19). A tenor de este sucedido se comprende el interés preventivo hacia la obesidad que se ha concedido a una correcta y suficiente alimentación materna durante el embarazo. La segunda observación es referente a los niños que nacen con bajo peso al parto para su edad gestacional; cualquiera que haya sido la etiología de su deficiencia nutricional, acaban desarrollando posteriormente, con gran frecuencia, una obesidad, resistencia a la insulina y diabetes (20). La interpretación de estos hechos no está muy clara. Se ha especulado con la idea de que la situación carencial intrauterina determina la puesta en marcha de una serie de mecanismos metabólicos ahorradores de energía que tratarían de compensar los deficitarios aportes nutricionales, y que una vez instalados, persistirían a lo largo de la vida extrauterina, responsabilizándose así, cuando aquellos aportes se han normalizado, de un ahorro energético que se deposita en forma de grasa. A efectos preventivos, también, es importante el tipo de lactancia que debe seguir el niño. Hay estudios en los que se ha consta-

tado que al iniciar la escolaridad, el porcentaje de niños obesos es de un 4,5% en aquellos que habían sido lactados artificialmente, mientras que en los que habían sido lactados por sus madres, la proporción fue del 0,8% (21).

Pasaremos por alto la influencia que sobre la obesidad exógena tienen las horas de sueño. Parece, paradójicamente, que durmiendo poco se produce más obesidad. Podría ser debido a modificaciones sustanciales que durante las horas de larga vigilia se producirían en los niveles de leptina y de grelina. Estos hechos, sean como fueren las cosas, es evidente que deben tener poca influencia en la infancia.

Finalmente, creemos que es interesante comentar algunos aspectos sobre el acto de la comida en sí mismo. Pocas veces se hace referencia a este punto, y sin embargo consideramos que es de gran importancia. No es cuestión cuando la comida se hace fuera del ámbito familiar, aunque los hábitos adquiridos en el domicilio puedan extrapolarse a las comidas externas. Desde luego es fundamental que al menos una de las comidas se haga en la casa paterna, con la familia, y que ésta comida sea una reunión, una auténtica comida familiar. El acto de la comida, y esto es importante tanto en la prevención como en el tratamiento de la obesidad infantil, debe ser un acto social, en el que los comensales, incluidos los niños, participen en la conversación. Por lo regular, los niños que están desarrollando o han desarrollado una obesidad son taquípagos, comen deprisa, y por ende, comen más cantidad. La conversación hace la comida más sosegada y se come menos. Debe, además, aconsejarse, especialmente a los niños ya obesos, que entre bocado y bocado dejen los cubiertos sobre el plato; también esto contribuye a una menor ingesta, al hacer más prolongada la comida. Lamentablemente, ni mucho menos se cumplen éstas recomendaciones. Con frecuencia los niños comen solos ante el televisor, y otras veces también solos o con los padres, que les instan a una comida rápida, y de la que, antes de haberse constituido una obesidad, se sentirán gratificados si el niño «come bien».

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández Rodríguez M., Alimentación infantil. Díaz de Santos S.A. Madrid, 1993.
2. Rey Calero J., La salud de los españoles. I. de E. Realigraf SA. Madrid 2010.

3. Cattaneo A., Monasta L., Stamatakis E., *et al.*, Overweight and obesity in infants in the European Union: a review of existing data. *Obesity Reviews* 2009;11:389.
4. Garn S.M., Cole P.E., Do the obese remain obese and the lean remain lean? *Am J Public Health* 1980;70:351.
5. Gurnani M., Birken E., Hamilton J., Childhood obesity. *Ped Clin N Am* 2015;67:821.
6. Gortmaker S.L., Nust A., Perrin J.M., *et al.*, Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Eng J Med* 1993;329:1008.
7. Styne D.M. Childhood and adolescent obesity. *Ped Clin N Am* 2001;48:823.
8. Reinehr J., Andler W., Kapellen T., *et al.*, Clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus in overweight European Caucasian adolescents. *Ex Clin Endocrinol Diabetes* 2005;41:426.
9. Sinha R., Fisch G., Teague B., *et al.*, Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Eng J Med* 2002;346:802.
10. Willet W.C., Manson J.E., Stampfer M.J., *et al.*, Weight, weight change and coronary heart disease in women: risk within the normal range. *JAMA* 1995;273:461.
11. Mc Gill H.J., Mc Mahan C.A., Zieske A.W., *et al.*, Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000;102:374.
12. Whincup P.M., Gily J.A., Donald A.E., *et al.*, Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome and classic risk factors. *Circulation* 2005;112:1789.
13. Freedman D.S., Dietz W.H., Srinivasan S.R., *et al.*, Secular increase in relative weight and adiposity among children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1997;99:420.
14. Csabi G., Torik K., Jerges S., Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Europ J Pediatr* 2000;159:91.
15. Mencin A., Lavine J., Advances in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Ped Clin N Am* 2011;58:1375.
16. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T., *et al.*, Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388.
17. Chan D.F., Li A.M., Chu W.C., *et al.*, Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1257.
18. Babikian P., Corbett J., Bell W., Idiopathic intracranial hypertension: the Iowa experience. *J Clin Neurol* 1994;9:1257.
19. Fernández-Twinn D.S., Ozane S.E., Mechanisms by which poor early growth programs type-2-diabetes, obesity and metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006;88:234.
20. Chiavaroli V., Giannini C., D'Adamo E., *et al.*, Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 2009;124:695.
21. Aguilar Cordero M.J., Sánchez López A.M., Madrid Baños N., *et al.*, Lactancia materna y obesidad como protección del sobrepeso y obesidad en el niño y adolescentes. *Nutr Hosp* 2015;31:606.

INTERVENCIONES

Prof. Blázquez Fernández

Muchas gracias por la elección de este tema para su conferencia, dado su gran interés y actualidad, así como mi más efusiva felicitación por la brillantez y profundidad de la exposición. Sin duda la obesidad y la Diabetes Mellitus tipo 2 en el adolescente tiene implicaciones clínicas, científicas y sociales trascendentes, hasta el punto que la clasificación general de la Diabetes Mellitus ha sufrido modificaciones significativas. De hecho lo que hasta no hace mucho tiempo se consideraba sólo como Diabetes del adulto, actualmente sabemos que esta Diabetes Mellitus tipo 2 se presenta en el adulto pero también en jóvenes con obesidad. Situaciones como la ingesta excesiva de calorías, muy superiores a las que se van a gastar por falta de ejercicio, son responsables de la alta prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 en esta edad. También la presencia en los alimentos que consumimos de determinados agentes y determinados contaminantes presentes en la atmósfera contribuyen a la expresión de esta entidad nosológica de acuerdo con lo expuesto por el Prof. M. Serrano Ríos. En cualquiera de estas situaciones la prevención de la obesidad y un control adecuado del contenido de los alimentos y contaminantes atmosféricos serían medidas necesarias para aminorar la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Asimismo los nuevos conocimientos sobre la Diabetes Mellitus tipo 1 nos indican que esta no sólo se manifiesta en niños sino que se puede presentar en personas adultas con las correspondientes alteraciones autoinmunes.

Finalmente quiero reiterarle mi enhorabuena más sincera por recordarnos la importancia de este tema y su repercusión en la Sociedad actual

Prof. García Sagredo

Me levanto para felicitarle porque creo que ha hecho una buena disección de la obesidad exógena, demostrando que tenemos que educar a la sociedad, incluyendo a los médicos. Poniéndome en el otro lado, ¿cuántas consultas de obesidad infantil se hacen en los servicios de genética? Todo el mundo busca una disculpa, nadie quiere ser responsable de

los que está sucediendo, piensan que son los genes los responsables de la obesidad y acuden a la consulta para que se descubra cual es el gen que tienen «mal» y justifique esa obesidad que realmente viene producida por los hábitos alimentarios. Este es el primer comentario que quería hacer, somos nosotros los responsables de educar a la población.

El segundo comentario viene a propósito de su mención a la población holandesa en la posguerra y cómo las hambrunas son las responsables de la obesidad posterior. Hoy tenemos una explicación, sabemos que la nutrición de un feto está modificando su epigenética que tendrá consecuencias en la obesidad de la infancia y en enfermedades del adulto como el síndrome metabólico lo que hace que sean la consecuencia de una mala nutrición, por defecto o por exceso, durante el embarazo.

Prof. Serrano Ríos

En primer lugar mi felicitación al Prof. Casado por su excelente presentación sobre un problema de tanta relevancia epidemiológica y sanitaria como es la obesidad y sus comorbilidades (tal como la diabetes tipo 2) en la infancia y adolescencia. Muy oportuna su llamada de atención sobre tan creciente pandemia y la imperiosa necesidad de su conocimiento correcto por el público general. Y la tan importante necesidad de una estrategia de Prevención (Educación, Dieta y ejercicio físico) precoz.

Los comentarios a la presentación del Prof. Casado son estos:

- 1) La frecuencia con que se da la asociación obesidad infantil con Diabetes Mellitus tipo 2, a pesar de su creciente prevalencia/ incidencia, pasa sin ser diagnosticado durante semanas, meses o más tiempo aún y ello por la común falta de síntomas «agudos» (poliuria, polidipsia etc.) típicos de Diabetes tipo 1. Por ello es indispensable que en cada situación de obesidad infantil-juvenil se investigue cuanto antes (y a lo largo del tiempo de evolución del sobrepeso) la tolerancia a la glucosa (en algunas, postprandial) según las recomendaciones de la sociedad Americana / española de Diabetes, cuyas cifras (> 126 mgr/dl, en ayunas; <200 mgr/dl postglucosa o postprandiales) para el diagnóstico de Diabetes están bien reconocidas.

2) Respecto a la obesidad (el término de «obesidad exógena» es poco apropiado pues su patogenia incluye/ compleja interacción genes/ factores ambientales) es importante subrayar la importancia cada vez (mayor) mejor demostrado del efecto etiológico de obesógenos tales como sustancias químicas (pesticidas, talatos, bisfenol A, plomo, etc.) utilizada en la confección de plásticos o envolturas de objetos distintos que puedan manejarse habitualmente por la embarazada, el recién nacido o en cualquier momento de la vida postnatal según los datos experimentales más recientes muchos de estos obesógenos químicos son disruptores de la acción hormonal, tal como la insulina y contribuir a la aparición de Resistencia a esta hormona lo que es un trastorno fisiopatológico esencial para el desarrollo de la obesidad.

Prof. Escudero Fernández

Gracias Sr. Presidente

Yo también quiero felicitar al Prof. Casado por su gran capacidad docente como siempre nos tiene acostumbrados.

Solo quiero hacerle una pregunta muy concreta, que nos explique, pues no lo he debido entender bien, que hay quien piensa que la lactancia materna es peor que la artificial como prevención de la obesidad infantil.

Siempre he sido un defensor de la lactancia materna y me ha llamado la atención que hay quien por algún motivo interesado defiende lo contrario.

Otros temas relacionados con la diabetes ya los han tratado intervinientes anteriores.

Reitero mi felicitación.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Agradezco a todos cuantos han intervenido con sus comentarios; han enriquecido mi presentación, y estoy conforme con ellos. Únicamente deseo insistir en lo que ya manifiesto al final de mi comunicación: que la lactancia materna es un factor preventivo de la obesidad.

LA DIETA MEDITERRÁNEA Y EL SÍNDROME DE FRAGILIDAD EN ADULTOS MAYORES

MEDITERRANEAN DIET AND THE FRAILTY SYNDROME IN OLDER ADULTS

Por el Ilmo. Sr. D. FERNANDO RODRÍGUEZ ARTALEJO

Académico Correspondiente

Resumen

La fragilidad es un síndrome geriátrico caracterizado por una mayor vulnerabilidad ante la exposición a incluso pequeños estresores (e.g., infección banal, administración de un nuevo fármaco) que se manifiesta como un mayor riesgo de caídas, discapacidad, hospitalización y muerte. El conocimiento de los factores alimentarios de riesgo de fragilidad es todavía escaso. Por ello, se presentarán algunas investigaciones recientes realizadas en la Universidad Autónoma de Madrid y el CIBERESP que han mostrado que tanto el patrón de dieta mediterránea como una dieta «prudente» rica en frutas y verduras, con ingesta suficiente de carne y otras fuentes de proteínas, y sin consumo de bebidas alcohólicas es un importante factor de protección del síndrome de fragilidad.

Abstract

Frailty is a geriatric syndrome characterized by increased vulnerability to even minor stressors (e.g., mild infection, adding a new drug treatment), which manifests as a higher risk of falls, disability, hospitalization or death. Knowledge of dietary risk factors of frailty is still scant. Thus, this conference will present recent data obtained by researchers at the Universidad Autónoma de Madrid and CIBERESP showing that the Mediterranean dietary pattern, as well as a 'prudent' diet rich in fruit and vegetables, with sufficient consumption of meat and other protein sources but without alcohol intake, protect from the frailty syndrome.

EL SÍNDROME DE FRAGILIDAD

La fragilidad es un síndrome geriátrico caracterizado por una mayor vulnerabilidad a incluso pequeños estresores (e.g., infección urinaria, administración de un nuevo fármaco) que se manifiesta como un mayor riesgo de caídas, discapacidad, hospitalización, institucionalización y muerte.¹ Es un síndrome frecuente pues afecta aproximadamente al 10% de las personas mayores de 65 años, alcanzando el 25% en los mayores de 85 años.² Hay varios criterios diagnósticos de fragilidad, pero el más habitual es considerar que una persona padece este síndrome cuando presenta al menos tres de los siguientes cinco criterios propuestos por Fried *et al.*: fatiga, baja actividad física, pérdida no intencionada de peso, poca fuerza de prensión en la mano, y baja velocidad de la marcha.¹

El progresivo envejecimiento de la población en la mayoría de los países del mundo está produciendo un aumento de las personas con fragilidad; dado que este síndrome causa numerosas complicaciones de salud y un mayor uso de servicios sanitarios y sociales, la prevención de la fragilidad podría paliar las consecuencias negativas del envejecimiento poblacional. La prevención de la fragilidad requiere identificar y controlar sus factores de riesgo. Entre ellos se encuentra el sedentarismo, la depresión y otras enfermedades tanto físicas como mentales, y la polifarmacia.² Sin embargo, el conocimiento de los factores alimentarios de riesgo de fragilidad es todavía escaso.

LA DIETA COMO FACTOR DE RIESGO DE FRAGILIDAD

Hay evidencia de que la mala nutrición está relacionada con la fragilidad.³ En concreto, la baja ingesta de ciertos micronutrientes y proteínas,⁴⁻⁶ o una distribución inadecuada de la ingesta de proteínas,⁷ se han asociado con mayor riesgo de fragilidad. Sin embargo, muy pocos estudios se han interesado por los patrones dietéticos. Estos proporcionan información global del consumo de alimentos y nutrientes y, por tanto, pueden predecir mejor el riesgo de enfermar que los alimentos o los nutrientes considerados de manera individual.⁸ Hasta donde sabemos, sólo tres estudios han explorado la asociación entre patrones dietéticos y la fragilidad.^{6,9-10} Un estudio reportó que una mayor puntuación en el Índice de Calidad de la Dieta se asociaba inversamente con la incidencia de fragilidad en una cohorte de hombres mayores.⁶ Los otros dos estu-

dios se centraron en el patrón de dieta mediterránea (DM);^{9, 10} Bollwein *et al.*,⁹ encontraron una asociación transversal y Talegawkar *et al.*,¹⁰ una asociación prospectiva entre la adherencia a la DM y un menor riesgo de fragilidad. Sin embargo, en ambos estudios la DM se definió a partir de las características específicas de la misma en la muestra de estudio; es decir, se valoró si dentro de la muestra algunos rasgos de la dieta de las personas se ajustaba más o menos a este patrón dietético pero no se establecieron unos requisitos mínimos que debía cumplir la dieta para ser considerada de tipo mediterráneo. Por tanto, sólo se evaluó la adherencia relativa pero no el efecto absoluto de la DM, y los resultados de estos estudios son difíciles de comparar entre poblaciones.

Por ello, hemos examinado la asociación prospectiva entre la adherencia a la DM, según valoraciones normativas y específicas en nuestra muestra, y el riesgo de fragilidad en adultos mayores de la población general en España.

LA COHORTE ENRICA-SENIORS

Los datos se tomaron de la cohorte ENRICA-seniors. Esta cohorte se reclutó en el período 2008-2010, con 2519 individuos seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado de la población de 60 y más años en España.¹¹ Al inicio del estudio, se recogieron datos en tres etapas. Primero, mediante entrevista telefónica se obtuvo el estado de salud, estilos de vida, morbilidad y utilización de servicios de salud; segundo, se visitó el domicilio para recoger muestras de sangre y orina; y tercero, se hizo otra visita a la casa para realizar un examen físico, obtener la dieta habitual y la medicación prescrita.¹¹ En 2012, se hizo una segunda oleada de recogida de datos; en total, 2037 sujetos proporcionan información actualizada en la entrevista telefónica, el examen físico y la dieta. Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, y el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario 'La Paz' en Madrid aprobó el estudio.

La información sobre la dieta se recogió mediante una historia dietética,¹² que se ha desarrollado y validado por el grupo de epidemiología cardiovascular y nutricional de la Universidad Autónoma de Madrid y del CIBERESP. La adherencia a la DM se valoró con dos instrumentos: el MEDAS¹³ y el índice de dieta mediterránea (IDM),¹⁴ también conocido como índice Trichopoulou. El MEDAS se desarrolló para evaluar

el cumplimiento de la intervención dietética en el estudio PREDIMED. Consta de 12 elementos con objetivos de consumo de alimentos, y otros 2 elementos con objetivos sobre hábitos dietéticos característicos de la DM en España. Se da un punto por cada objetivo cumplido. El rango de puntuación es de 0 a 14, y una puntuación más alta indica mejor adherencia a la DM. En el IDM, la ingesta de verduras, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y pescado se considera beneficioso, y se le asigna 1 punto cuando es mayor que la mediana de cada sexo en la muestra de estudio. Por el contrario, la ingesta de carne roja y de aves, y los productos lácteos se considera perjudicial, y se asigna 0 puntos cuando el consumo es superior a la mediana. El consumo moderado de alcohol también se considera beneficioso: se asigna 1 punto por la ingesta de 10-50 g/día en hombres y 5-25 g/día en mujeres. El rango de esta puntuación es de 0 (bajo) a 9 (la más alta adherencia a la DM).

También se usaron técnicas de análisis factorial para identificar de forma empírica patrones dietéticos existentes en los participantes de la cohorte ENRICA-seniors. De esta forma se identificó un patrón «prudente», que se caracteriza por el alto consumo de aceite de oliva, verduras y carnes blancas, y un patrón «occidentalizado», con un alto consumo de pan refinado, productos lácteos enteros, carnes rojas y procesadas, así como un bajo consumo de frutas y verduras.

La fragilidad se diagnosticó de acuerdo a los criterios de Fried *et al.*, descritos más arriba.

Las asociaciones de interés se resumieron mediante el odds ratios (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%, obtenidos mediante regresión logística con ajuste por los principales confusores.

DIETA MEDITERRÁNEA Y FRAGILIDAD

En comparación con los individuos en el tercil más bajo de la puntuación MEDAS, el OR (IC 95%) de fragilidad fue 0,85 (0,54-1,36) en los que estaban en el segundo tercil, y 0,65 (0,40-1,04; p de tendencia = 0.07) in el tercil superior. En cuanto al IDM, una mayor adherencia a la DM se asoció con un riesgo de fragilidad progresivamente menor; en comparación con el tercil más bajo del IDM, el OR (95% IC) de la fragilidad fue de 0,59 (0,37-0,95) en el segundo cuartil, y 0,48 (0,30 a 0,77) en el cuartil más alto; p de tendencia = 0,002. Además, estar en el tercil superior del

MEDAS se asoció con menor riesgo de lentitud de la marcha (OR 0,53; IC 95% 0,35-0,79) y de pérdida no intencionada de peso (OR 0,53; IC 95% 0,36-0,80). Por último, el riesgo de fragilidad se asoció inversamente con el consumo de pescado (OR 0,66; IC 95% 0,45-0,97) y de fruta (OR 0,59; IC 95% 0,39-0,91).¹⁵

En cuanto a los patrones dietéticos empíricos, el OR (IC 95%) de fragilidad entre los del primer tercil (más baja), el segundo y el tercer tercil de adhesión al patrón «prudente» fueron: 1, 0,64 (0,37-1,12) y 0,40 (0,2 a 0,81), respectivamente; p-tendencia = 0,009. Los valores correspondientes para el patrón «occidentalizado» fueron 1, 1,53 (0,85 a 2,75) y 1,61 (0,85 a 3,03); P-tendencia = 0,14.¹⁶

CONCLUSIONES

Tanto el patrón de dieta mediterránea como una dieta «prudente» rica en frutas y verduras, con una ingesta suficiente de carne y otras fuentes de proteínas, y sin consumo de bebidas alcohólicas son importantes factores de protección frente el síndrome de fragilidad. Estos resultados extienden los beneficios de la dieta mediterránea desde la enfermedad cardiovascular, la diabetes ó el cáncer hasta otros ámbitos de salud muy relevantes para las personas mayores, como la fragilidad y la discapacidad.

REFERENCIAS

1. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, *et al.*, Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392-7.
2. Clegg A, Young J, Iliffe S, *et al.*, Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
4. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, *et al.*, Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:589-93.
5. Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, *et al.*, Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1063-71.
6. Shikany JM, Barrett-Connor E, Ensrud KE, *et al.*, for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Macronutrients, Diet Quality, and Frailty in Older Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:695-701.
7. Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, *et al.*, Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nurnberg. *Nutr J* 2013;12:109.

8. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
9. Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, *et al.*, Dietary quality is related to frailty in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:483-9.
10. Talegawkar SA, Bandinelli S, Bandeen-Roche K, *et al.*, A higher adherence to a Mediterranean-style diet is inversely associated with the development of frailty in community-dwelling elderly men and women. *J Nutr* 2012;142:2161-6.
11. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, *et al.*, Rationale and Methods of the Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain (ENRICA). *Rev. Esp. Cardiol.* 2011;64:876-82.
12. Guallar-Castillón P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, *et al.*, Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PLoS One* 2014;9:e86074.
13. Schröder H, Fitó M, Estruch R, *et al.*, A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011;141:1140-5.
14. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C., Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
15. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Artalejo F, Mediterranean diet and risk of frailty in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:899-903.
16. León-Muñoz LM, García-Esquinas E, López-García E, *et al.*, Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2015 Jan 20;13:11.

AGRADECIMIENTOS

A todos los investigadores del Grupo de Epidemiología Cardiovascular y Nutricional de la Universidad Autónoma de Madrid y CIBERESP. La investigación presentada en esta conferencia se ha financiado por el proyecto FIS PI12/1166 (Instituto de Salud Carlos III y FEDER/FSE).

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Gracias porque hemos asistido a dos memorables conferencias, la de los Prof. Casado sobre *Epidemia de la Obesidad* y del Prof. Rodríguez Artalejo sobre *Dieta Mediterránea*, de plena actualidad y con connotaciones de gran trascendencia en cuanto a estilos de vida saludables, y con

prevención de factores de riesgo que se anticipan la enfermedad y sus consecuencias. Esta dieta típica de nuestros países es un patrimonio antropológico, agrícola y social que ha facilitado niveles de vida saludables como el aumento de la esperanza de vida a 83 años, y a la eficiencia que Bloomberg cifra en muertes evitables 70 por 100 000 en nuestro país, 95 (OCDE) como se establece por el «*Old way preservation*» OMS, y «*Exchange Trend*» FAO. La disposición de frutas y verduras y su exportación un 10% así como su consumo es característico, quizás menor en los jóvenes con otras modas que en los adultos. Puede que tenga un riesgo la falta de Fe y Ca, esta suplida por el consumo de lácteos, preferible desnatados para no incrementar los lípidos

Respecto al *Síndrome de fragilidad* de los mayores, que con su incapacidad incrementan la hospitalización e institucionalización con los consiguientes gastos. Los principales problemas de los mayores destacan la pérdida de autonomía, 92% con la consiguiente dependencia, la pérdida de memoria 88%, enfermedades crónicas o dolorosas 87%. La dieta mediterránea con el consumo de productos vegetales como *genisteína* (isoflavonas) pueden retrasar el deterioro mental a través de la Apo E y favorecer la limpieza de beta amiloide. En nuestro país la mortalidad por Alzheimer es de unos 14 000 y demencia senil 17 900 y prevalencia de 717 000 casos, las familias asumen el 87% de sus coste, se plantea una estrategia nacional para estas enfermedades neurodegenerativas. Así pues las claves son una *Dieta alimentaria* adecuada como la mediterránea, *no consumir productos tóxicos*, *Bienestar emocional* con relaciones sociales, (hay que evitar la soledad de 4,5 M de personas), *evitar el sedentarismo*, y otros *factores de riesgo*, *vacunaciones*, etc. Así pues gracias por esta magnífica conferencia que debe ser difundida para educación de la población e incrementar estilos de vida saludable en los aspectos físicos, mental es y sociales.

Prof. Serrano Ríos

Enhorabuena Prof. Rodríguez Artalejo por tan interesante conferencia con datos de la experiencia tan bien reconocida del grupo que él dirige.

Permítanme estas breves preguntas:

- 1) Respecto al consumo habitual de dieta mediterránea y su impacto sobre la fragilidad potencial de la persona envejecida: en ese

sentido los hábitos referidos en su cohorte hasta qué punto son representativas de la conducta alimentaria respecto a dieta mediterránea en la población general española de edad avanzada.

- 2) En la dieta mediterránea: ¿Cuál es la importancia relativa del aceite de oliva (como se estudió en el famoso PREDIMED) en la mejora del riesgo de fragilidad asociado al envejecimiento?
- 3) Ciertos factores comunes en el envejecimiento son, entre otros muchos, la soledad y las dificultades de relación Social en distintos ámbitos (familiares, profesionales u otros). Han estudiado si esos factores afectan significativamente los resultados obtenidos al analizar el consumo de dieta y su impacto sobre el riesgo de fragilidad presumible en esas personas de edad avanzada?

X SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 19 DE ABRIL DE 2016

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

**ELABORACIÓN DE TEJIDOS ARTIFICIALES
BIOACTIVOS DE NATURALEZA MAGNÉTICA.
UN NUEVO RETO DE LA INGENIERÍA TISULAR**

***ELABORATION OF MAGNETIC BIOACTIVES
ARTIFICIAL TISSUES. A NEW CHALLENGE FOR
TISSUE ENGINEERING***

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

**UTILIDAD DE LA INGENIERÍA TISULAR PARA
LA REPARACIÓN DE LA FISURA PALATINA**

***USEFULNESS OF TISSUE ENGINEERING
FOR CLEFT PALATE REPAIR***

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ALAMINOS MINGORANCE

Académico Correspondiente

y por el Dr. D. RICARDO FERNÁNDEZ-VALADÉS

Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental

**ELABORACIÓN DE TEJIDOS ARTIFICIALES
BIOACTIVOS DE NATURALEZA MAGNÉTICA.
UN NUEVO RETO DE LA INGENIERÍA TISULAR¹**

***ELABORATION OF MAGNETIC BIOACTIVES
ARTIFICIAL TISSUES.A NEW CHALLENGE FOR
TISSUE ENGINEERING***

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

Resumen

El objetivo del presente trabajo es considerar la utilización de partículas magnéticas en células y biomateriales con el objeto de alcanzar nuevas prestaciones funcionales en los tejidos generados por ingeniería tisular. Se describe la elaboración de constructos de fibrina agarosa con tres tipos de partículas magnéticas y se evalúan la biocompatibilidad, los patrones histológicos y la reología así como los efectos in vivo tras su implante. La funcionalización con partículas magnéticas, en el caso que nos ocupa permite diseñar patrones tisulares de orientación estructural y de resistencia mecánica específica más biomiméticos con el tejido al que el constructo va a sustituir.

Abstract

The aim of this work is to consider the use of magnetic particles in cells and biomaterials in order to achieve new functional capabilities in tissues generated by tissue engineering. The elaboration of fibrin agarose constructs with three types of magnetic particles and fibroblasts is described and the results of biocompatibility, histological patterns, rheology and in vivo effects

¹ Este trabajo está dedicado a la memoria de mi maestro el Profesor D. José Gómez Sánchez fallecido el pasado 5 de Marzo de 2016. En la investigación han participado Los Dres. Ismael Rodríguez, Modesto López-López y Fernando Campos. La investigación ha sido financiada por los proyectos FIS2013-41821-R (MINECO, España) y FISPI14-1343 (MINECO —Instituto Carlos III— España),y cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la Unión Europea.

after implantation are analyzed. In the models described, the functionalization with magnetic particles allows us, to design tissular patterns with specific structural orientations and similar biomimetic mechanical properties with the tissue to which the construct is going to replace.

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación del artículo pionero de Robert Langer y Joseph Vacanti sobre Ingeniería tisular en 1993 dicha rama del conocimiento ha adquirido un extraordinario desarrollo no solo en lo que se refiere a la generación de nuevos tejidos artificiales sino a sus posibles aplicaciones en el campo de la medicina (Malchesky, 2015). En el momento presente existen cuatro grandes líneas de investigación en este campo que están abriendo nuevos caminos hasta ahora inexplorados. La primera gran línea de investigación está vinculada a la investigación de nuevas fuentes celulares y su viabilidad y a la generación y desarrollo de biomateriales cada vez más biomiméticos con los tejidos nativos (Garzón *et al.*, 2014; Campos *et al.*, 2016a, 2016b); la segunda línea está relacionada con los procesos de biofabricación y concretamente con el uso de factores moleculares, biorreactores, métodos nanotecnológicos o bioimpresoras que están innovando la tecnología de fabricación de los tejidos artificiales que se están generando en el laboratorio (Zhu *et al.*, 2016). La tercera gran línea está dirigida a investigar la biocompatibilidad de los nuevos tejidos con técnicas histológicas, reológicas, genéticas e inmunológicas como base de los estudios preclínicos necesarios para la posible utilización terapéutica de dichos tejidos (Alaminos *et al.*, 2007; Sánchez-Quevedo *et al.*, 2007). La última línea de investigación tiene como objetivo el proceso de traslación a la clínica de estas nuevas terapias avanzadas con todo lo que significa la utilización de salas GMP o la singularidad que supone realizar ensayos clínicos con este tipo de tejidos (Cuende *et al.*, 2014).

El objetivo de este trabajo es considerar los aspectos básicos que atañen a la primera línea de investigación y especialmente a la utilización de partículas magnéticas en células y biomateriales con el objeto de alcanzar nuevas prestaciones funcionales en los tejidos generados por ingeniería tisular. La investigación en células y biomateriales en el área de la ingeniería tisular tiene como finalidad última generar células y biomateriales bioactivos y personalizados que puedan controlar la dimensión espacio-temporal y adaptarse a un entorno vivo cambiante, se trata de construir lo que se han denominado células y biomateriales inteligentes

(Rosso *et al.*, 2005). Tras describir los mecanismos básicos para elaborar las células y los biomateriales inteligentes nos ocuparemos de los relacionados con las fuerzas magnéticas y en concreto de los distintos modelos de tejidos artificiales bioactivos de naturaleza magnética elaborados en nuestro laboratorio y de los distintos controles de calidad llevados a cabo en los mismos

MECANISMOS PARA GENERAR CÉLULAS Y BIOMATERIALES INTELIGENTES

Existen varios mecanismos para generar células y biomateriales inteligentes capaces de proporcionar a los tejidos artificiales prestaciones suplementarias a las que tienen como consecuencia de su propia naturaleza. El proceso se denomina generalmente funcionalización de dichos tejidos. La funcionalización de las células suele llevarse a cabo a nivel génico aportando el potencial que supone la incorporación o la modificación epigenética de un gen (Berdasco *et al.*, 2012). La funcionalización de los biomateriales tiene posibilidades muy diversas pues se trata de conseguir que alcancen las propiedades que puedan necesitarse para la resolución de un determinado problema. Por ejemplo la distinta hidratación o compresión plástica de un biomaterial puede lograr variaciones mecánicas muy significativas y convertir al biomaterial en un soporte muy versátil (Scionti *et al.*, 2014). Finalmente otro mecanismo de generar células y biomateriales inteligentes es la utilización de nanopartículas magnéticas sensibles a campos magnéticos capaces de lograr para las células y tejidos un dinamismo topológico de los que carecen en condiciones normales los tejidos generados por ingeniería tisular (Castro *et al.*, 2013).

INGENIERÍA TISULAR Y FUERZAS MAGNÉTICAS

La ingeniería tisular de fuerzas magnéticas consiste en la biofabricación de constructos tisulares complejos con partículas magnéticas incorporadas a células o a biomateriales. En el primer caso las partículas incorporadas a las células permiten orientar a estas últimas en relación con los campos magnéticos para conformar estructuras tubulares o para distribuir las de forma homogénea en el biomaterial. La inyección de

partículas magnéticas asociadas a factores de crecimiento o fármacos permite, por otra parte, que, tras el estímulo de procesos de vibración, dichos compuestos queden liberados en el seno del biomaterial para desarrollar sus distintos efectos. Ello implica un concepto vehicular de la ingeniería tisular hasta ahora poco desarrollado. Las nanopartículas magnéticas pueden también contribuir a remodelar la estructura histológica en el biomaterial o la fijación del tejido artificial al tejido nativo (Castro *et al.*, 13).

MODELOS DE TEJIDOS ARTIFICIALES BIOACTIVOS DE NATURALEZA MAGNÉTICA

El proceso de generación de tejidos artificiales bioactivos de naturaleza magnética realizado en nuestro laboratorio se lleva a cabo en distintas fases

1. Generación de cultivos de fibroblastos y del biomaterial de fibrina agarosa

Tras la realización de biopsia de piel y tratamiento enzimático con la utilización de colagenasa I y cultivo en DEMEN se procede al aislamiento y proliferación de fibroblastos. El biomaterial de fibrina agarosa se conforma con 21 ml de plasma humano, 200 μ l de ácido tranexámico, 2ml de Cloruro Cálculo y agarosa tipo VII en PBS al 0,1% de acuerdo con lo descrito en trabajos previos (Campos *et al.*, 2016b; Sánchez-Quevedo *et al.*, 2007; Scionti *et al.*, 2014).

2. Selección de partículas magnéticas

Para la generación de constructos funcionalizados con partículas magnéticas se seleccionaron dos tipos de partículas: 1) partículas comerciales MagP-OH (Nanomyp, Granada) de 115 nm constituidas por un núcleo magnético de magnetita (γ -Fe₃O₄) recubierto por una capa polimérica de Metil metacrilato co-hidroxietil metacrilato co-etilen glicol dimetacrilato y 2) partículas sintéticas de 500 nm constituidas por esferas de copolímeros funcionalizados con grupos carboxilato para la ad-

sorción electrostática de cationes ferroso y férrico (Poly@MAG) que opcionalmente pueden recubrirse con polietilenglicol (Poly@MAG@PEG).

3. Generación de tejidos artificiales magnéticos

La generación de los tejidos o constructos artificiales magnéticos se ha llevado a cabo incorporando al biomaterial de fibrina agarosa fibroblastos (250.000) y posteriormente para cada modelo de constructo los tres tipos de partículas (MagP-OH) (Poly@MAG) (Poly@MAG@PEG), un tipo en cada modelo a razón de 2 ml de partículas por 100 ml de mezcla (López-López *et al.*, 2015; Rodríguez-Arcos *et al.*, 2016).

CONTROL DE CALIDAD DE LOS TEJIDOS ARTIFICIALES BIO-ACTIVOS DE NATURALEZA MAGNÉTICA

El control de calidad de los tejidos funcionalizados con partículas magnéticas se realiza a varios niveles: el control de biocompatibilidad, el histológico con microscopía óptica y electrónica, el control reológico y la magnetorreología y magnetometría, en estudios *ex vivo* e *in vivo*.

En los estudios de biocompatibilidad realizados con las partículas magnéticas se comprueba que cuando se estudian cultivos de fibroblastos con partículas Poly@MAG el porcentaje de células vivas y muertas es equilibrado, fenómeno que no se observa cuando las partículas se recubren con polietilenglicol (Poly@MAG@PEG) en los que la viabilidad es muy elevada indicando la protección que genera el recubrimiento. Los estudios de viabilidad con las técnicas de WST-1 y de Live /Dead también demuestran respecto de los controles que la viabilidad de las células cuando se utiliza también partículas recubiertas (Poly@MAG@PEG) es estadísticamente más elevada (Mann-Whitney $p < 0.001$) que cuando se utiliza partículas sin recubrir (Poly@MAG). La viabilidad determinada también por Live /Dead se mantiene elevada en el seno del constructo. Los estudios de liberación de ADN demuestran una viabilidad semejante cuando se utilizan ambos tipos de partículas (Mann-Whitney $p < 0.001$). La intensidad creciente de los campos magnéticos no modifica la viabilidad en los estudios realizados con las partículas MagP-OH. Los resultados estadísticos se han realizado tras analizar siempre seis ensayos independientes.

Los estudios histológicos se han efectuado en los constructos portadores de células y biomateriales con partículas a los que se han aplicado técnicas de Hematoxilina Eosina, de Inmunohistoquímica, de proliferación con PCNA o de identificación de partículas férricas (técnica de Perl). Los resultados demuestran que los constructos mantienen sus patrones ortotípicos y que no afectan a la estructura celular. La microscopía electrónica de barrido demuestra una distribución homogénea de las partículas. Los estudios microscópicos que se realizan, por otra parte, cuando se gelifican los constructos con campos magnéticos demuestran como la actividad magnética sobre las partículas puede conducir a la orientación fibrilar.

Los estudios reológicos demuestran que la presencia de partículas incrementa la resistencia del tejido con independencia de que se hayan aplicado o no campos magnéticos en la gelificación. Los estudios con magnetoreología demuestran asimismo que la aplicación de campos magnéticos crecientes durante el análisis reológico incrementa la resistencia mecánica del tejido.

Los estudios *in vivo* tras la implantación de los constructos en ratas demostraron que las partículas mantenían la localización del implante sin difusión a otras estructuras corporales y que se desarrollaba una leve inflamación periférica tras la primera semana que se atenuaba a los veintidós días. Los estudios con resonancia magnética confirman la localización del constructo funcionalizado con las partículas en el lugar del implante

CONCLUSIÓN

La funcionalización de constructos tisulares generados por ingeniería tisular con partículas magnéticas constituye un nuevo reto en el desarrollo de nuevos tejidos artificiales bioactivos. Los resultados que se recogen en este trabajo demuestran la posibilidad de generar tejidos artificiales, en un biomaterial de fibrina agarosa y fibroblastos, con partículas magnéticas de diámetro variable entre 115 y 500 nm que muestran un elevado grado de biocompatibilidad con independencia de la intensidad de los campos magnéticos. Dichos tejidos responden a distintos efectos como la orientación estructural dependiendo de que la gelificación se haga o no con campos magnéticos, la resistencia mecánica del tejido que se incrementa con la aplicación creciente de campos magnéticos y con

la mayor presencia de partículas con independencia de la aplicación o no de dichos campos. En definitiva la funcionalización con partículas magnéticas de constructos artificiales permite, en el caso de constructos de fibrina agarosa y fibroblastos, diseñar patrones estructurales de orientación y de resistencia mecánica de naturaleza más biomimética en relación con el tejido deseado.

BIBLIOGRAFÍA

- ALAMINOS M., GARZÓN I., SANCHEZ-QUEVEDO MC., MOREU G., GONZÁLEZ-ANDRADES M., FERNÁNDEZ-MONTOYA A., CAMPOS A. (2007). Time-course study of histological and genetic patterns of differentiation in human engineered oral mucosa. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 1:350-359.
- BERDASCO M., MELGUISO C., PRADOS J., GÓMEZ A., ALAMINOS M., PUJANA M.A., LOPEZ M., SETIEN F., ORTIZ R., ZAFRA I., ARANEGA A., ESTELLER M. (2012). DNA methylation plasticity of human adipose-derived stem cells in lineage commitment. *Am. J. Pathol.* 181(6):2079-93.
- CAMPOS F., BONHOME-ESPINOSA A., GARCÍA-MARTÍNEZ L., GARCÍA-DURÁN J.D., LÓPEZ-LÓPEZ M., ALAMINOS M., SÁNCHEZ-QUEVEDO MC., CARRIEL V. (2016a) *Ex vivo* characterization of a novel tissue-like cross-linked fibrin-agarose hydrogel for tissue engineering applications. *Biomedical Materials* (En prensa)
- CAMPOS F., GARZÓN I., RODRÍGUEZ I.A., MARTÍN-PIEDRA M.A. (2016b). Cell viability evaluation in tissue constructs. A preliminary study. *Actualidad Médica* 101:13-17.
- CASTRO E., MANO J.F. (2013). Magnetic force-based tissue engineering and regenerative medicine. *J. Biomed. Nanotechnol.* 9(7):1129-36.
- CUENDE N., BONIFACE C., BRAVERY C., FORTE M., GIORDANO R., HILDEBRANDT M., IZETA A., DOMINICI M. (2014). Legal and Regulatory Affairs Committee-Europe, International Society for Cellular Therapy. The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders' concerns. *Cytotherapy* 16(12):1597-600.
- GARZÓN I., MARTÍN-PIEDRA M.A., ALFONSO-RODRÍGUEZ C., GONZÁLEZ-ANDRADES M., CARRIEL V., MARTÍNEZ-GÓMEZ C., CAMPOS A., ALAMINOS M. (2014). Generation of a biomimetic human artificial cornea model using Wharton's jelly mesenchymal stem cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55(7):4073-83.
- LANGER R., VACANTI J.P. (1993). Tissue engineering. *Science* 260:920-926.
- LÓPEZ-LÓPEZ M.T., SCIONTI G., OLIVEIRA A.C., DURAN J.D., CAMPOS A., ALAMINOS M., RODRIGUEZ I.A. (2015). Generation and Characterization of Novel Magnetic Field-Responsive Biomaterials. *PLoS One.* 10(7):e0133878.
- MALCHESKY P.S. (2016). Artificial Organs 2015: A Year in Review. *Artif. Organs* 40(3):294-321.
- RODRÍGUEZ-ARCO L., RODRÍGUEZ I.A., CARRIEL V., BONHOME-ESPINOSA A.B., CAMPOS F., KUZHIR P., DURAN J.D., LÓPEZ-LÓPEZ M.T. (2016). Biocompatible magnetic core-shell nanocomposites for engineered magnetic tissues. *Nanoscale.* 8(15):8138-50.

- ROSSO F., MARINO G., GIORDANO A., BARBARISI M., PARMEGGIANI D., BARBARISI A (2005). Smart materials as scaffolds for tissue engineering. *J. CellPhysiol.* 203(3):465-470.
- SANCHEZ-QUEVEDO M.C., ALAMINOS M., CAPITAN L.M., MOREU, G., GARZON I., CRESPO P.V., CAMPOS A (2007). Histological and histochemical evaluation of human oral mucosa constructs developed by tissue engineering. *Histol. Histopathol.* 22:631-640.
- SCIONTI G., MORAL M., TOLEDANO M., OSORIO R., DURÁN J.D., ALAMINOS M., CAMPOS A., LÓPEZ-LÓPEZ M.T. (2014). Effect of the hydration on the biomechanical properties in a fibrin-agarose tissue-like model. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 102(8):2573-82.
- ZHU W., MA X., GOU M., MEI D., ZHANG K., CHEN S. (2016). 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering. *Curr.Opin.Biotechnol.* 40:103-12.

INTERVENCIÓN DEL

Prof. García Sagredo

Quiero felicitar al Prof. Campos porque el tema que nos ha planteado abre un espacio extraordinario de futuro y de trabajo. Aunque pienso que siempre ha habido miedo al posible efecto de la radiación electromagnética sobre la fisiología de las células, parece que se ha quedado en nada pero de lo poco que queda es el posible efecto en la expresión de los genes. Así, una célula que tiene partículas magnéticas en su interior podría tener cambios de expresión génica pero es muy difícil estudiarlo ya que se tiene que conocer previamente cuales son los genes diana. Una forma indirecta de verlo es responder a la siguiente pregunta: ¿hay algún cambio en los procesos de diferenciación y desarrollo de una célula? Esto podría indicarnos que alguno de los genes implicados en ese proceso podría estar alterado.

UTILIDAD DE LA INGENIERÍA TISULAR PARA LA REPARACIÓN DE LA FISURA PALATINA

USEFULNESS OF TISSUE ENGINEERING FOR CLEFT PALATE REPAIR

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ALAMINOS MINGORANCE

Académico Correspondiente

y por el Dr. D. RICARDO FERNÁNDEZ-VALADÉS

Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental

Resumen

En el presente trabajo se describen tres modelos diferentes de tejidos y órganos del paladar duro generados por ingeniería tisular utilizando células cultivadas y biomateriales nanoestructurados de fibrina-agarosa. La evaluación in vivo de estos tres modelos en conejos de laboratorio demostró que todas estas estructuras eran capaces de integrarse en el paladar del huésped y que la calidad de los tejidos neoformados era muy similar a las del hueso y la mucosa nativos a nivel morfológico e histológico. Estos resultados sugieren que estos sustitutos de tejidos palatinos podrían ser utilizados para el tratamiento de pacientes con defectos congénitos del paladar.

Abstract

In the present work, we describe three different models of palate tissues and organs generated by tissue engineering using cultured cells and nanostructured fibrin-agarose biomaterials. In vivo evaluation of these three models in rabbits demonstrated that all these structures were able to integrate in the host palate and the quality of the newly-formed tissues was very similar to native bone and oral mucosa at the morphological and histological levels. These results suggest that these substitutes of the palate tissues could be used for the treatment of patients with congenital palate defects.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del paladar humano es un proceso complejo en el que varios procesos y prominencias embrionarias en desarrollo deben confluir y fusionarse para generar una estructura unitaria (1). El gran número de factores genéticos y ambientales que pueden influir sobre el correcto desarrollo de estas estructuras y la complejidad de todo el proceso morfogénico podrían explicar la gran incidencia que presentan los defectos del desarrollo palatino, especialmente la fisura palatina y el labio leporino (2). De hecho, la fisura palatina es la malformación congénita más frecuente del macizo cráneo-facial, afectando a 1-2 de cada 1000 recién nacidos.

En la fisura palatina, existe un defecto de fusión de los procesos maxilares y frontonasales de la cara durante el desarrollo embrionario, existiendo una falta de aproximación y fusión entre sí de los procesos palatinos laterales, con el tabique nasal, con el borde posterior del proceso palatino medial o con ambos (1). La hendidura puede afectar sólo la úvula o extenderse a través de las regiones palatinas blanda y dura y, en los casos graves, se acompañan de labio fisurado.

El tratamiento de esta malformación congénita debe ser multidisciplinar y llevarse a cabo a nivel médico, quirúrgico, ortodóntico, psicológico y rehabilitador (3,4), siendo la cirugía el pilar de este tratamiento. Además, la reparación de la fisura palatina debe llevarse a cabo fundamentalmente en la infancia, aunque éste debe continuar hasta la finalización del crecimiento cráneo-facial. Tradicionalmente, la reparación de la fisura palatina se ha realizado utilizando colgajos de fibromucosa palatina y de mucosa nasal, los cuales se suturan en la línea media para separar la cavidad oral de la nasal, sin interposición de hueso (4,5). Esta técnica, denominada estafilorrafia, puede generar graves defectos de tejido a ambos lados, junto al reborde alveolar (zonas donantes), las cuales presentan importantes problemas de desarrollo y crecimiento a partir del momento de la cirugía (6). Junto a ello, la reparación del defecto palatino existente en el niño se realiza únicamente utilizando tejidos blandos, lo cual supone una importante limitación funcional del paladar reparado. Además, es frecuente encontrar casos con defectos de gran tamaño en los que el tejido disponible es muy escaso y no permite un cierre adecuado del defecto palatino. Todo ello hace necesario desarrollar nuevos métodos y técnicas más eficientes para el tratamiento de la fisura palatina.

Por otro lado, la mayor parte de los casos de fisura palatina se asocian a un defecto del hueso alveolar (fisura alveolar). El tratamiento de elección de esta patología es, en estos momentos, el injerto de hueso autólogo obtenido a partir de la cadera, calota o tibia, el cual se injerta en la zona del defecto mediante alveoloplastia cuando el niño tiene alrededor de 9-11 años de edad (7). Sin embargo, la toma de este tipo de injertos óseos en el niño se asocia a problemas y complicaciones en las zonas de extracción, siendo frecuente el dolor, problemas infecciosos y de cicatrización (8,9), lo cual obliga a buscar alternativas terapéuticas más seguras para el paciente.

En este contexto, la ingeniería tisular es una de las áreas de la biomedicina que más se ha desarrollado en los últimos años, debido a su utilidad potencial para la fabricación *in vitro* de tejidos y órganos para su implante en pacientes necesitados de estos tejidos. Mediante estas técnicas, se pueden desarrollar sustitutos biológicos que restauran, mantienen o mejoran función tisular (10). Para ello, la ingeniería tisular utiliza tres herramientas básicas: células (las cuales han de ser viables), biomateriales o matrices extracelulares (los cuales han de ser biocompatibles) y factores de crecimiento y diferenciación. En el presente trabajo se expondrán diversos métodos basados en ingeniería tisular que permiten, por un lado la generación de hueso artificial y, por otro, la generación de mucosa oral y de un modelo completo de paladar artificial, analizando la posible utilidad de estos métodos para la reparación palatina. Se analizarán distintos modelos previamente descritos por diversos autores y se presentarán en mayor profundidad los modelos diseñados por el grupo de investigación para su utilización en la reparación de los defectos palatinos.

GENERACIÓN DE SUSTITUTOS DE HUESO PALATINO ARTIFICIAL MEDIANTE INGENIERÍA TISULAR

El reciente desarrollo de la ingeniería tisular ha permitido generar diferentes modelos de hueso artificial para la reparación de defectos del hueso maxilar y palatino. Para ello, es necesario establecer, en primer lugar, cultivos celulares del propio hueso (osteoblastos) o de fuentes celulares alternativas que son posteriormente diferenciadas hacia estirpes osteogénicas utilizando medios condicionados (11). Tras ello, las células son integradas en distintos tipos de matrices extracelulares como son

el colágeno (12), la fibroína (13) o la fibrina-agarosa (14). Aunque la experiencia *in vivo* es aún muy limitada, los escasos estudios realizados en animales de laboratorio sugieren que la utilización de sustitutos de hueso generados mediante ingeniería tisular contribuye a mejorar el desarrollo del hueso palatino y del macizo cráneo-facial en animales de laboratorio (12,14).

Uno de los modelos que mejor resultado ha arrojado en las pruebas *in vivo* es el hueso autólogo artificial de fibrina-agarosa con células mesenquimales en su interior (14). Brevemente, en este caso se obtuvieron muestras de tejido adiposo de conejos de laboratorio de 3-4 semanas de edad, las cuales fueron tratadas con colagenasa tipo I para disociar la matriz extracelular y liberar las células madre mesenquimales del tejido adiposo, que fueron cultivadas en medio de cultivo DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10%. Una vez obtenido un número suficiente de células, se procedió a su tripsinización y su inclusión en geles de fibrina-agarosa en estado líquido, procediéndose a su gelificación mediante la adición de cloruro cálcico (14). Tras su completa gelificación, se utilizaron medios condicionados durante 21 días para inducir la diferenciación osteogénica de las células mesenquimales incluidas en dichos geles. Este medio está basado en estudios previos del grupo de investigación (11) y contenían DMEM, suero bovino fetal al 10%, dexametasona 100 nM, beta-glicerol-fosfato 10 mM y ácido L-ascórbico 50 Mm. Finalmente, estos tejidos artificiales fueron sometidos a nanoestructuración para mejorar sus propiedades biomecánicas siguiendo técnicas previamente descritas (15). Para evaluar su posible utilidad *in vivo*, se estableció un modelo de daño palatino irreversible mediante la generación de un defecto crítico en el lado derecho del hueso palatino utilizando una trefina de 4 mm de diámetro. En los animales del grupo de estudio, se reparó el defecto óseo palatino implantándose el hueso artificial de forma autóloga (se implantó en los mismos conejos en los que previamente se tomó la biopsia), mientras que los animales con defecto óseo palatino no reparado fueron utilizados como control. Los resultados a los 4 meses de la intervención revelaron la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos, siendo el hueso artificial capaz de prevenir los graves defectos del desarrollo cráneo-facial encontrados en el grupo control. De hecho, el desarrollo palatino fue muy asimétrico en el grupo control, en el que el lado derecho era significativamente más pequeño que el izquierdo, mientras que ambos lados del paladar fueron muy similares tras el injerto de hueso artificial (Fig. 1). Asimismo, los estudios histológicos

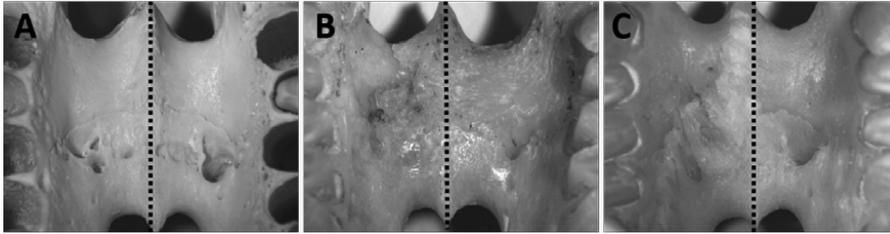


Figura 1. Análisis del desarrollo del hueso palatino una vez transcurrido el periodo de seguimiento en un animal sano no sometido a ninguna intervención quirúrgica (A), en un animal del grupo control (B) y en un conejo del grupo de estudio con hueso artificial implantado (C). La línea discontinua marca el rafe medio palatino, el cual se encuentra desplazado hacia la zona lesionada en el grupo B.

demonstraron que el hueso que se formaba en el grupo de animales con hueso artificial implantado estaba bien organizado y mostraba signos de madurez y correcta diferenciación, siendo el hueso de los grupos control mucho más inmaduro (14).

GENERACIÓN DE SUSTITUTOS DE MUCOSA PALATINA ARTIFICIAL MEDIANTE INGENIERÍA TISULAR

Uno de los tejidos artificiales que se ha logrado generar con éxito en laboratorio es la mucosa oral humana. A diferencia del hueso artificial, la mucosa oral se construye a partir de una combinación de biomateriales y al menos dos tipos celulares distintos (queratocitos o células epiteliales y fibroblastos o células estromales). Aunque la mayoría de los modelos descritos hasta la fecha utilizan colágeno como sustituto de la matriz extracelular del tejido nativo (16), existen otros modelos diseñados a partir de fibrina-agarosa (17-20) y otros biomateriales (21). Asimismo, la mucosa oral se ha construido a partir de células obtenidas de la propia mucosa oral o de fuentes extraorales de células (22,23). Los diferentes modelos de mucosa oral humana generados en laboratorio han sido evaluados *ex vivo* y, en ciertos casos, *in vivo*, siendo muy escasos los trabajos clínicos en los que se analiza la utilidad terapéutica de estos tejidos artificiales. Asimismo, existen algunos trabajos en los que se utiliza la mucosa artificial generada en laboratorio para el tratamiento de defectos palatinos en modelos animales.

A continuación, se describirá un trabajo reciente en el que se evalúa la posible utilidad *in vivo* de la mucosa oral artificial para el tratamiento de la fisura palatina en conejos de laboratorio (24). Para la generación

de un modelo de mucosa oral del conejo de laboratorio, en primer lugar se obtuvieron biopsias de mucosa palatina de animales de 3 semanas de edad, las cuales se trataron enzimáticamente para obtener cultivos de fibroblastos estromales y queratocitos epiteliales utilizando medios de cultivo enriquecidos en hormonas y factores de crecimiento. Tras ello, se utilizaron biomateriales de fibrina-agarosa nanoestructurados similares a los que se describieron en el apartado anterior, generándose de este modo un sustituto de estroma consistente en fibroblastos orales inmersos en este biomaterial con un epitelio en superficie generado a partir de los queratinocitos orales mantenidos en cultivo (Figura 2).

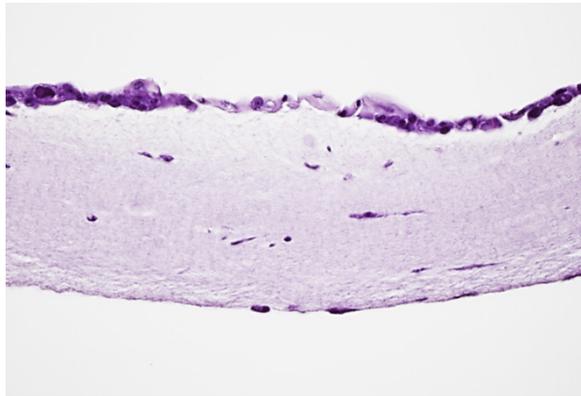


Figura 2. Mucosa oral artificial con células estromales inmersas en un biomaterial de fibrina-agarosa y células epiteliales en superficie. Ambos tipos celulares proceden de cultivos establecidos a partir de biopsias de mucosa oral del conejo de laboratorio.

En este caso, la mucosa oral artificial se implantó de forma autóloga en el paladar de los mismos animales en los que se había obtenido la biopsia, tras realizar un defecto palatino que afectaba a la mucosa y el periostio, pero no al hueso palatino subyacente. Este defecto mucopalatino reproduce la situación clínica en la que el cirujano ha de denudar el hueso palatino para obtener dos colgajos mucoperiosticos que se suturan en la línea media para establecer una división entre la cavidad oral y la cavidad nasal (técnica de von Langenbeck) (5). Los resultados demuestran que los animales control en los que se produjo el defecto mucoperiostico presentaron graves alteraciones del desarrollo facial y palatino derivadas de la denudación ósea en el lado del defecto, siendo normal el desarrollo de estas estructuras en el lado del paladar que no se denudó. Por el contrario, los animales en los que se implantó la mu-

cosa oral artificial para cubrir el defecto óseo generado quirúrgicamente mostraron un desarrollo simétricamente proporcionado de ambos lados del paladar, lo cual sugiere que la mucosa palatina podría ser útil para la reconstrucción del hueso palatino denudado (24).

GENERACIÓN DE SUSTITUTOS ARTIFICIALES ÓSTEO-MUCOSOS DEL PALADAR MEDIANTE INGENIERÍA TISULAR

Muy recientemente, se han descrito dos modelos completos del paladar que contienen un sustituto óseo (hueso artificial) y un sustituto mucoso (mucosa palatina artificial). Aunque el hueso y la mucosa oral se han generado de forma independiente, el desarrollo de métodos como la nanoestructuración (25) y biorreactores específicos de cultivo rotatorio (26) permiten la fusión de ambas estructuras en un único órgano artificial combinado.

En nuestro caso, se generaron de forma independiente un sustituto artificial de mucosa oral y un sustituto artificial de hueso a partir de células procedentes de biopsias de conejos de laboratorio. Tras ello, se introdujeron ambos tejidos artificiales en un biorreactor específico en el que se realizó un proceso controlado de compresión plástica de ambas estructuras para generar un sustituto ósteo-mucoso del paladar duro. Tras ello, se procedió a implantar este sustituto en el paladar de conejos de laboratorio en los que se había generado un defecto ósteo-mucoso de espesor total en el lado derecho del paladar, dejándose el lado izquierdo intacto como control (Figura 3). Aunque existen diferencias anatómicas y funcionales, este defecto constituye un modelo bien establecido de paladar que reproduce parcialmente la patología existente en pacientes con fisura palatina.

Los resultados demuestran la utilidad del sustituto ósteo-mucoso para la regeneración palatina, existiendo diferencias significativas con los animales control en los que no se reparó el defecto palatino previamente generado. De hecho, el injerto de estos tejidos artificiales logró un desarrollo equilibrado de ambos lados del paladar, incluyendo el hueso palatino. Además, los análisis histológicos demostraron que la calidad del hueso desarrollado a nivel del defecto palatino era aceptable, aunque no llegaba a los niveles de madurez del hueso nativo. Todo ello sugiere que la utilización de este tipo de tejidos artificiales combinados podría contribuir a la regeneración palatina en un modelo de defecto palatino en animales de laboratorio.



Figura 3. Defecto de espesor total generado en el lado derecho del paladar de un conejo de laboratorio para reproducir un defecto palatino de espesor completo.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la fisura palatina es complejo. Aunque las distintas técnicas quirúrgicas disponibles hasta el momento son efectivas a la hora de reestablecer la barrera entre la cavidad nasal y la cavidad bucal, los resultados aún son muy insatisfactorios en lo que se refiere a la regeneración tisular y el desarrollo del macizo facial en los años posteriores a la reparación quirúrgica, siendo frecuentes los defectos anatómicos y funcionales (27,28). En este momento, el reciente desarrollo de la ingeniería tisular ofrece, por primera vez, alternativas más funcionales al tratamiento clásico que, en su momento, podrían garantizar una reparación más funcional basada en la regeneración tisular.

Así, los trabajos descritos en este artículo científico sugieren que la ingeniería tisular podría contribuir a la regeneración palatina y facial. Por un lado, los trabajos basados en la producción de hueso artificial demostraron el papel que podrían jugar estos tejidos artificiales en la regeneración del hueso palatino en animales. Frente a otros modelos de hueso artificial generados a partir de materiales artificiales (29), el hueso de fibrina-agarosa presenta gran biocompatibilidad y ausencia de toxi-

cidad una vez implantado in vivo a la vez que contribuye a la regeneración tisular. Por ello, este modelo de hueso artificial podría ser potencialmente útil para sustituir el hueso palatino en niños con fisura palatina, así como para el tratamiento de los defectos maxilares existentes en la mayoría de los casos (fisura alveolar), especialmente si están acompañados de labio leporino, que hasta la fecha han de tratarse con injertos de cresta iliaca (7). Por otro lado, la mucosa oral generada en laboratorio a partir de los mismos biomateriales de fibrina-agarosa demostró su utilidad para favorecer la reparación, regeneración y desarrollo del paladar duro en animales de experimentación. En general, la fabricación de un sustituto autólogo de mucosa oral a partir de biopsias de tejido es una técnica factible y relativamente sencilla (19). El hecho de que los injertos de mucosa oral logran prevenir los graves defectos del desarrollo óseo encontrados en animales sometidos a denudación del hueso palatino sugiere que el hueso palatino en desarrollo requiere la presencia de mucosa oral suprayacente, la cual podría aportar hormonas, citoquinas o factores de crecimiento liberados a nivel paracrino y que contribuirían de modo decisivo al desarrollo y crecimiento del hueso palatino (24). Finalmente, existen métodos de bioconstrucción de tejidos artificiales que permiten la eficiente fusión de estructuras independientes, habiéndose descrito por primera vez tejidos complejos constituidos por la combinación de varios tejidos independientes. De este modo, la nanoestructuración (15) permite establecer puentes intermoleculares entre las fibras del hueso artificial y las de la mucosa oral artificial para generar una unión física estable y permanente entre ambas estructuras. El nuevo órgano así generado permitió desarrollar en laboratorio un sustituto ósteo-mucoso palatino cuya utilidad quedó demostrada in vivo.

Aunque todos estos trabajos deberán confirmarse en estudios independientes, los resultados obtenidos hasta el momento son muy prometedores y apoyan el futuro desarrollo de ensayos clínicos en pacientes afectados de defectos óseo-palatinos. Para ello, sería necesario realizar exhaustivos controles de calidad de los tejidos artificiales tanto ex vivo como in vivo en animales de laboratorio, generar dichos tejidos en salas GMP y obtener la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el uso clínico de estos tejidos en pacientes. Si estos ensayos clínicos demostraran la bioseguridad y efectividad de los tejidos artificiales, se podría plantear el uso de tejidos artificiales (hueso, mucosa oral o constructos combinados) en pacientes con fisura palatina u otros tipos de defectos labio-palatinos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I + D + I) del Ministerio de Economía y Competitividad (Instituto de Salud Carlos III), proyectos FIS PI10/2213 y FIS PI14/2110 (co-financiados por fondos FEDER, Unión Europea).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lan, Y.; Xu, J.; Jiang, R. (2015). «Cellular and Molecular Mechanisms of Palatogenesis». *Curr Top Dev Biol* 115(59-84).
2. Amasdl, S.; Natiq, A.; Sbiti, A.; Zerkaoui, M.; Lyahyai, J.; Amzazi, S.; Liehr, T.; Sefiani, A. (2016). «20p12.3 deletion is rare cause of syndromic cleft palate: case report and review of literature». *BMC Res Notes* 9(5).
3. Shkoukani, M.A.; Lawrence, L.A.; Liebertz, D.J.; Svider, P.F. (2014). «Cleft palate: a clinical review». *Birth Defects Res C Embryo Today* 102(4):333-342.
4. Burg, M.L.; Chai, Y.; Yao, C.A.; Magee, W., 3rd; Figueiredo, J.C. (2016). «Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate». *Front Physiol* 7(67).
5. Shi, B.; Losee, J.E. (2015). «The impact of cleft lip and palate repair on maxillofacial growth». *Int J Oral Sci* 7(1):14-17.
6. Moreau, J.L.; Caccamese, J.F.; Coletti, D.P.; Sauk, J.J.; Fisher, J.P. (2007). «Tissue engineering solutions for cleft palates». *J Oral Maxillofac Surg* 65(12):2503-2511.
7. Cho-Lee, G.Y.; Garcia-Diez, E.M.; Nunes, R.A.; Marti-Pages, C.; Sieira-Gil, R.; Rivera-Baro, A. (2013). «Review of secondary alveolar cleft repair». *Ann Maxillofac Surg* 3(1):46-50.
8. Meara, D.J.; Livingston, N.R.; Sittitavornwong, S.; Ness, T.; Boyce, J.; Wang, D.; Waite, P.D. (2011). «Continuous infusion of bupivacaine for pain control after anterior iliac crest bone grafting for alveolar cleft repair in children». *Cleft Palate Craniofac J* 48(6):690-694.
9. Sharma, S.; Schneider, L.F.; Barr, J.; Aarabi, S.; Chibbaro, P.; Grayson, B.; Cutting, C.B. (2011). «Comparison of minimally invasive versus conventional open harvesting techniques for iliac bone graft in secondary alveolar cleft patients». *Plast Reconstr Surg* 128(2):485-491.
10. Atala, A. (2002). «Tissue engineering approaches for genital reconstruction». *Adv Exp Med Biol* 511(289-303).
11. Nieto-Aguilar, R.; Serrato, D.; Garzon, I.; Campos, A.; Alaminos, M. (2011). «Pluripotential differentiation capability of human adipose-derived stem cells in a novel fibrin-agarose scaffold». *J Biomater Appl* 25(7):743-768.
12. Jahanbin, A.; Rashed, R.; Alamdari, D.H.; Koohestanian, N.; Ezzati, A.; Kazemian, M.; Saghafi, S.; Raisolsadat, M.A. (2016). «Success of Maxillary Alveolar Defect Repair in Rats Using Osteoblast-Differentiated Human Deciduous Dental Pulp Stem Cells». *J Oral Maxillofac Surg* 74(4):829 e821-829.

13. Sangkert, S.; Meesane, J.; Kamonmattayakul, S.; Chai, W.L. (2016). «Modified silk fibroin scaffolds with collagen/decellularized pulp for bone tissue engineering in cleft palate: Morphological structures and biofunctionalities». *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 58(1138-1149).
14. Licerias-Licerias, E.; Garzon, I.; Espana-Lopez, A.; Oliveira, A.C.; Garcia-Gomez, M.; Martin-Piedra, M.A.; Roda, O.; Alba-Tercedor, J.; Alaminos, M.; Fernandez-Valades, R. (2015). «Generation of a bioengineered autologous bone substitute for palate repair: an in vivo study in laboratory animals». *J Tissue Eng Regen Med*.
15. Scionti, G.; Moral, M.; Toledano, M.; Osorio, R.; Duran, J.D.; Alaminos, M.; Campos, A.; Lopez-Lopez, M.T. (2014). «Effect of the hydration on the biomechanical properties in a fibrin-agarose tissue-like model». *J Biomed Mater Res A* 102(8):2573-2582.
16. Heller, M.; Frerick-Ochs, E.V.; Bauer, H.K.; Schiegnitz, E.; Flesch, D.; Brieger, J.; Stein, R.; Al-Nawas, B.; Brochhausen, C.; Thuroff, J.W.; Unger, R.E.; Brenner, W. (2016). «Tissue engineered pre-vascularized buccal mucosa equivalents utilizing a primary triculture of epithelial cells, endothelial cells and fibroblasts». *Biomaterials* 77(207-215).
17. Vinuela-Prieto, J.M.; Sanchez-Quevedo, M.C.; Alfonso-Rodriguez, C.A.; Oliveira, A.C.; Scionti, G.; Martin-Piedra, M.A.; Moreu, G.; Campos, A.; Alaminos, M.; Garzon, I. (2015). «Sequential keratinocytic differentiation and maturation in a three-dimensional model of human artificial oral mucosa». *J Periodontol Res* 50(5):658-665.
18. San Martin, S.; Alaminos, M.; Zorn, T.M.; Sanchez-Quevedo, M.C.; Garzon, I.; Rodriguez, I.A.; Campos, A. (2013). «The effects of fibrin and fibrin-agarose on the extracellular matrix profile of bioengineered oral mucosa». *J Tissue Eng Regen Med* 7(1):10-19.
19. Garzon, I.; Sanchez-Quevedo, M.C.; Moreu, G.; Gonzalez-Jaranay, M.; Gonzalez-Andrades, M.; Montalvo, A.; Campos, A.; Alaminos, M. (2009). «In vitro and in vivo cytokeratin patterns of expression in bioengineered human periodontal mucosa». *J Periodontol Res* 44(5):588-597.
20. Garzón, I.; Serrato, D.; Roda, O.; Del Carmen Sanchez-Quevedo, M.; Gonzales-Jaranay, M.; Moreu, G.; Nieto-Aguilar, R.; Alaminos, M.; Campos, A. (2009). «In vitro cytokeratin expression profiling of human oral mucosa substitutes developed by tissue engineering». *Int J Artif Organs* 32(10):711-719.
21. Abou Neel, E.A.; Chrzanowski, W.; Salih, V.M.; Kim, H.W.; Knowles, J.C. (2014). «Tissue engineering in dentistry». *J Dent* 42(8):915-928.
22. Alfonso-Rodríguez, C.A.; González-Andrades, E.; Jaimes-Parra, B.D.; Fernandez-Valades, R.; Campos, A.; Sanchez-Quevedo, M.C.; Alaminos, M.; Garzón, I. (2015). «Ex vivo and in vivo modulatory effects of umbilical cord Wharton's jelly stem cells on human oral mucosa stroma substitutes». *Histol Histopathol* 30(11):1321-1332.
23. Garzón, I.; Miyake, J.; González-Andrades, M.; Carmona, R.; Carda, C.; Sánchez-Quevedo M. del, C.; Campos, A.; Alaminos, M. (2013). «Wharton's jelly stem cells: a novel cell source for oral mucosa and skin epithelia regeneration». *Stem Cells Transl Med* 2(8):625-632.
24. Fernández-Valades-Gamez, R.; Garzon, I.; Licerias-Licerias, E.; Espana-Lopez, A.; Carriel, V.; Martin-Piedra, M.A.; Munoz-Miguelsanz, M.A.; Sanchez-

- Quevedo, M.C.; Alaminos, M.; Fernandez-Valades, R. (2016). «Usefulness of a bioengineered oral mucosa model for preventing palate bone alterations in rabbits with a mucoperiosteal defect». *Biomed Mater* 11(1):015015.
25. Martin-Piedra, M.A.; Alaminos, M.; Fernandez-Valades-Gamez, R.; Espana-Lopez, A.; Licerias-Licerias, E.; Sanchez-Montesinos, I.; Martinez-Plaza, A.; Sanchez-Quevedo, M.C.; Fernandez-Valades, R.; Garzon, I. (2016). «Development of a multilayered palate substitute in rabbits: a histochemical ex vivo and in vivo analysis». *Histochem Cell Biol*.
26. Almela, T.; Brook, I.M.; Moharamzadeh, K. (2016). «Development of three-dimensional tissue engineered bone-oral mucosal composite models». *J Mater Sci Mater Med* 27(4):65.
27. Hanny, K.H.; de Vries, I.A.; Haverkamp, S.J.; Oomen, K.P.; Penris, W.M.; Eijkemans, M.J.; Kon, M.; Mink van der Molen, A.B.; Breugem, C.C. (2016). «Late detection of cleft palate». *Eur J Pediatr* 175(1):71-80.
28. Shin, Y.J.; Ko, S.O. (2015). «Successful and rapid response of speech bulb reduction program combined with speech therapy in velopharyngeal dysfunction: a case report». *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 37(1):22.
29. Rossi, F.; Santoro, M.; Perale, G. (2015). «Polymeric scaffolds as stem cell carriers in bone repair». *J Tissue Eng Regen Med* 9(10):1093-1119.

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho Martín

En primer lugar quiero felicitarle por su interesante trabajo de ingeniería tisular que viene a confirmar la gran labor que desarrollan en este terreno el Prof. Campos Muñoz y su equipo en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, pioneros en la bioingeniería tisular en España. En relación con su exposición me gustaría hacerle tres preguntas:

1. ¿A qué se debe el grave problema de la extirpación de una porción de la cresta ilíaca como injerto utilizado en la reparación de las anomalías del hueso intermaxilar o premaxila que origina el labio leporino como ha afirmado?

2. ¿El injerto óseo libre que utiliza para reparar la fisura palatina le recubre de epitelio?

3. En la aplicación de implantes dentales, cuando existe una atrofia ósea en la zona del implante, algunos estomatólogos y cirujanos maxilofaciales, aplican un injerto de hueso de banco que recubren con un injerto libre de periostio y mucosa que obtienen del lado contralateral del

paladar y dejan abierto el lecho de obtención del mismo sin cerrar la mucosa; este proceder, al parecer, con los debidos cuidados postoperatorios no aumenta las infecciones. ¿Que opina de esta técnica?

Reitero mi felicitación al conferenciante por su magnífica e interesante comunicación.

Prof. Piédrola Angulo

Felicité en su día al Prof. Miguel Alaminos como alumno, luego como profesor, como catedrático y más tarde como Académico correspondiente de esta corporación. Hoy vuelvo a hacerlo por su magnífica presentación sobre reparación de la fisura palatina. Deseaba hacerle una pregunta. Además de la parte ósea y del epitelio de la mucosa, por fuera de ellas se encuentra un tercer factor muy importante en el mantenimiento de la inmunidad, la microbiota orofaríngea. Ante la posibilidad de ingeniería tisular de la fisura palatina, sería muy negativa la presencia de una infección postintervención. La presencia de una muy variada microbiota oportunista o transeúnte, formada por bacterias aerobias y anaerobias, e incluso por virus y levaduras, hace que la orofaringe tenga frecuentes infecciones, como conocen bien los odontólogos. Supongo que en las intervenciones que han efectuado se hará una profilaxis antibiótica, aparte de las medidas de asepsia del material y personal que se utilizan. Como no lo ha citado, desearía que me indicara cuales son las medidas que se toman para evitar infecciones posteriores a la ingeniería tisular tan interesante que nos han citado, y por lo que repito mi felicitación.

Prof.^a Castellano Arroyo

Felicito a ambos conferenciantes que han complementado un tema innovador y de brillante futuro, lo han hecho magistralmente y nos abren hoy unas expectativas muy prometedoras. Le preguntaría al profesor Alaminos si todo lo que ha expuesto respecto a la fabricación de hueso-mucosa en la reparación de hueso palatino puede ser aplicable (no solo a labio leporino o hendidura palatina, sino también a pacientes adultos en casos de reparación de traumatismos faciales, tumores, perforación por isquemia (consumo de cocaína), etc.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. García-Sancho Martín

Me gustaría dar las gracias al Prof. García-Sancho por su intervención y por sus generosos comentarios hacia nuestro trabajo y nuestro grupo de investigación. Respecto a su primera pregunta, la obtención de autoinjertos de cresta ilíaca es considerada una técnica no exenta de riesgos en la edad pediátrica. A diferencia del adulto, la experiencia clínica demuestra que un porcentaje significativo de niños sometidos a esta intervención refieren dolor intenso y de larga duración en la zona de la intervención, lo cual habría que relacionar con las alteraciones del crecimiento óseo provocadas por la toma de la muestra a nivel de la cresta ilíaca. Por ello, en numerosas ocasiones, se tiende a buscar zonas alternativas para la toma del autoinjerto óseo en niños. En cuanto a su segunda pregunta, todos los animales utilizados para la evaluación in vivo de los injertos óseos generados mediante ingeniería tisular fueron sometidos al mismo procedimiento quirúrgico, el cual constaba de cuatro fases: despegamiento de la mucosa palatina, generación de un defecto óseo, implante del hueso artificial a nivel del defecto y recubrimiento del mismo por la mucosa palatina previamente despegada. En los controles, se aplicó la misma técnica, sin implantar ningún tejido artificial. Finalmente, respecto a su última pregunta, la obtención de tejidos de la propia cavidad bucal es una técnica factible y bien estandarizada que suele arrojar buenos resultados. Sin embargo, en mi opinión, el tratamiento de enfermedades congénitas durante los primeros meses de la infancia supone una situación excepcional en la que lo más importante es preservar y asegurar el desarrollo del macizo maxilofacial para garantizar un crecimiento armónico mediado por señales paracrinas de los tejidos periféricos, entre los que habría que destacar al periostio. Por ello, deberíamos evitar, siempre que sea posible, la obtención de muestras de la cavidad bucal hasta que culmine el crecimiento del macizo maxilofacial.

Al Prof. Piédrola Angulo

También quiero dar las gracias al Profesor Piédrola por sus palabras y por sus comentarios. Efectivamente, la microbiota existente en la cavi-

dad bucal es un factor muy importante que debemos tener en cuenta en toda intervención quirúrgica realizada en esta zona. Hasta el momento, todos los ensayos realizados en animales de laboratorio han sido llevados a cabo en condiciones de esterilidad, utilizando conejos nacidos y criados en un animalario libre de gérmenes y de la mayoría de microorganismos existentes en animales que viven en libertad. Asimismo, los tejidos son generados en condiciones de estricta asepsia, sin que existan microorganismos detectables mediante técnicas de análisis, y todas las intervenciones se realizan en condiciones de esterilidad quirúrgicas. Por ello, en nuestro caso no se realiza profilaxis antibiótica y, a pesar de ello, no hemos apreciado ningún tipo de infección en estos animales. Lo único que utilizamos es metamizol magnésico como agente analgésico postoperatorio y una dieta blanda especial en forma de pasta estéril para facilitar su ingestión por los animales intervenidos. Habrá que determinar la incidencia de infecciones postoperatorias en clínica humana cuando estos tejidos artificiales sean implantados en pacientes, pero es bien conocido que la cavidad bucal, a pesar de ser una cavidad séptica, presenta muy bajo índice de infección secundaria a la cirugía reparadora del labio leporino o la fisura palatina.

A la Prof.^a Castellano Arroyo

Muchas gracias igualmente a la Profesora Castellano. La respuesta a su interesante pregunta es, en principio, afirmativa. De hecho, la gran mayoría de los tejidos y órganos que se han fabricado en laboratorio mediante ingeniería tisular que han llegado a implantarse en pacientes, lo han hecho en individuos adultos, siendo muy raros los ensayos clínicos en niños. Sin embargo, en el caso del adulto, habría que tener en cuenta dos factores derivados del hecho de que estos tejidos artificiales son generados de forma autóloga, esto es, a partir de células del propio paciente. En primer lugar, es bien conocido que las células del adulto presentan menor capacidad de proliferación y diferenciación que las células del niño, lo cual podría suponer una limitación de la técnica y, quizás, una menor tasa de éxito una vez implantado in vivo el tejido artificial generado en laboratorio. En segundo lugar, es importante recordar que la generación de estos tejidos artificiales requiere un periodo de tiempo relativamente largo. Por ello, en patología del adulto, existirán indicaciones clínicas en las que el paciente podrá disponer de ese tiempo, pero

también existirán indicaciones, especialmente las oncológicas, en las que el cirujano deberá extirpar lo antes posible los tejidos humanos afectados por la enfermedad, pero no podrá contar con los tejidos artificiales hasta que transcurra el mencionado tiempo de generación. Por ello, habrá que sentar muy bien las indicaciones en cada caso.

SESIÓN NECROLÓGICA

**EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. JOSÉ MARÍA SEGOVIA DE ARANA**

DÍA 26 DE ABRIL DE 2016

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

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

INTERVENCIONES

- Prof. Pedro Sánchez García
- Prof. Gabriel Téllez de Peralta
- Prof. Juan del Rey Calero
- Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras
- Prof. José Ramón de Berrazueta Fernández
- Prof. Federico Mayor Zaragoza
- Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
- Prof. Juan Antonio Vargas Núñez
- Prof. Joaquín Poch Broto

NECROLÓGICA DE DON JOSÉ MARÍA SEGOVIA DE ARANA

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Excmo. Señor Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina

Excmas. Autoridades

Excmos. Señoras y Señores Académicos

Querida familia: hijos, nueras y nietos del Prof. José María Segovia de Arana

Sras. y Srs.

Queridos amigos todos:

Nos reunimos hoy en este histórico anfiteatro para recordar y rendir un homenaje de cariño, respeto y admiración al Académico de Número de esta Real Academia Nacional de Medicina, Excmo. Sr. D. José María Segovia de Arana, que falleció en Madrid el día 4 de enero pasado a la edad de 96 años. Agradezco a la Junta Directiva de la Real Academia y a la familia Segovia de Arana me hayan confiado esta delicada tarea.

En una ocasión tan destacada considero un honor poder hacer una reflexión objetiva y serena, de quien es para mí, sin duda, la figuras más importante y eficaz en el desarrollo de la Medicina Española en los últimos 60 años, tanto en su vertientes docente e investigadora, como en la asistencial y político-administrativa.

José María Segovia de Arana nació el día 16 de septiembre del año 1919, en la calle Toledo Núm. 13, de la localidad de Villasequilla, en la provincia de Toledo. Fue hijo de D. José María Segovia y García y de D^a Concepción de Arana y Cañal. Se casó con D^a Elena Martínez de Murguía, y es padre de cuatro hijos (José María, Fernando, Agustín e Ignacio) casados con (Lola, Dori, Mirian y Michele) y abuelo de once nietos (Laura, José María, Jorge, Juan, Elena, José, Borja, Sara, Pablo, Sergio y Diego).

Haré un resumen de los elementos esenciales de su extenso currículum.

Estudia la carrera de Medicina en la Universidad Central (1939-1944), realiza la Tesis Doctoral de Medicina y continúa su formación en la Clínica de la Concepción, bajo la dirección de D. Carlos Jiménez Díaz, ejemplo paradigmático de vocación médica integral, docente, investigadora y asistencial, que supo infundir en sus discípulos esa triple vocación, y del que José María Segovia será discípulo distinguido. En 1957 obtiene la plaza de Profesor Adjunto de Patología Médica en la Universidad de Madrid. Amplía su formación en Estados Unidos donde permanece hasta abril de 1958, trabajando en el Instituto de Microbiología de la Rutgers University, en New Jersey. En 1962 gana por oposición la plaza de Jefe Clínico, y posteriormente la de Profesor Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Provincial de Madrid. En octubre de ese mismo año, 1962, obtiene por oposición la Cátedra de Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela. En abril de 1964 el Ministerio de Trabajo le encomienda la tarea de organizar y dirigir el Centro Nacional de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de la Seguridad Social «Clínica Puerta de Hierro» de Madrid, tarea que realiza en colaboración con el Prof. Diego Figuera, siendo su director hasta el año 1992. Al mismo tiempo participa en la Fundación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (1967-1971), de la que es su primer Decano (1971-1979), en la que desempeña la cátedra de Patología Médica (1969-1990). Promotor del sistema de formación médica especializada (MIR) y presidente del Consejo Nacional de Especialidades Médicas (1978-1983). Impulsor de la creación de la especialidad de Medicina de Familia y Comunitaria (1978). Secretario de Estado para la Sanidad (1979-1980). Creador y director del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (1980-1986). Miembro del consejo ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1981-1983) y del Comité Consultivo Mundial de Investigaciones Médicas de la misma organización. Presidente del Comité Mundial del Medicamentos Esenciales (1981-1982). Presidente del Patronato rector de la Fundación Jiménez Díaz (1992). Presidente del Consejo Asesor de Sanidad (1992). Catedrático de honor de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Santo Domingo (República Dominicana, 1992). Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires (1969). Premio Nacional Rey Jaime I de Medicina Clínica 1993. Miembro de la Academia Europea de Ciencias y Artes (1994). Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad (1976), de la Orden de Alfonso X el Sabio y Cruces del Mérito Naval y Aeronáutico. Ocupa la Medalla N.º 12 de la Real Aca-

demia de Ciencias Morales y Políticas (1998). Entre otras importantes aportaciones interviene en la redacción de las «Líneas básicas para la reforma Sanitaria», y de las Leyes de Autopsias y de Trasplante de Órganos.

Aunque he colaborado con el Prof. Segovia en empresas muy diferentes, en el contexto que lo conocí y lo he tratado más estrechamente ha sido en el Universitario.

Siempre he considerado que la misión de la Universidad a través de sus Facultades de Medicina es poner las bases de una sólida formación médica con una docencia de calidad, en un ambiente científico de nivel elevado y valor contrastado, con el complemento necesario de un soporte hospitalario adecuado en calidad humana, asistencial y científica. A todo ello ha contribuido el Prof. Segovia de una forma eficacísima, en la Universidad y formación médica españolas.

Conocí al Prof. Segovia ya Catedrático de Patología y Clínica Médica en el año 1965. Acababa de inaugurarse la Clínica Puerta de Hierro y lo invitamos a la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, siendo Decano el Prof. Ortiz de Landázuri, para que nos hablara de sus proyectos con el citado centro hospitalario. Nos explicó que pretendían, al estilo de la Clínica de la Concepción, crear un Hospital Público de la Seguridad Social, jerarquizado en Departamentos y Servicios, con dedicación completa de sus facultativos, trabajo en equipo, Servicios Generales comunes, nuevos modelos de gestión y (...) lo que en aquel momento suponía una completa revolución conceptual en la Medicina Social española: la implantación de la docencia y la investigación como parte inseparable de la asistencia médica. Aunque a primera vista todo ello parecía una utopía, ese proyecto se convirtió en realidad y la Clínica Puerta de Hierro fue el modelo en el que se inspiraron los nuevos Hospitales de la Seguridad Social que transformaron y modernizaron la Medicina Hospitalaria Española y que hoy son el mayor número de nuestros Hospitales Universitarios.

La docencia universitaria de la Medicina, como he dicho, ha sido el principal tema de colaboración que he tenido con el Prof. Segovia. Ya en el año 1967, cuando el Prof. Segovia estaba colaborando en la creación y puesta en marcha de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, tuvimos en Pamplona, siendo yo Decano de su Facultad de Medicina, la comisión de docencia de la Facultad, diferentes reuniones con el Prof. Segovia y el Dr. Vicente Rojo estudiando las nuevas formas de enseñar la Medicina y de establecer una estrecha colaboración a este propósito. Así, en el año 1968 el Prof. Segovia visitó 8 de las nuevas

Facultades de Medicina europeas para conocer y analizar su experiencia y resultados, Simultáneamente visitaba yo, con el mismo objetivo, diferentes Escuelas de Medicina de EE.UU. y Canadá. Toda la información que recabamos, junto con otras muchas y la experiencia adquirida por la enseñanza integrada en la Universidad de Navarra y del Prof. Vicente Rojo en la de Cali, nos fue muy útil al preparar un año más tarde los planes de Estudio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Cuando en los primeros meses del año 1969, recibí un ofrecimiento del Rector de la Universidad Autónoma de Madrid, Prof. Sánchez Agesta, para que me incorporase a la puesta en marcha de la nueva Facultad de Medicina, el Prof. Segovia me insistió repetidas veces para que aceptase el ofrecimiento. Una vez aceptado nuestra colaboración fue siempre muy estrecha.

En el mes de octubre del año 1969 comenzó el primer curso. Debido a que la Facultad no tenía edificio, el Prof. Segovia nos procuró en la nueva ampliación de la Clínica Puerta de Hierro, aún sin estrenar, un lugar para iniciar la impartición de las clases teóricas y prácticas del curso. Naturalmente, en una enseñanza integrada todas las clases teóricas tuvieron lugar de una forma secuencial en el mismo local. Para lo cual estrenamos el salón de Actos de la Clínica. También las prácticas tuvieron lugar en la nueva ampliación de la Clínica Puerta de Hierro, las de Fisiología y Bioquímica se realizaron en los nuevos laboratorios del Servicio de Investigación de la Clínica.

Las clases se impartieron hasta finales de julio de 1970 de una forma integrada de todas las asignaturas; hubo exámenes también integrados, apenas hubo suspensos finales y consideramos que el sistema era bueno, introduciendo para el próximo año un programa más meditado de acuerdo con las experiencias obtenidas.

En el mes de octubre de 1970 se inauguró el nuevo edificio de la Facultad de Medicina en cuyo diseño tuvo un papel importante el Prof. Segovia. En el año 1971 el Prof. Segovia fue elegido por unanimidad por el Claustro de Profesores y Alumnos de la Facultad Decano de la Facultad de Medicina y en las mismas fechas yo fui nombrado Vicerrector de Investigación de la Universidad.

Desde mi llegada a Madrid nuestra relación había sido estrechísima, y se acentuó a partir de nuestros nombramientos como Decano y Vicerrector, pues debimos defender la identidad de nuestra Facultad ante las autoridades ministeriales. La lucha con los sucesivos Directores Gene-

rales de Universidades, algunos de los cuales nos tachaban de ilegales y otros nos pasaban sencillamente a la categoría de «alegales» fue muy dura. Mientras tanto los cursos iban pasando y la «autoritas» y el buen sentido de José María Segovia convencía a nuestro magnífico profesorado clínico de la eficacia de la enseñanza integrada, así como de la importancia de la atención y formación de nuestros alumnos en las muy cuidadas e intensas prácticas hospitalarias. A la vez que se estimulaba al profesorado básico y clínico al continuo estudio y a hacer una investigación de calidad, imprescindible y necesaria para una buena enseñanza universitaria de la Medicina. El ambiente científico necesario para este objetivo en nuestra Facultad de Medicina, se reforzó con la incorporación al campus de la Facultad, de dos prestigiosos Institutos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas: los dirigidos por los profesores Alberto Sols y Gabriela Monreale.

En resumen José María Segovia consiguió durante su tiempo de Decano que en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid se impartiese una enseñanza integrada en todas aquellas materias en que fue posible, como ocurrió en el estudio de los sistemas orgánicos en los cursos clínicos y en la asignatura de Neurobiología en los cursos básicos. En el resto de materias la docencia se impartió estrechamente coordinada en el contenido y en el tiempo. Durante estos años se lograron resultados académicos excepcionales (como por ejemplo los obtenidos en los exámenes de internos y residentes por nuestros licenciados), igualmente se logró disminuir el fracaso escolar por debajo de los niveles más positivos de las Facultades de Medicina europeas más importantes. El prestigio investigador, docente y asistencial de nuestra Facultad fue evidente a nivel Nacional e Internacional. Es verdad que la Facultad contó siempre con un profesorado excelente y entusiasta y con alumnos estupendos.

Esta realidad fue en gran medida posible gracias a un logro, que yo llamaría milagroso: convertir las Residencias de la Seguridad Social en Hospitales docentes. Se rompió así aquella lapidaria aseveración del Fundador de la Seguridad Social española de que ningún obrero español sería objeto de enseñanza de la Medicina. Nuestra Facultad tuvo desde el principio, y por primera vez en la historia de la Seguridad Social española, como Hospitales Universitarios a la Residencia Sanitaria de la Paz y a la Clínica Puerta de Hierro, dos centros de la Seguridad Social, los dos hospitales más modernos, prestigiosos, mejor dotados y organizados entonces en España, a los que pronto se unió otra prestigiosa institución, la

Clínica de la Concepción y más tarde el Hospital de la Princesa. Para este logro, como supo hacer siempre José María Segovia, se apoyó en personas inteligentes; en este caso en José María Guerra, que también le ayudó en otras muchas empresas, como fue la puesta en marcha del Fondo de Descuento Complementario en el año 1975, que, más tarde, en el año 1980, siendo el Dr. Segovia Secretario de Estado de Sanidad, se transformó en el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (el llamado FIS), que tan sólido impacto ha tenido en la investigación científica biomédica española, y naturalmente también en sus Facultades de Medicina. Quiero aprovechar el ejemplo del FIS, para destacar otra gran virtud de José María Segovia: en todas sus empresas eligió siempre personas inteligentes, muy trabajadoras, bien formadas y fieles que llevaran el peso de la empresa, cada día, con eficacia a los resultados esperados. Todos los que colaboramos en esta empresa desde cuando era Fondo de Descuento Complementario hasta después de dejar la dirección del FIS el Prof. Segovia, recordamos a D. Leopoldo Arranz, hombre amable, ecuaníme y eficazísimo. Lo mismo ocurrió con todas sus secretarías, que además de haber sido muy eficaces lo siguen admirando y respetando.

La Universidad Autónoma de Madrid agradeció y reconoció la importante aportación del Prof. Segovia a la misma con la concesión de la Medalla de Oro de la Universidad en junio del 2013, y, recientemente, el pasado 13 de febrero con un emotivo acto en la Facultad de Medicina en su memoria, organizado por su Decano Ilmo. Sr. D. Juan Antonio Vargas Núñez, Académico Correspondiente de esta Real Academia, en el que en el salón de actos de la Facultad se descubrió una placa en recuerdo y agradecimiento al Prof. José María Segovia de Arana, impulsor y primer Decano de la Facultad.

Son otros muchos los logros que en la enseñanza de la Medicina, en la promoción de la investigación Biomédica y en definitiva en beneficio de la Medicina Española, se deben a José María Segovia como hemos visto en su currículo. Sólo enumeraré algunos, importantes, pero bien conocidos, como: el mencionado en párrafos anteriores, Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, la organización y puesta en marcha de la formación postgraduada de especialistas a través del Sistema de Médicos Internos y Residentes (el llamado MIR) —que cambió radicalmente la capacitación de los profesionales médicos españoles y supuso un cambio cualitativo de la Medicina Española del pasado siglo—, el Consejo Nacional de Especialidades Médicas, y creación de la especialidad de Medicina de Familia y Comunitaria. La existencia de esta

especialidad facilitó el cambio necesario de sustituir la sanidad hospitalaria por la medicina familiar y comunitaria. Como dijo el Prof. Diego Gracia, en su Discurso de Recepción del Prof. Segovia como Académico de Número de Esta Real Academia Nacional de Medicina, «José María Segovia supo ver pronto la importancia de este cambio, y que frente a quienes quisieron oponer la asistencia primaria a la terciaria, él trabajó mucho y bien por hacer que imperara la única vía sensata, aquella que considera los distintos niveles de la asistencia sanitaria, no como opuestos, sino, como complementarios».

Por último, insisto, en su importante participación, en su fértil periodo como Sub-Secretario del Ministerio de Sanidad, en la aprobación de la Ley de trasplantes y la puesta en marcha de la Organización Nacional de Trasplantes, que, como señalaba el Prof. Segovia en su discurso de ingreso en esta Academia, «los trasplantes de órganos y tejidos representan uno de los grandes logros de la medicina moderna en cuanto a sus fundamentos científicos y técnicos pero constituyen también un excelente índice de la moderna idea de la Sanidad». Continuaba más adelante: La Organización Nacional de Trasplantes en España «ha ido consolidando su estructura y funcionamiento con resultados cada vez mejores, que han colocado a España en el primer país en cuanto a donación de órganos por millón de habitantes y en el número de trasplantes realizados cada año».

Ahora, me extenderé en la descripción de cuatro, de otras muchas aportaciones menos conocidas, de José María Segovia a la Medicina Española:

1) La incorporación de la investigación biomédica como actividad hospitalaria. Para cubrir una necesidad de investigación médica aplicada que no cubrían la investigación esencialmente básica que se hacía en la Universidad y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, el Prof. Segovia, como hemos señalado más arriba, en el organigrama que plantea para la Clínica Puerta de Hierro en 1964, introduce servicios jerarquizados, con profesionales médicos y no médicos, dedicados a la investigación biomédica, que por la influencia del entorno tienden, de forma espontánea a desarrollar una investigación eminentemente aplicada.

Este modelo que entra en funcionamiento en 1970 con la creación del Departamento de Investigación en la Clínica Puerta de Hierro, con varios servicios trabajando en distintas áreas temáticas, marca el comienzo de una investigación biomédica hospitalaria en nuestro país que, con el

paso del tiempo y una financiación mantenida, adquiere unos niveles similares a la media de nuestro entorno internacional y, sobre todo, establece un tipo de investigación cuyo lugar propio de desarrollo es el medio hospitalario, donde confluyen y se potencian los diferentes objetivos y aportaciones profesionales.

Su nivel científico es muy pronto contrastado, como se demuestra en una relación de los 25 científicos españoles con mayor impacto en la comunidad científica internacional durante el quinquenio 1978-82, entre los 10 investigadores de la Universidad Autónoma de Madrid que figuran en esta relación, está situado como número 12, de los 25, el Dr. Mario Gosalvez del Departamento de Investigación de la Clínica Puerta de Hierro.

2) La convocatoria de Becas de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Madrid. Estas becas las propuso el Prof. Segovia a la Dirección de la Caja de Ahorros nada más que ser designado Vocal del Consejo de Administración de esta Institución en el año 1976. Estas becas tuvieron un importante papel en la promoción de la investigación biomédica en España, principalmente en las Facultades de Medicina, los Hospitales y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Como ejemplo adjunto el testimonio de uno de los cientos de beneficiarios de las becas: «En 1981 disfruté de una Beca de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Madrid. Esta Beca me cambió la vida. La Beca era de 50.000 pesetas mensuales, más del doble que mi primera Beca (del Ministerio de Universidades e Investigación) y un 40% más que mi segunda Beca. Y, sobre todo, la asignación mensual llegaba puntualmente. Esto me permitió vivir con dignidad y autonomía por primera vez y supuso un estímulo fundamental para optar por una carrera universitaria e investigadora.» Hoy día la receptora de la beca es Catedrática de Universidad y una de las primeras figuras españolas de su especialidad con enorme prestigio científico y académico nacional e internacional.

3) Creación y dirección, a lo largo de 34 años, de los cursos de Medicina que se han desarrollado, durante el mes de Agosto, en la sede la Escuela de Estudios Hispánicos de la Granda en Avilés (Asturias). En 1980 el Rector de la Universidad de Oviedo Prof. Teodoro López Cuesta, director de esta Escuela le pidió al Prof. Segovia que organizara los cursos de Medicina. Allí ha desgranado toda una sucesiva y estupenda visión de múltiples aspectos de la medicina que no suelen ser tratados habitual-

mente. Invitaba a los ponentes que le parecían más idóneos, dirigía, con la pasión contenida que le era característica, los debates y se preocupaba después de que fuesen publicados en tiempo y forma. Yo he participado, en varios de estos cursos, como lo han hecho otros miembros de esta y otras Academias del Instituto de España, al igual que lo han hecho tantos profesionales cualificados, a juicio del Prof. Segovia, para aportar al tema a tratar. En un ambiente de alto nivel cultural y científico, a la vez muy familiar, rodeados de una naturaleza maravillosa, se podían discutir en paz y profundidad temas con especialistas destacados de muy diferentes materias.

En 2013 el Prof. Segovia recibió la medalla de Oro de la Granda.

4) El Profesor José María Segovia ha sido miembro del Patronato Rector de la Fundación Ramón Areces. Desde allí ha impulsado la investigación biomédica en todos los ámbitos de los objetivos de la Fundación. Yo tengo experiencia directa de su apoyo y entusiasmo en la organización de simposios internacionales sobre temas punteros de investigación biomédica.

También se ha preocupado de temas importantes de cultura general. Así, como melómano impenitente, hace más de 25 años propuso al Patronato de la Fundación que se organizaran, de forma regular, Conciertos de Música de Cámara, a los que se pudiera asistir de forma gratuita, para que esta afición penetrara en el tejido ciudadano. Desde entonces, durante unos veinte años, en el mes de Mayo, se han organizan Ciclos de Música de Cámara, que utilizaron el Salón de Actos de la Fundación como «Sala de Conciertos». Tuvieron como Organizador del Ciclo al Prof. José Peris, compositor y miembro de la Real Academia Filarmónica de Bolonia y Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid.

Las Fundaciones Ramón Areces y Jiménez Díaz organizaron el 26 de noviembre del 2009 unas importantes Jornadas Homenaje al Prof. Segovia de Arana con motivo de su 90 cumpleaños.

Apoyado en mi experiencia de los años de convivencia con el Prof. Segovia me gustaría trazar ahora unas pinceladas sobre su personalidad.

José María Segovia fue, en primer lugar un hombre muy enamorado de su profesión: ser médico. Fue además una persona muy inteligente, de palabra precisa, trabajador incansable, pensador profundo, un hombre capaz de hacer los mayores sacrificios para conseguir aquello que creía

importante para el bien común, para lo que fue «incombustible», apoyado en su fortaleza física y mental. Todo ello le hizo aparecer, a veces, como frío y distante, que incluso no escuchaba y tomaba decisiones muy personales. Mi experiencia es muy diferente. Considero que el Prof. Segovia tuvo los sentidos muy abiertos y recogió siempre todo tipo de información significativa de su entorno. Tuvo la capacidad de integrar y hacer suya toda la información que consideraba importante, incluso cambiaba totalmente su discurso si lo creía suficientemente necesario para el objetivo final: el bien común. El Dr. Segovia es un hombre de principios sólidos que no tiene miedo a defender la verdad, ni a tomar una decisión o acción políticamente incorrecta si es necesaria o beneficiosa para ese bien común que consideró su guía.

Además, el José María Segovia que hemos conocido durante años tuvo siempre su complemento en una mujer excepcional: Elena. Ella fue su confidente, consejera, apoyo en los momentos difíciles e incluso, podríamos decir, su cara más amable; en definitiva, ese otro medio yo de José María Segovia.

He podido comprobar que las personas que han vivido junto al Prof. Segovia tienen una opinión semejante. Voy a poner tres ejemplos:

En primer lugar su familia. Sus hijos recalcan que lo que más destacaba en José María era: «sobre todo su vocación de médico que para él era mucho más que el ejercicio de una profesión, era una visión global de su actividad vital como servicio a los demás». Él lo dice también en el primer párrafo de su discurso de ingreso en Real Academia Nacional de Medicina, dice: «El ser médico me ha parecido siempre natural, lo normal en mi vida. (...) Creo que ha sido algo naturalmente consustancial con mi visión del mundo, de la naturaleza y de las cosas, una especie de estética de lo objetivo.» Y la frase final de este discurso: «Es un mundo en continua expansión y cambio en el que todos estamos inmersos y comprometidos, especialmente los que un día decidimos ser médicos atraídos por el irresistible poder de una profesión de fuertes exigencias éticas y de grandes contenidos científicos y técnicos puesta al servicio de la sociedad».

Además su familia resalta la importancia que tuvo en su vida su mujer: Elena: como se complementaban, como transmitían una imagen de unión y de armonía en su convivencia. Como rasgo de su personalidad destacan, que siempre fue optimista y fue capaz hasta el final de apreciar los aspectos buenos de la vida, disfrutarlos y ser consciente de lo afortunado que era. Subrayan que nunca se consideró jubilado, siempre tuvo proyectos y nunca pensó que ya no le quedaban cosas que hacer

en la vida. También recuerdan su gusto por la literatura y los libros y especialmente por la poesía. Él mismo escribía mucha poesía, que se guardaba para sí con pudor. Junto a la literatura, la otra gran pasión fue la música clásica a la que consideraba uno de los mayores placeres de la vida. Siguió acudiendo a los conciertos del Auditorio hasta poco tiempo antes de morir. Su hobby, desconocido fuera de la familia, era el de jardinero. Le gustaba mucho cuidar del jardín, las plantas, los árboles..., que compartía los fines de semana con sus nietos.

Opiniones parecidas tiene su secretaria D.^a Pilar Alcaide, que lo ha servido fielmente durante décadas, hasta el día de su muerte, y lo define como: impenitente melómano, esposo envidiable, padre admirable, abuelo bondadoso y hombre de gran corazón, sensible, atento, jovial, intuitivo e integrador, verdadero, fiel y gran amigo de sus amigos.

Recuerda algunas frases del Prof. Segovia, como: «Ser buena persona, es la clave del éxito». «La suerte no existe. La suerte es suerte siempre que te encuentre trabajando». «Lo importante es tener siempre proyectos. Si alguna vez he acabado algún proyecto, recurro a inspirarme en la lectura de un libro. Siempre hay que tener proyectos».

También el Prof. Enrique Baca, Catedrático de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Universidad Autónoma de Madrid, que estuvo a su lado hasta su muerte, señala que José María Segovia mantuvo hasta la víspera misma de su muerte una actividad incesante. Solía repetir, y con razón, que la única forma de mantenerse vivo es tener proyectos y buscar la forma de materializarlos. Y así lo hizo a lo largo de los años fecundos que se sucedieron tras su paso a la situación legal de jubilado. Situación legal que, en su caso, nunca fue una situación real. Después de describir extensamente su actividad en La Granda dice: «no fue solo en La Granda donde Segovia de Arana profesó con igual entusiasmo las tareas de la alta divulgación de la Medicina en tanto reflexión y difusión de la investigación más reciente. La Universidad Internacional Menéndez Pelayo fue sede en la que intentó desarrollar una Escuela de Neurociencia». Más adelante señala que entre otras muchas actividades: No está entre las menos importantes su labor en el seno de la Academia Europea de Ciencias y Artes en Estrasburgo.

Podemos hoy decir que José María Segovia de Arana es un eslabón importante en la gran Historia de la Medicina Española.

Hace unos días cuando estaba terminando la redacción de esta charla leí una parte de la profecía de Ezequiel (47,1-9.12) que decía:

«En aquellos días, el ángel me hizo volver a la entrada del templo del Señor. De debajo del umbral del templo corría agua hacia el este. (...)

Me dijo:

“Estas aguas fluyen hacia la zona oriental, descienden hacia la estepa y desembocan en el mar de la Sal. Cuando hayan entrado en él, sus aguas serán saneadas. Todo ser viviente se agita, allí donde desemboque la corriente, tendrá vida; y habrá peces en abundancia. (...) En ambas riberas del torrente crecerá toda clase de árboles frutales; no se marchitarán sus hojas ni se acabarán sus frutos; darán nuevos frutos cada mes, porque las aguas del torrente fluyen del santuario; su fruto será comestible y sus hojas medicinales”».

Recordé el comienzo de la III copla de Jorge Manrique por la muerte de su padre, que comienza:

«Nuestras vidas son los ríos
que van a dar en la mar,
qu'es el morir;»

Y pensé: Este río de Ezequiel, es el río que puede representar la vida de José María: en el transcurso del cual, a lo largo de su vida, aún cuando pase por la estepa, en sus riberas han crecido toda clase de árboles frutales con hojas medicinales y con frutos comestibles, que no se acabarán. Son sus obras que tenemos entre nosotros y que si cultivamos cuando él ha dado en el mar; «qu'es el morir», allí tendrán vida; y habrá peces en abundancia.

Sólo me queda ofrecer, en nombre de la Real Academia Nacional de Medicina, este homenaje al Prof. José María Segovia de Arana, convencido de que su río «ha dado» en ese mar en el que está la Felicidad eterna.

Gracias.

INTERVENCIONES

Prof. Pedro Sánchez García

Gracias José María por lo que fuiste, eres y serás para la Medicina y los Médicos Españoles.

Conocí al Prof. José María Segovia de Arana en la década de los cincuenta, cuando yo empezaba lo que entonces llamábamos Las

Medicas, en la vieja Facultad de San Carlos, en la calle Atocha. Su nombre ya sonaba entonces como parte del equipo del Prof. Jiménez Díaz. Era como solía decir Don Gregorio Marañón «...una activa y piadosa lumbrera de lo que serían los médicos del futuro...» ¡No fallo! Trabajar con Don Carlos era mucho y el lo aprovecho. Como su Maestro se acostumbro a «Pensar en Grande» y Grande ha sido su obra, magistralmente descrita por Fernando Reinoso. Nosotros, jóvenes estudiantes, escuchábamos de él un lenguaje nuevo: inmunidad, alergia, inflamación, acorde con las lecciones de Asma que Don Carlos durante todo el primer trimestre nos explicaba.

Tarde muchos años en volver a encontrarme con él. Para entonces ya era Catedrático de Medica, había vuelto de su estancia en los EE.UU., fundado la Clínica Puerta de Hierro, con el concurso del Prof. Figuera y lo más capaz de la joven medicina de su tiempo. Además se empeñó en el desarrollo de la Facultad de Medicina Autónoma, junto con Vicente Rojo, pionera y ejemplo para otras. Si algo le definiría al margen de sus muchos otros logros era este;

«Cambio la faz de la medicina española...»

Yo le conocí a golpe de trabajo, ideas, inteligencia y visión de futuro. Al margen de lo dicho planifico el fondo de descuento complementario, el Fondo de Investigaciones sanitarias, el MIR ...y más. Me integré en la Facultad de Medicina Autónoma de su mano y del Dr. Alberto Sols el año 1970. Y allí estoy.

Los médicos de entonces solían decir «...la Clínica Puerta de Hierro es de José María. Es su feudo...» Yo digo «...José María es la Moneda de Oro de la Clínica...»

Termino, José María «...todo un hombre...» como decía Unamuno, fue siempre un corredor de fondo con el temple, la disciplina, el carácter y la decisión que le permitieron luchar por la excelencia de sus obra. ¡Ahí esta!

Mi condolencia para su familia. Descanse en paz.

Prof. Gabriel Téllez de Peralta

Gracias Sr. Vicepresidente

La muerte de los amigos y maestros parece arrancarte jirones de tu propia existencia. Tienes la sensación de que se va con ellos una hoja de tu propio calendario. A partir de cierta edad, un hombre empieza a quedarse sin padres, sin maestros, sin las referencias que han anclado su vida a la de otros, y ese proceso natural forma parte de la condición humana. Pero en los últimos tiempos me da la impresión de que se van más amigos que nunca, y, también, grandes referencias que de alguna manera han marcado mi propia existencia. Suele decirse, y parece una contradicción, que la muerte inmortaliza a los seres queridos y admirados en nuestro recuerdo, máxime cuando parece que van quedando pocas cabezas como las suyas.

Los españoles somos muy dados a enaltecer a nuestros mitos, pero somos más reacios a reconocer el trabajo, la constancia y el servicio a los demás de tantos personajes que forjaron nuestra historia. Por eso quiero rendir homenaje al profesor Segovia de Arana, mi director en la Clínica Puerto de Hierro durante casi treinta años.

El fallecimiento del Prof. Segovia de Arana ha supuesto una gran pérdida para nuestra Academia y también para toda la Medicina y la Sanidad española. No es difícil describir el impacto de su quehacer en la mejora del sistema sanitario de nuestro país.

Primero con la organización y puesta en marcha de la Clínica Puerta de Hierro, en 1964, contando con la imprescindible colaboración de mi maestro, el Prof. Figuera Aymerich, como Subdirector y Jefe del Departamento de Cirugía, y con el reclutamiento para la jefatura de las diferentes unidades de médicos jóvenes de distintas procedencias, fundamentalmente de la Clínica de la Concepción o de algunas Cátedras del Hospital Clínico de San Carlos o colaboradores en etapas anteriores de sus propias trayectorias. Todos ellos con currículos prometedores, y junto a ellos, una selecta primera promoción de médicos recientemente licenciados que siguieron un programa de formación de post-grado en distintas especialidades, que pronto se extendió a otros Centros, también de reciente creación, como la Ciudad Sanitaria de la Paz, en Madrid, o la del Valle de Hebrón, en Barcelona.

De este sistema de formación de post-grado iniciado en la Clínica Puerta de Hierro, derivó el «Sistema MIR», que tanto ha contribuido a mejorar la asistencia sanitaria en toda España.

También resultó decisiva su participación en la creación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, de la que fue Decano durante sus 10 primeros años, con una nueva orientación de la enseñanza integrada por aparatos y sistemas.

Paralelamente, el Prof. Segovia se ocupó de fomentar la investigación clínica y biomédica en los centros hospitalarios y consiguió que la Seguridad Social y la industria farmacéutica se pusieran de acuerdo para la creación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FISS), que ha resultado fundamental para la financiación de esta vertiente de la actividad hospitalaria, que tanto contribuye a elevar la eficiencia asistencial y docente.

Su afán por modernizar el sistema sanitario se extendió a la formación del personal de enfermería, propiciando la creación de una Escuela de Enfermería adscrita a la Clínica Puerta de Hierro y a la Universidad Autónoma de Madrid. También promovió nuevas carreras de Tecnologías Médicas, creando en la Clínica Puerta de Hierro la primera Escuela Profesional para la formación de personal técnico sanitario en las áreas de Laboratorios y Técnicas Radiológicas y de Imagen.

Siendo médico de perfil hospitalario entendió antes y mejor que muchos que una atención sanitaria integral no era posible sin una potente Medicina Primaria, convirtiéndose en promotor de la Medicina Familiar y Comunitaria, creando en 1978 dicha especialidad, y construyendo el primer Centro de Salud con acreditación docente.

En el otro extremo tecnológico, en 1979, promueve y consigue que se publique la Ley de Extracción y Trasplante de Órganos.

Este resumen apresurado de la fecunda actividad en el escenario sanitario durante los últimos 50 años, le convirtieron en el máximo protagonista de la positiva transformación de la actividad asistencial, médico-sanitaria de nuestra patria, y justificaría que su nombre quedase perpetuado incorporándolo al encabezamiento del nuevo Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Quiero resumir estos sentidos recuerdos con palabras de Bertolt Brecht: «Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay quienes luchan muchos años y son muy buenos. Pero los hay que luchan toda su vida y esos son los imprescindibles».

Imprescindible para la Medicina española ha sido el Prof. José María Segovia de Arana, durante el último medio siglo.

No me resisto a despedirle como el poeta Manuel Alcántara dijo sencilla y bellamente: «porque nunca se acaba lo que acaba/ que se queda a vivir en la memoria».

Siempre recordaremos a nuestro querido amigo y admirado compañero.

Prof. Juan del Rey Calero

«La Medicina es una Ciencia social y la Política Medicina a gran escala» decía Virchow, el gran maestro de Viena, y según Aristoteles «La política es la gestión común de lo común» en tal sentido el Prof. Segovia experimenta una admirable transformación de clínico expande su acción a ser gestor del bien común que supone su preocupación por el bien de la población.

Podíamos vislumbrar lo que ocurría en el mundo, con motivo de la «dictadura del proletariado», Bismark transforma las Krakenhein Kasse en lo que iban a ser los Seguros Obligatorios de Enfermedad SOE en la protección a los trabajadores. En España Eduardo Dato establecía los Seguros de Maternidad y de Accidentes del Trabajo. Pero es después de la II Guerra Mundial cuando el Estado de Guerra se transforma en Estado de Bienestar y la protección se extiende a toda la población «from the cradle to the grave» desde la cuna hasta la tumba, que establece el INH ingles con lord Beveridge. La salud como la mayor equidad social. Es también significativo que con motivo de los daños que sufren en Filipinas la Universidad de S. Tomas de Aquino, provincia de España de los P. Dominicos, reciben una indemnización, pretenden crear un Hospital privado en Puerta de Hierro que a su vez pudiera financiar sin discriminar a desfavorecidos, lo iba a dirigir el Dr. Marañón, pero al fallecer este el proyecto pierde consistencia. La Seguridad Social con Romeo Gorria, Ministro del Trabajo, se interesa por el mismo y lo adquiere creo que en 180M de Ptas. Se pregunta al Prof. Jiménez Díaz quien podría dirigirlo, sugiere el nombre del Prof. Segovia, Catedrático de patología Medica en Santiago desde 1962. Curiosamente había dado una conferencia en el Colegio Mayor Fonseca sobre «la formación de los Médicos», se había dicho que la Educación es el arma mas poderosa para cambiar el mundo (N. Mandela), en este caso para cambiar el mundo de la Medicina y sus Especialidades, toda una premonición. En 1942 Giron de Velasco impulsa el SOE. La Ley de Bases de la SS de 1963. En el verano del 64 el Hospital de Puerta de Hierro y La Paz y en esta política expansiva se crean 20 Residencias Sanitarias, 3 Maternidades, 2 Clínicas Infantiles 107 ambulatorios. Es curioso que el nombre de Hospital muy arraigado

por la beneficencia se les llame Residencias. Por otro lado la idea es llevar a cabo la asistencia, investigación y docencia, es importante recibir con una entrevista a los médicos que quieren formarse, y ello extenderlo a estudiantes. Villar Palasí y D. Hochleiner en el Ministerio de Educación facilitan la creación de la Facultad de Medicina en la UAM., con los Hospitales de P. Hierro, H. Jiménez Díaz y Pinesa y Ciencias básicas. El 1971 fué crucial el Dr. Segovia es elegido Decano. También lo fue para mi una epidemia de cólera nos amenazaba desde el N. de África, yo estaba de Jefe de Sanidad en Cádiz, se pudo resolver, retrasó mi incorporación a la FM de la UAM, donde fui nombrado Vice-Decano de C. básicas. Con Martínez Estrada pudimos crear los Servicios de Medicina Preventiva Hospitalaria, para protección del personal y lucha contra la Infección Nosocomial en el H. de la Paz y en el H. F. Franco (Valle de Hebrón en Cataluña). Desde el hospital centrismo se abre a la Atención Primaria y coordinación con los Centros de Salud.

El Dr. Segovia sabe escuchar y establecer dialéctica «La dialéctica conduce a la perfección» según Hegel, lo hizo con Vicente Rojo en la formación MIR, y con L. Valenciano cuando lo nombra Rovira Tarazona Secretario de Estado para la Sanidad años 79 y 80. En 1980 Las líneas Generales de la Reforma Sanitaria y en el 92 Pte. del Consejo asesor de Sanidad. En 1998 ingresa en esta RANM con el discurso «Medicina, Sanidad, Salud» que describe su evolución.

Así pues al vivir las 3 Revoluciones de nuestra época: 1. Expansión del derecho a la Salud. 2. La contención del gasto como gestor para evitar el gasto inútil y pueda extenderse a mas, y 3 la Ética de la responsabilidad, con lo que pudo hacer mucho bien y lo hizo bien.

Muchas gracias.

Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras

Excelentísimo Sr. Vicepresidente, Excelentísimos Sres. Académicos, Ilustrísimos académicos, Sras. y Sres. lo primero de todo yo quiero felicitar muy sinceramente al profesor Fernando Reinoso por su magnífica exposición y el resumen de la vida y obra de Don José María Segovia Arana. También quiero unirme al dolor de la familia y decirles que Don José María fue una persona que no olvidaremos nunca y que tendremos siempre muy presente por todo lo que ha hecho por la medicina y por lo mucho que ha hecho por muchos de nosotros.

Yo conocí al Dr. Segovia Arana en el año 1990 cuando estaba realizando una estancia en la Univesidad de Yale y había sacado una plaza para incorporarme como patólogo al servicio de anatomía patológica en la Clínica Puerta de Hierro. Desde el primer momento, el profesor Segovia Arana mostró una gran disposición a ayudar y favorecer mi incorporación así como para impulsar las líneas de investigación que había empezado en Estados Unidos. Durante los años que compartimos en la Clínica Puerta de Hierro hasta su jubilación fue para mí un auténtico mentor y una persona de confianza, que me abrió las puertas de la Clínica de Hierro y me ayudó a formar alianzas con el Instituto de Investigaciones Bio Médicas, con los Dres. Juan Carlos Lacal, Miguel Ángel Quintanilla, Amparo Cano, ...

Desde su jubilación y hasta el año 2014 mantuvimos el contacto, especialmente en los cursos de verano de la Granda. De hecho en el último curso que organizó, el año 2014 estábamos cuando tuvo el problema neurológico, a primera hora de la mañana. Mi mujer y la secretaria Pilar Alcaide tuvieron que acompañarle al Hospital. Conociéndole, proseguimos con el curso dicha mañana y quiero resaltar que hasta el último momento el profesor Segovia Arana mostró una extraordinaria inquietud por el conocimiento y el avance de la medicina. El título del curso que había organizado para el verano del 2014 era La Medicina Genómica. La primera conferencia que iba a impartir, él mismo, era la Medicina del Futuro. En sus borradores podía verse que había hecho un trabajo concienzudo, a sus más de 90 años, con una actualización muy meritoria y ejemplar.

Como ya ha comentado extensamente el profesor Reinoso y por intervenciones de otros académicos, yo quería terminar destacando fundamentalmente dos grandes cualidades y perfiles de la vida del Don José María: En primer lugar que ha sido una persona con una gran capacidad de liderazgo y muy «visionaria». Fue pionero e impulsó alguna de las actividades más importantes que se han hecho en la sanidad española en los últimos 50 años.

En segundo lugar quiero destacar su ejemplo como persona, su amor y dedicación a la ciencia y a la sanidad y a la medicina. El hecho de que con 90 y tanto años estuviera todavía pensando en la medicina del futuro denota que tipo de personalidad, sus inquietudes y como estaba siempre abriendo caminos todos los que se acercaban a él, pidiendo consejo.

Don José María, nunca te olvidaremos, siempre estarás en nuestra memoria, y serás un ejemplo de una persona brillante, visionaria, cercana, que nos ayudaste a muchos en nuestro desarrollo profesional. He dicho.

Prof. José Ramón de Berrazueta Fernández

Cuando esta mañana subí al tren en Santander para venir a esta sesión, no pensé que tendría que intervenir. Ahora cuando veo que todos los compañeros Académicos que han pasado por la Clínica Puerta de Hierro glosan el recuerdo de D. José María quiero sumarme a ellos y expresar mi testimonio de agradecimiento a D. José María.

Conocí al Dr. Segovia cuando, tras hacer el examen del seminario de Hospitales el año 1970, acudí a la entrevista de selección a la Clínica Puerta de Hierro. Presidía la comisión que hacía la selección de candidatos a comenzar la formación en la Clínica, el Dr. Segovia. Su figura serena y tranquila, y las preguntas que todos los miembros de aquella comisión iban haciendo hacía que no te sintieras excesivamente nervioso ni intranquilo. Todavía recuerdo alguna de las preguntas sobre arte que me hicieron. Recuerdo que entre otras cosas, hablamos sobre Marc Chagall.

En estos años, fue la flexibilidad del Dr. Segovia la que me permitió orientar mis pasos hacia la Cardiología, a la que me impulsaban motivos muy personales. Todo fueron facilidades. El Dr. Segovia no me enseñó a auscultar, ni me enseñó directamente ninguna técnica especial, pero en momentos decisivos su consejo fue decisivo. Fue él el que me permitió interrumpir mi formación en Puerta de Hierro para completarla haciendo congénitas y embriología en el Instituto Nacional de Cardiología. Más adelante tuve también su consejo, cuando existía una gran indefinición sobre cual era el camino que tenía que seguir. Me animó como a otros compañeros a iniciar una carrera académica, haciendo mi Tesis Doctoral y participando, aún cuando ya no estaba en la Clínica en oposiciones. Más adelante, después de alcanzar la cátedra nos encontramos en diversas ocasiones, una de ella en la Fundación Ramón Areces. Cuando el Prof. Pedro Sánchez me animó a presentarme para optar al sillón de la Real Academia Nacional de Medicina, el Prof. Segovia, apoyó mi presentación con su firma, y fue él quien contestó mi discurso de ingreso. En él hizo mención a que se sentía satisfecho de ver que uno de sus discípulos, fruto del sistema de Médicos Internos y Residentes puesto en marcha por él, que iniciaron la formación en las primeras promociones de la Clínica Puerta de Hierro, entrara a la Academia.

En mis intervenciones en la RANM, siempre tuvo comentarios positivos a las exposiciones de los temas clínicos que hice, alabando la formación clínica, que sin duda aunque no lo decía, sentía que venía de aquellos años iniciales cuando él dirigía la Clínica. Le acompañé cuando me lo pi-

dió en sus interesantes cursos en la Universidad de Verano de la Granda en Avilés. Foro de sosegadas discusiones de elevado nivel intelectual, su autoridad en aquél ambiente era reconocida por todos los participantes.

El miércoles 27 de Agosto de 2014 llegué a la Granda por la tarde. Durante la mañana habían tenido sus conferencias el Prof. Prof. Santiago Ramón y Cajal, miembro de número de esta Real Academia, y el Dr. Félix Bonilla Velasco, en una jornada dedicada a los avances en el campo de la oncología. Al llegar el Dr. Ramón y Cajal y Pilar Alcaide, secretaria del Dr. Segovia, me informaron de que el Dr. Segovia había tenido una caída durante una salida a Oviedo, sufriendo un traumatismo cráneo encefálico. Más tarde la Dra. Cristina Ramo, neuróloga y esposa del Dr. Ramón y Cajal, nos explicó los hallazgos del TAC. Al día siguiente se le trasladó a Madrid y desde entonces no volví a verle en la Academia. Hablé con él por teléfono interesándome por su salud y las primeras veces me contestó con optimismo.

La importancia de su liderazgo y de su obra no se comprende hasta que no ves pasar el tiempo. Durante mis años de formación la clínica me fue impregnando, como a la mayoría de los compañeros de aquellos años, de una forma de hacer y entender la Medicina, que nos marcaría durante toda nuestra vida profesional.

En el año 1975 me incorporé a Valdecilla, que se refundó como Centro Médico Nacional Marqués de Valdecilla. Se había construido reproduciendo el modelo de la Clínica Puerta de Hierro. EL Dr. López Vélez pidió el consejo y apoyo al Dr. Segovia de Arana. En aquellos años, la Clínica y Valdecilla fueron los dos Centros Nacionales. Varios grupos de médicos acudimos a formar los servicios desde distintos hospitales en aquellos primeros años. Señalaré que desde la Clínica Puerta de Hierro, la Clínica de la Concepción y la Clínica Universitaria de Navarra, nos incorporamos pocos más de 20 médicos. De otro hospital que no nombraré no fueron menos de 50 los profesionales que se incorporaron en aquellos años iniciales. Siguiendo el modelo de la Clínica Puerta de Hierro, asociado a Valdecilla se crea la Facultad de Medicina de Cantabria. Del grupo en el que he incluido a los que nos formamos en la Clínica Puerta de Hierro, no menos de 15 alcanzamos la cátedra en nuestras especialidades aprovechando la oportunidad que nos daba el tener Facultad de Medicina. Del otro hospital, solo un médico que realizó una segunda especialidad en Valdecilla, llegó a este grado Académico.

Que fue lo que determinó que un porcentaje tan amplio de médicos que nos formamos en aquellos años primeros de la Clínica tuviéramos

esa trayectoria. Sin duda, el estilo que nos impregnó la Clínica Puerta de Hierro, que a su vez no era más que el reflejo de lo que el Dr. Segovia, y los primeros médicos a los que nombró para que se hicieran responsables de los Servicios supieron inculcar al trabajo de la Clínica y a los que allí nos formamos. Además de una organización asistencial original, basada en los Servicios con dedicación completa, cumpliendo una jornada laboral continuada, se inició un modelo de formación nuevo, y se apoyó la investigación como una forma de hacer Medicina, no solo en los laboratorios sino en la clínica.

Estas características que impregnó el Dr. Segovia a la Clínica Puerta de Hierro, se denominan estilo. El estilo es una característica peculiar que diferencia a las obras de calidad de lo ordinario. Lo vemos bien en las obras de arte. Nadie duda de lo que es la originalidad de un cuadro cubista de Picasso, y reconocemos cuando vemos uno de ellos que pertenece a tan genial artista. Pero solo tiene estilo cuando lo que destaca es sobresaliente. Esto que lo apreciamos bien en el arte, se puede apreciar también en un grupo, sea artístico, musical, profesional y como no, médico. Su forma de interpretar lo mismo el deporte, el arte o la medicina les distingue de los demás y marca una impronta distinguida y a eso lo llamamos estilo. Este estilo es lo que marcó el Dr. Segovia en su clínica y en los que nos consideramos sus discípulos. En tiempos de uniformidad en todo, y también en el ejercicio de la medicina, es de agradecer que algunas instituciones como fue entonces la Clínica Puerta de Hierro tratara de inculcar unos valores y unos hábitos en el ejercicio de la profesión, que marcaron en quienes allí nos formamos con un estilo de vida, que como señalaba el gran William Osler en su escrito del mismo título, se fundamenta en la formación de hábitos que son la base de la excelencia moral, como fue la trayectoria de D. José María Segovia, una vida dedicada a la medicina.

Prof. Federico Mayor Zaragoza

Conocí al Profesor Segovia de Arana a principios de los años 70 cuando se estaba diseñando la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma, que tenía que ser «otra Facultad», tenía que ser ya una Facultad de Medicina universitaria ligada a los hospitales. Y para eso se necesitaba a una persona -recuerdo a Alberto Sols, a D. Severo Ochoa en esta misma empresa- que fuera capaz de transformar imposibles hoy en posi-

bles mañana. Esta persona, como se ha dicho muy bien, fue el Profesor Segovia de Arana.

También lo recuerdo con gran admiración y reconocimiento personal como médico de mi familia en determinados momentos en que su actuación fue extraordinaria. Pero, sobre todo, como ustedes saben, desde que el Profesor Severo Ochoa murió asumí la presidencia del Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces, y he contado durante muchos años —esto ha sido para mí un aspecto muy beneficioso— con la asistencia, con el consejo, con la manera distinta de ver muchas cosas del Profesor Segovia de Arana.

Las personas de su talla, con esta trayectoria formidable, con esta estela luminosa, se mueren físicamente pero permanecen. En realidad lo que hacen es que se hacen invisibles, se ausentan... pero, como sucede con tantas estrellas que hace ya muchos años, muchos siglos que desaparecieron físicamente, su luz nos sigue llegando. Éste es el caso del Académico José María Segovia de Arana, al que hoy rendimos homenaje.

Muchas gracias.

Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

El profesor Escudero, que preside hoy la sesión necrológica, me invita a participar; naturalmente obedezco y se lo agradezco. Mi relación con el profesor Segovia fue muy puntual, aunque antigua y significativa. Creo que fue en 1978, cuando se crearon las Comisiones Nacionales de cada especialidad médica, entre sus miembros, fui elegido presidente de la de Rehabilitación, y como tal voté favorablemente para que D. José María fuera el presidente del Consejo Nacional. Sin ninguna interferencia por su parte, confeccionamos la Guía de la especialidad. De igual forma aconteció con los siguientes presidentes D. Manuel Díaz Rubio y D. Alfonso Moreno González. Siempre procuraron la buena relación entre las especialidades; aunque en el desarrollo de las Guías procuraban inmiscuirse o recoger campo de la rehabilitación, tanto por parte de la reumatología, como la cirugía ortopédica y traumatológica, e incluso por la cardiología y por la geriatría. Probablemente pretendían extender su especialidad con la de los demás, y no participaban en el concepto futuro, de diverso conocimiento especialistas diferenciados, actuando al unísono sobre cada proceso.

En este cometido, en el Ministerio de Sanidad, transformé la especialidad a Medicina Física y Rehabilitación que eran los cometidos, nominación y ámbito de la misma en la mayoría de los países del mundo, incluida la homologación española a la existente especialidad de la Unión Europea.

Un día, probablemente en 1980, me ofreció, a través del Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, que me hiciera cargo de dirigir el FIS. No acepté. No podía simultanear con eficacia y eficiencia, otras responsabilidades comprometidas, como ser Vicedecano de la Facultad de Medicina Complutense, en la que acabábamos de instaurar el *numerus clausus*, antes de que existiese la selectividad general, crear el programa obligatorio práctico para todos los alumnos de Medicina, reformar económicamente y departamentalmente la Facultad, llevar el Servicio Hospitalario de Medicina Física y Rehabilitación, la enseñanza troncal de la asignatura, y por si fuera poco acudir por medio de la Fundación del Amo, a la Universidad de UCLA, y a otros hospitales y centros como el de Veteranos de los Estados Unidos.

Siempre le agradecí la propuesta, y siempre he sentido no poderlo desarrollar, era un proyecto ambicioso, bonito y necesario.

Han pasado de aquello, casi cuarenta años. Aún recuerdo cuando en el salón amarillo, o de los pasos perdidos, como le llamaría el profesor Granjel, de la Academia, me dijo: ahora me toca a mí votarte para la Junta Directiva de esta casa, lo hago, porque siempre he visto en ti un hombre entregado, capaz y honesto. Sin duda eran sus virtudes. Que el profesor Segovia de Arana descanse en paz.

Prof. Juan Antonio Vargas Núñez

En primer lugar quiero agradecer al Prof. Reinoso la fiel semblanza que ha realizado del Prof. José María Segovia de Arana. Quiero expresar con máxima humildad y como Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y médico del Hospital Universitario Puerta de Hierro desde hace 30 años, mi compromiso de mantener el legado del Prof. Segovia y ser capaz de transmitirlo a las generaciones venideras, tanto de estudiantes de Medicina como de residentes de nuestros hospitales vinculados. En este sentido su nombre ha quedado unido al Aula Magna de nuestra Facultad. Muchas gracias y un cálido abrazo a su familia.

Prof. Joaquín Poch Broto

Pocas veces como hoy siento no poderles acompañar en esta solemne sesión en la que la Academia, tan dignamente representada por el Prof. Reinoso, rinde homenaje de afecto y de reconocimiento a la figura de Segovia de Arana, y sería injusto por mi parte no dejar hoy constancia de mis sentimientos personales hacia su figura. En primer lugar, cabría decir que con este acto se cierra un vínculo circular con la Academia que habría comenzado el día de su discurso de ingreso, pero esto es solo una interpretación superficial del acto en sí mismo y también de la figura de D. José María, porque ambos trascienden de lo meramente administrativo. El acto de hoy es, por encima de cualquier otra cosa, un acto pedagógico en el que la Institución recuerda las virtudes de uno de sus miembros, pero sobre todo propone su vida como ejemplo y estímulo: ejemplo de lo que es una vida plenamente aprovechada y estímulo para que la nuestra pueda ser mejor.

Este enfoque pedagógico de la sesión encaja de forma admirable con el perfil y la ejecutoria vital de Segovia de Arana, que pasó gran parte de su vida enseñando medicina de forma personal y directa, sembrando el país de discípulos, por lo que una parte esencial de su legado está directamente relacionado con la docencia. Forzosamente ha tenido que ser recordado aquí como factor decisivo en la creación de hospitales de prestigio o facultades de medicina, pero sobre todo en la organización del sistema de médicos internos y residentes, cuya calidad original estamos todos llamados a preservar. En este sentido puede hablarse en la Medicina española de un antes y un después de Segovia de Arana, y esto es algo que raramente se puede decir de ningún hombre.

Sé por experiencias anteriores que todas las virtudes de nuestro compañero han tenido que ser resaltadas de forma mucho más elocuente de lo que yo lo podría hacer, pero si le he pedido a nuestro vicepresidente que les lea estas pocas líneas es sobre todo por mi afecto y admiración personal hacia D. José María. Ruego a la familia del Prof. Segovia que acepte mis condolencias y también mis disculpas por no haberles podido acompañar en el día de hoy.

XI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 3 DE MAYO DE 2016

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

CONSTRUCTIVISMO

CONSTRUCTIVISM

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO JOSÉ RUBIA VILA

Académico de Número

**IMAGEN MOLECULAR EN MODELOS
EXPERIMENTALES DE DEMENCIA**

***MOLECULAR IMAGING IN EXPERIMENTAL MODELS
OF DEMENTIA***

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL POZO GARCÍA

Académico Correspondiente

CONSTRUCTIVISMO

CONSTRUCTIVISM

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO JOSÉ RUBIA VILA

Académico de Número

Resumen

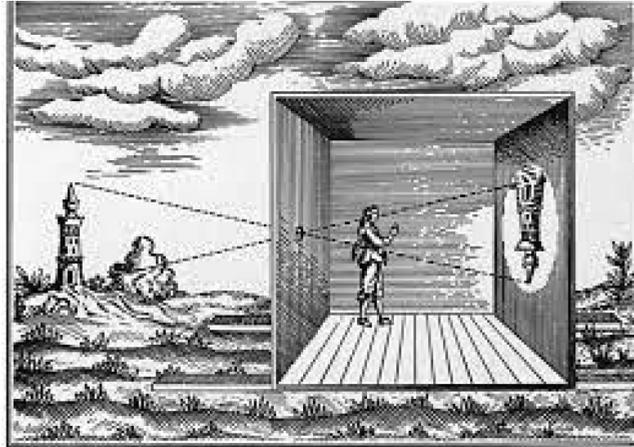
El constructivismo es una escuela de pensamiento que sostiene que la realidad es una construcción hasta cierto punto generada por el que la observa. El mundo es independiente de la mente humana, pero el conocimiento de ese mundo es siempre una construcción humana y social. Lo que llamamos realidad es nuestra realidad, pero no la de muchos otros animales. Se hace un breve repaso de las opiniones favorables a esta postura en la historia de la filosofía.

Abstract

Constructivism is a school of thought that asserts that reality is to some extent a construction produced by the observer. The world is independent of the human mind, but the knowledge of this world is always a human and social construction. What we call reality is our human reality and not the reality of many other animals. A short review will be provided of theories in the history of philosophy that support the concept of constructivism.

Es posible que una de las conclusiones más sorprendentes a la que ha llegado la Neurociencia en estos últimos años sea que lo que llamamos *realidad exterior* es en gran parte una construcción cerebral. Con otras palabras: que proyectamos al exterior lo que en realidad es un producto interno cerebral. (Diapositiva 1).

Esto al fin y al cabo no es nada nuevo. La Neurociencia llega a este conocimiento unos 2.500 años después de que los Vedas, los textos sagrados más antiguos de la India, dijeran que la realidad es *maya*, palabra del sánscrito que significa engaño o ilusión. Y lo mismo dice del *yo* sobre

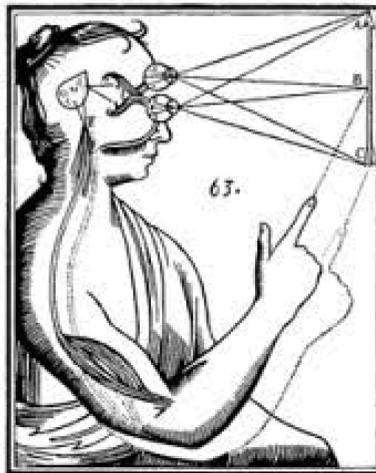


(Diapositiva 1).

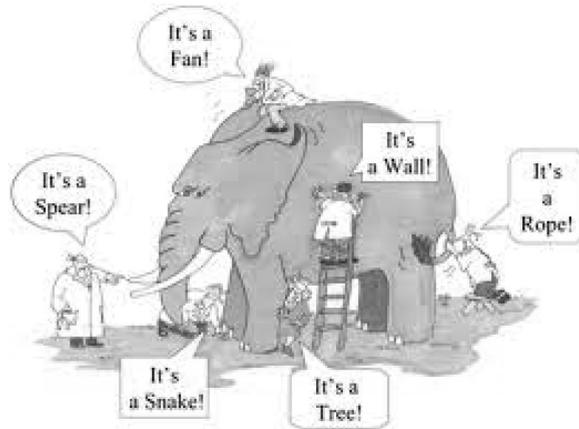
el que la Neurociencia afirma ahora asimismo que es una construcción cerebral. Habría que decir que tanto el yo como la realidad exterior desde el punto de vista cerebral son reales para el sujeto que las genera.

Hasta ahora hemos supuesto que la realidad era algo independiente de nosotros, de los observadores, lo que parece ser erróneo. Lo que llamamos realidad es nuestra realidad, pero con toda seguridad no la realidad de muchos otros animales.

También sabemos que estábamos equivocados al asumir que la percepción era algo pasivo, que el cerebro recibía, por ejemplo, las imágenes



(Diapositiva 2).



(Diapositiva 3).

de nuestro entorno como una *camera obscura* (Diapositiva 2). Así lo hemos aprendido y así lo entendía también Descartes cuando en su *Tratado del hombre*, considerado el primer tratado de Fisiología en Occidente, hacía que las imágenes se reflejasen en la retina y de allí pasasen a la glándula pineal, órgano que según él era la sede del alma.

La idea de que vemos las cosas tal y como son se ha llamado «realismo ingenuo» y fue refutado hace siglos por los filósofos escépticos. Las ilusiones ópticas son un ejemplo de que el sistema visual nos puede engañar.

La imagen siguiente (Diapositiva 3) representa el cuento indio en el que seis ciegos palpan cada uno de ellos una parte distinta de un elefante. Preguntados ¿cómo es un elefante? cada uno de ellos da una respuesta distinta. El que tocó el costado del animal dijo: «El elefante es como una pared de barro secada al sol». El que tocó un colmillo dijo: «El elefante es como una lanza». El que tocó la trompa dijo: «El elefante es como una larga serpiente». El que tocó la cola dijo: «El elefante es como una vieja cuerda». El que tocó una de las orejas dijo: «El elefante es como un gran abanico plano». Y el sexto que tocó una pata dijo: «El elefante es como el tronco de una gran palmera».

Como se puede apreciar, la percepción es un fenómeno activo en el que el cerebro interviene de manera decisiva. Los contenidos de la memoria, las creencias y las expectativas juegan un papel crucial. Los órganos de los sentidos son neutrales con respecto a esa percepción. Con otras palabras: ni ven, ni oyen, ni gustan, ni huelen, ni sienten el frío o el



(Diapositiva 4).

calor al tocar. Todo lo hace el cerebro. La interpretación de los datos de los sentidos es cerebral.

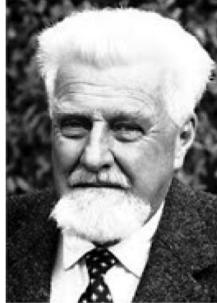
En la Historia de la Filosofía existe una escuela de pensamiento llamada constructivismo que sostiene que la ciencia natural consiste en construcciones mentales con el objetivo de explicar las informaciones sensoriales. También llamado constructivismo epistemológico, es una corriente de pensamiento que surgió a mediados del siglo XX.

Según el constructivismo, la realidad es una construcción hasta cierto punto generada por el que la observa. Afirma que el mundo es independiente de la mente humana, pero el conocimiento de ese mundo es siempre una construcción humana y social.



Karl von Frisch
(1886 - 1982)

(Diapositiva 5).



Konrad Lorenz
(1903 - 1989)

(Diapositiva 6).

Si el cerebro construye en gran medida la realidad, eso significa que lo que nosotros llamamos REALIDAD, con letras mayúsculas, es simplemente *nuestra* realidad y cada animal tendrá la suya y que es diferente de la de otros animales. Esto es el resultado del trabajo de un biólogo y filósofo alemán, nacido en Estonia, llamado Jakob Johann von Uexküll (Diapositiva 4), al que se le considera pionero de la etología, la ciencia que estudia el comportamiento de los animales. Mucho antes de que Konrad Lorenz recibiera el premio Nobel de Fisiología y Medicina junto con Nikolaas Tinbergen y Karl von Frisch en 1973 (Diapositivas 5, 6 y 7), von Uexküll ya había realizado trabajos sobre lo que llamaba el mundo circundante de muchos animales. Fundó en Hamburgo el Instituto para la investigación del medio ambiente.

Von Uexküll decía que cada animal tiene su propio mundo y su percepción del mundo es radicalmente diferente de la nuestra. Sostenía que ese mundo circundante se divide en dos partes: un mundo de la percep-



Nikolaas Tinbergen
(1907 - 1988)

(Diapositiva 7).



(Diapositiva 8).

ción, o sea lo que el individuo puede percibir, y un mundo de la acción, lo que el individuo es capaz de hacer. De esa manera se cierra el círculo que él denominó *círculo funcional*.

El animal no se relaciona con todo el mundo exterior, sino solamente con una serie de signos que lo inducen a ejecutar determinadas acciones. Uno de estos animales que puso como ejemplo fue la garrapata (Diapositiva 8), cuyo ciclo funcional quisiera explicar brevemente. La garrapata es un ácaro. La hembra fertilizada se arrastra con sus ocho patas hasta la rama de un árbol o arbusto y espera el paso de un mamífero. Ciega y sorda por naturaleza, la garrapata encuentra su camino gracias a un sentido luminoso de la piel. Su sentido del olfato hace que responda sólo al olor del ácido butírico de las glándulas de la piel de los mamíferos. Cuando percibe este olor se deja caer. Si falla en la caída y no cae sobre ningún animal, vuelve a subir de nuevo a una rama para iniciar de nuevo el ciclo. Si lo hace sobre el animal ha conseguido su meta y con ayuda del sentido del tacto busca una parte de la piel a ser posible glabra y bien irrigada para meterse debajo de esa piel incluso con la cabeza y empezar a chupar la sangre del animal hasta que alcanza el tamaño de un guisante aproximadamente (Diapositiva 9). Cuando ha ingerido suficiente sangre, se deja caer al suelo, desova y muere.

La garrapata puede ser peligrosa para el ser humano y para otros animales, porque puede generar la enfermedad de Lyme, una infección producida por la bacteria *Borrelia burgdoferi*. Esta enfermedad lleva el nombre del pueblo Old Lyme de Connecticut en Estados Unidos, aunque también se la conoce en Europa y en Asia.



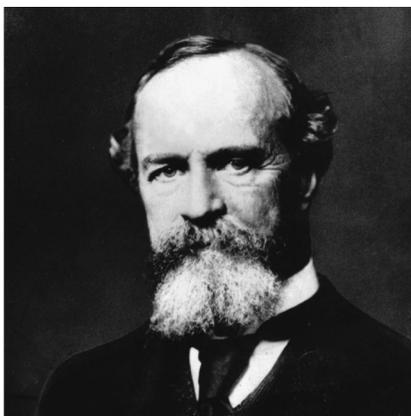
(Diapositiva 9).

Cada animal tiene un círculo funcional distinto, lo que implica que nuestro mundo es también distinto del mundo de otros animales. No tenemos idea, por ejemplo, de cuál es el mundo del murciélago, del ornitorrinco o de la ballena azul. Hay animales con sentidos que nosotros no tenemos, como por ejemplo las serpientes que detectan los rayos infrarrojos y con ellos el calor de sus posibles presas. O los peces en la profundidad de los océanos que detectan los rayos ultravioletas, lo que nosotros tampoco podemos hacer.

Von Uexküll concluye que cada animal posee un conjunto de predisposiciones genéticas. Estas tendencias innatas les permiten detectar señales que le son afines y no otras. Con otras palabras: el animal percibe lo que le permiten sus disposiciones genéticas. Por eso se puede decir que el animal construye su mundo. Cada especie tiene sus disposiciones genéticas, algo discutido por los defensores de que nuestra mente era *tanquam tabula rasa in qua nihil scriptum est* (como una tabla rasa en la que nada hay escrito).

Contra estos empiristas, que defendían que todo depende del entorno y del aprendizaje, discutía también el psicólogo estadounidense William James (Diapositiva 10) quien decía: «Si los animales tienen una serie de disposiciones genéticas para desenvolverse en su entorno, el ser humano, con un cerebro más desarrollado, tiene que tener más disposiciones genéticas y no menos o ninguna».

Así que lo que llamamos mundo exterior no es otra cosa que el resultado de la interacción de nuestras disposiciones genéticas con aquellos rasgos o señales del entorno con los que esas predisposiciones entran



Los etíopes afirman que sus dioses son chatos y negros, mientras que los tracios dicen que los suyos tienen los ojos azules y son pelirrojos.

Pero si los bueyes y los caballos tuviesen manos, o fuesen capaces de pintar con sus manos y hacer los trabajos que hacen los humanos, los caballos pintarían la forma de sus dioses como si fuesen caballos, los bueyes semejantes semejantes a los bueyes

(Diapositiva 10).

en contacto. Citando literalmente a von Uexküll: «Kant mostró con incomparable genialidad que para hacer una experiencia es preciso que tengamos ya en nosotros mismos ciertas condiciones previas merced a las cuales la experiencia es posible».

Se considera que en la Historia de la Filosofía hay precedentes para el constructivismo. En la antigua Grecia, por ejemplo, Demócrito de Abdera Jenófanes de Colofón, Alcmeón de Crotona y Heráclito de Éfeso son considerados precursores del constructivismo. Entre los sofistas, a Protágoras de Abdera también se le considera un constructivista por su conocida frase: «El hombre es la medida de todas las cosas». Y en otro lugar dice: «La verdad es solamente aquello que se manifiesta ante la consciencia; nada es en sí y para sí, pues todo encierra simplemente una verdad relativa».

Demócrito, del siglo V a.C. decía: «Es evidente que conocer lo que es cada cosa en realidad es imposible», adelantándose así a Immanuel Kant. Y Jenófanes, del siglo VI a.C. decía (Diapositiva 12): «Los etíopes afirman que sus dioses son chatos y negros, mientras que los tracios dicen que los suyos tienen los ojos azules y son pelirrojos...

Y en otro lugar: «Pero si los bueyes y los caballos tuviesen manos, o fuesen capaces de pintar con sus manos y hacer los trabajos que hacen los humanos, los caballos pintarían la forma de sus dioses como si fuesen caballos, los bueyes semejantes a los bueyes».



(Diapositiva 11).

La conclusión que podemos sacar de estas frases de Jenófanes es que las creencias están influenciadas por las percepciones y por los contenidos de la memoria. Pero asimismo puede ocurrir justamente lo contrario: que las percepciones estén influenciadas por las creencias; en este caso, las creencias actúan como filtros de la percepción. Solemos percibir lo que está de acuerdo con nuestras creencias y lo que no lo rechazamos, consciente o inconscientemente.

En el período helenístico, Pirrón de Elis también se anticipa a Kant diciendo que la percepción revela lo que aparece, pero que no tenemos nunca un testimonio directo de lo que es. Y en los *Esbozos pirrónicos* de Sexto Empírico se dice que es muy posible que en la manzana haya cualidades que nosotros no podemos percibir. Y lo mismo puede decirse de todas las cosas sensibles.

Pero es en la Ilustración donde el constructivismo va a sentar cátedra con la aportación de Immanuel Kant (Diapositiva 11), que afirmaba que nunca podremos llegar a conocer la realidad tal y como es, porque siempre cuando conocemos algo ordenamos los datos que obtenemos según un marco teórico o mental. Lo que llamamos realidad es, pues, una construcción mental en base a percepciones y datos empíricos. La realidad no se encuentra fuera de quien la observa, sino que en gran medida es construida por su aparato cognitivo o cognoscente. En el prólogo a la segunda edición de la *Crítica de la razón pura* (Diapositiva 12). Kant sostiene que el sujeto cognoscente es activo y que en el acto del conocimiento el sujeto modifica la realidad conocida, lo que llama un giro copernicano respecto a la hasta ahora considerada pasividad del observador.

Otro filósofo considerado como precursor del constructivismo fue el napolitano Giambattista Vico (Diapositiva 13), en el siglo XVIII, que se adelantó a Kant medio siglo. Vico, en su libro *De antiquissima italo-*



(Diapositiva 12).

rum sapientia (La antiquísima sabiduría de los italianos, Diapositiva 14) pronuncia la siguiente frase que se puede considerar el resumen de su pensamiento sobre el proceso cognoscitivo: «Si los sentidos son facultades activas, de ahí se deduce que nosotros creamos los colores al ver, los gustos al gustar y los tonos al oír, así como el frío y el calor al tocar».

O sea, lo que también Descartes decía, a saber que las cualidades secundarias de los objetos, colores, gustos, olores, sonidos, etc. no estaban en los objetos, sino en nuestra mente.

Hoy sabemos que, como dije antes, los sentidos son neutrales, que lo único que hacen es traducir señales de distintos tipos de energía al único lenguaje que el cerebro entiende: los potenciales de acción, que son todos



(Diapositiva 13).



(Diapositiva 14).

exactamente iguales procedan de la vista, del oído, del gusto, del olfato o del tacto, por lo que los colores, sonidos, sabores, olores, frío y calor son atribuciones de las distintas regiones de la corteza cerebral a esos impulsos que llegan de los órganos de los sentidos.

Habría que recordar aquí lo que los discípulos del filósofo empirista irlandés George Berkeley (Diapositiva 15) discutían de si en el bosque cayese un árbol y nadie estuviese presente se oiría algún ruido. Pues bien,



(Diapositiva 15).

de acuerdo con lo que sabemos hoy ni se oiría ruido si no había nadie presente para escucharlo, ni siquiera habría árboles si no había nadie para verlos.

Todo esto resulta, como dicen los anglosajones, contra-intuitivo porque choca con nuestra intuición, con nuestro sentido común y nuestra manera de ver las cosas.

En psicología destaca el suizo Jean Piaget (Diapositiva 16), pionero en psicología infantil, disciplina que desarrolló estudiando a sus propios hijos. Piaget está considerado como constructivista porque planteó que nuestro conocimiento organiza la experiencia por medio de esquemas estructurales de la inteligencia, o sea, las predisposiciones genéticas de las que hablamos antes. Sin embargo, estos esquemas no están preformados para Piaget, no son estáticos o fijos, sino que se desarrollan por períodos a partir de tres formas de la coordinación de las acciones: en la actividad con los objetos físicos, en la realidad social con los otros y en la consciencia de las operaciones.

El biólogo y filósofo chileno Humberto Maturana (Diapositiva 17) es también considerado como constructivista. En su libro *De la biología a la psicología* (Diapositiva 18) dice que como seres biológicos no tene-



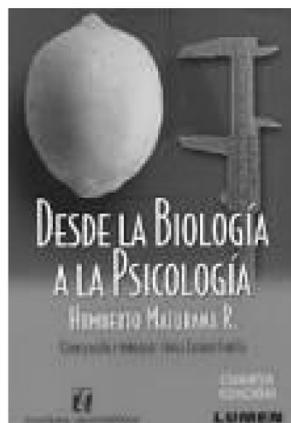
(Diapositiva 16).



(Diapositiva 17).

mos acceso a una realidad objetiva, y que la noción de objetividad como referencia a una realidad independiente de nuestra observación es una suposición inadecuada.

Otro constructivista conocido es el científico y cibernético austriaco Heinz von Foerster (Diapositiva 19), que fue durante muchos años director del Biological Computer Laboratory de Illinois, y que acuñó la



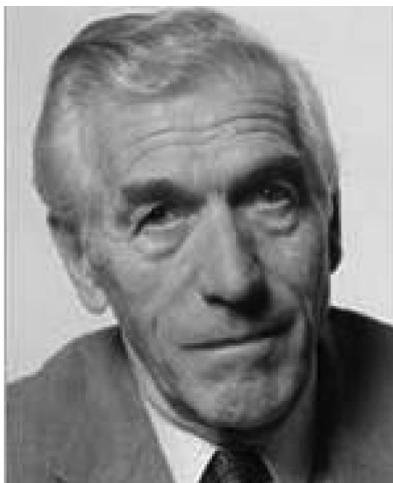
(Diapositiva 18).



(Diapositiva 19).

siguiente frase: «La objetividad es el delirio de que las observaciones pueden hacerse sin observador». En otro lugar dice: «Si las propiedades del observador, es decir, las propiedades de la observación y la descripción se excluyen, no queda nada, ni la observación ni la descripción».

El psicólogo austriaco nacionalizado en Estados Unidos Paul Watzlawick (Diapositiva 20) afirma: «Real es al fin y al cabo lo que es denominado real por un número suficientemente grande de personas.



(Diapositiva 20).

En este sentido extremo, la realidad es una convención interpersonal». A esto se le ha llamado constructivismo social.

Podríamos seguir citando autores considerados como constructivistas, pero el tiempo no lo permite. Todas estas consideraciones nos advierten que tenemos que ser muy cautos porque podríamos considerar que sólo podemos estar seguros de nuestra propia existencia, negando la existencia de una realidad exterior, lo que nos haría caer en el solipismo. El hecho de que no podamos saber lo que hay «ahí afuera» no significa que no haya nada, y que todo sea una construcción mental nuestra.

El físico israelita de la Universidad de Oxford, David Deutsch dice: «La realidad está ahí afuera: objetiva, física e independiente de lo que creamos sobre ella. Pero nosotros nunca la experimentaremos como realidad directamente. Cada trozo de nuestra experiencia externa es realidad virtual».

Pero no puedo dejar de mencionar al constructivista alemán, Ernst von Glasersfeld (Diapositiva 21), que afirma asimismo que los sujetos son los que construyen la realidad. Lo radical de von Glasersfeld es considerar que el objeto de estudio de la teoría del conocimiento no es una realidad ontológica, la realidad en letras mayúsculas, sino el ordenamiento y la organización de un mundo formado por nuestras experiencias.

Glasersfeld cita al filósofo de la ciencia Hilary Putnam, que decía que el concepto de verdad desde los presocráticos hasta Kant había sido asociado al conocimiento que corresponde a una realidad independiente y objetiva. Pero que a partir de Kant surgió la concepción nueva de que el sujeto juega un papel determinante en el acto de conocer.

Menciona expresamente a Giambattista Vico al plantear que la verdad humana es lo que el hombre llega a construir a través de sus acciones. El mundo que experimentamos es y debe ser tal como es porque no-



(Diapositiva 21).

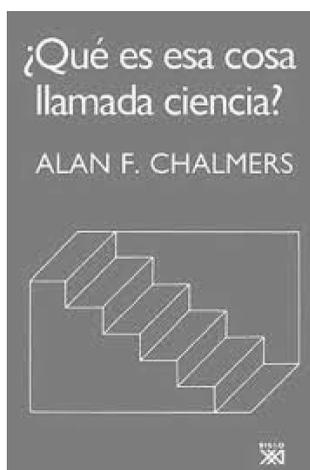


(Diapositiva 22).

sotros así lo hemos hecho. Como dice el físico y filósofo de la ciencia Alan Chalmers (Diapositiva 22), en su libro *¿Qué es esa cosa llamada ciencia?* (Diapositiva 23), la experiencia perceptiva que un sujeto tiene cuando ve un objeto o una escena no está únicamente determinada por las imágenes captadas por su retina, sino que depende también de la experiencia, el conocimiento, la educación, las expectativas, sus creencias y el estado interno en general del observador.

Von Glasersfeld dice: «El constructivismo es una teoría del conocimiento activo, no una epistemología convencional que trata el conocimiento como una encarnación de la verdad que refleja el mundo ‘en sí mismo’, independiente del sujeto cognoscente».

Para el constructivismo no hay ninguna base para sostener la existencia de una verdad idéntica para todos, inmutable y eterna, de modo



(Diapositiva 23).

que sólo podemos tratar con el mundo de la experiencia como la única realidad efectivamente accesible.

Ahora bien, el escepticismo del que hace gala el constructivismo plantea algunos problemas, como por ejemplo: si la realidad es producto de la creación del sujeto y existen tantas realidades como sujetos hay, ¿cómo es posible la existencia de una ciencia válida para todos?

Otro problema sería el siguiente: Si la realidad construida varía de sujeto a sujeto, el lenguaje que utilizamos para describir esa realidad también debe variar. La cuestión que se plantea entonces es: ¿No sería imposible la comunicación?

El constructivismo plantea pues problemas importantes. El principal es que cuando dos personas perciben la misma cosa, como por ejemplo escuchar la misma música, las dos perciben lo mismo aunque las experiencias no sean idénticas. Su experiencia es inter-subjetiva, aunque las experiencias sean cualitativamente distintas. Los críticos del constructivismo aducen que sin esta intersubjetividad la actividad científica sería sencillamente imposible.

¿Cuál de estas posturas es pues la correcta? La radicalidad del constructivismo que defiende Ernst von Glasersfeld tiene sus problemas, sobre todo para explicar las experiencias intersubjetivas, importantes para la ciencia. Pero sin duda, nuestra percepción es activa y creamos, al menos en una gran parte, la realidad al observarla. Lo que parece evidente es que el solipsismo que niega la existencia de una realidad externa no es una postura correcta.

Pero, por otro lado, sabemos que hay neurocientíficos que están de acuerdo con la teoría del constructivismo. Y la razón es que sabemos que tenemos determinadas predisposiciones genéticas que ordenan la información que nos llega de los órganos de los sentidos. Suponemos que tenemos predisposiciones genéticas para el lenguaje, para el reconocimiento de caras, para el sentido del número, etc. Y es de suponer también que en el futuro descubriremos muchas más.

La profesora del University College de Londres, Annette Karmiloff-Smith (Diapositiva 24) dice: «¿Por qué habría dotado la Naturaleza a todas las especies excepto a la humana con algunas predisposiciones de ámbito específico? Sobre todo sabiendo que nuestro cerebro y el de los demás mamíferos se rige por los mismos principios». Como ven, es el mismo argumento de William James que antes citamos.

Es probable que el constructivismo radical sea eso: demasiado radical. Pero también es cierto que nuestras percepciones son activas y que



(Diapositiva 24).

por ello modificamos la realidad al percibir. Que el observador modifica lo observado ya lo dice asimismo la física cuántica. Y el budismo zen niega que exista una separación entre el conocedor y lo conocido y afirma que la mente y el mundo no existen separadamente. El filósofo y escritor español, Salvador Pániker, dice en su libro *Ensayos retroprogresivos* que ya nadie cree en una realidad objetiva con entera independencia de su observación. Y añade: «Los científicos de la llamada Escuela de Copenhague estiman que la física cuántica se refiere, no a la realidad, sino al conocimiento que tenemos de la realidad».

Respecto a esa separación entre el conocedor y lo conocido yo añadiría que es el fruto de la actividad de otra predisposición genética que tiene la mente humana y que es responsable de ver el mundo en términos antitéticos o binarios, separando y enfrentando al yo con el mundo que nos rodea como si ese yo no formase parte del mundo.

En cualquier caso, en mi opinión tenemos que seguir siendo escépticos con respecto a lo que hemos asumido hasta ahora como la realidad, el yo y la percepción de esa realidad. Al fin y al cabo, el escepticismo es uno de los pilares de la investigación científica. A mi entender, un científico que no es escéptico no puede ser un buen científico. El hecho de que nuestro cerebro construya en gran medida nuestra realidad debería hacernos especialmente escépticos respecto a lo que hasta ahora hemos venido creyendo. Poner en entredicho nuestras creencias supondría, a mi juicio, avanzar en el conocimiento de nosotros mismos.

Muchas gracias por su atención.

BIBLIOGRAFÍA

- CHALMERS, A. *Qué es esa cosa llamada ciencia*, Siglo XXI. Madrid, 2010.
- DESCARTES, R. *Le Traité de l'Homme*, Arvensa Editions. Saint Julien en Genevois, 2015.
- DESCARTES, R. *Filósofos presocráticos*, Gredos. Madrid, 1978.
- JAMES, W. *The Principles of Psychology*, Dover Publications. New York, 1890.
- MATURANA, H. *Desde la biología a la psicología*, Lumen. Barcelona, 2005.
- PÁNIKER, S. *Ensayos retroprogresivos*, Kairós. Barcelona, 1987.
- SEXTO EMPÍRICO. *Esbozos pirrónicos*, Gredos. Madrid, 2003.
- VICO, G. *De antiquissima italarum sapientia*, Diogene Edizioni. Campobasso, 2013.
- VON UEXKÜLL, J. *Streifzüge durch die Umwelten von Tieren und Menschen*, Springer. Berlin, 1934.

INTERVENCIONES

Prof. J. Zarranz

Deseo felicitar al Profesor Rubia por traer a la Academia un tema de tanto interés y de tan alto nivel filosófico, me atrevería a decir que neurofilosófico. No me siento capacitado para hacer ningún comentario sobre el Constructivismo filosófico. Como neurólogo clínico me siento algo más próximo del Constructivismo psicológico que defiende que los individuos no son receptores pasivos de la realidad gracias a sus habilidades genéticas, sino que su cerebro construye activamente su realidad y experiencias individuales.

La aportación que podemos hacer los neurólogos no es al desarrollo de ese proceso normal de la percepción de la realidad sino a su reverso, a su pérdida en casos de lesiones cerebrales. Los pacientes con ciertas lesiones son una ventana al funcionamiento del cerebro desde la patología, un experimento de la naturaleza, para poder avanzar en el conocimiento de este campo de la percepción de la realidad como también en el de la acción. En ambos casos se demuestra que nuestro cerebro hace adquisiciones o toma decisiones que pueden escapar a nuestra conciencia como la mano «ajena» que se mueve fuera o en contra de la voluntad del paciente. Ejemplos de defectos de percepción, sobre todo visual, bien conocidos, como la inatención o algunas variedades de agnosias visuales, deberán ser en el futuro analizados con las nuevas herramientas de la neurociencia, más allá del puro nivel descriptivo clínico (semiológico)

y su correlación anatómica y fisiológica. Es posible que tales casos sean útiles para avanzar en este campo fascinante que ha tratado tan brillantemente el Prof. Rubia. Muchas gracias por su magnífica conferencia.

Prof.^a Castellano Arroyo

Me uno, muy sinceramente, a las felicitaciones y elogios manifestados por los académicos que ya han intervenido.

Pregunta: Como se armoniza la teoría Estructuralista o el Estructuralismo, con contenidos de la psiquiatría sobre los Trastornos de la percepción, manifestados por la percepción sin objeto (alucinaciones visuales, acústicas, olfativas, gustativas o táctiles) o, incluso las ilusiones.

IMAGEN MOLECULAR EN MODELOS EXPERIMENTALES DE DEMENCIA

MOLECULAR IMAGING IN EXPERIMENTAL MODELS OF DEMENTIA

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL POZO GARCÍA

Académico Correspondiente

Resumen

Las técnicas de neuroimagen funcional en modelos experimentales han contribuido al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades nerviosas. En nuestro laboratorio se han utilizado diferentes modelos animales de enfermedad de Alzheimer: ratones TgAPP 2576 que sobre-expresan la proteína mutada del precursor amiloide humano, ratones Tau VLW que sobre-expresa la proteína Tau mutante humana, y finalmente, ratones transgénicos Tet/GSK3 con aumento de la enzima glucógeno sintasa quinasa 3 β , que interviene en la hiperfosforilación de Tau.

El radiotrazador ¹⁸Fluoro-2-fluoro-2 deoxi-D-glucosa (FDG) ha demostrado ser de utilidad para la evaluación de actividad metabólica en numerosos procesos patológicos. Así, estudios longitudinales PET (Tomografía por emisión de positrones) con este trazador ha permitido la evaluación de los cambios metabólicos precoces que muestran estos modelos experimentales de demencia.

Abstract

Functional neuroimaging techniques in preclinical animal models have contributed to the knowledge of the pathophysiological mechanisms of the nervous diseases. Different transgenic animal models for Alzheimer's disease have been used in our laboratory. TgAPP 2576 mice overexpressing the human amyloid precursor protein, Tau VLW overexpressing human with 4-microtubule-binding repeat-Tau protein isoform and finally, Tet/GSK3 mice with overexpression of glycogen synthetase kinase 3 β enzyme, causing a hiperfosforilation of Tau.

The radiotracer ¹⁸Fluoro-2-fluoro-2 deoxy-D-glucose (FDG) has shown to be useful for evaluating the metabolic activity in numerous pathological conditions. Thus, longitudinal PET (Positron Emission Tomography) assessments with the radiopharmaceutical it has allowed metabolic changes at the early stages of these animal models of dementia.

EL PACIENTE DEMENTE, UN RETO DE LA SOCIEDAD

Uno de los retos a los que se enfrenta la medicina actual es el manejo de los pacientes con demencia. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en los países de nuestro entorno, su incidencia es de 5 casos por 1.000 hab/año en el grupo de edad de 65 a 70 años, va aumentando y a partir de los 80 años su crecimiento es exponencial. Un perfil similar presenta su prevalencia, un 4% en adultos por encima de los 65 años y un crecimiento exponencial a partir de los 80 años. De hecho, el factor de riesgo más importante de la EA es la edad.

En una reunión reciente, celebrada en la Universidad de Columbia, con motivo de los 25 años del Taub Institute, se presentaron datos de estimación del número de pacientes de EA en las próximas décadas, de los 360 M de norteamericanos, 4,7 M padecen la enfermedad en la actualidad, y se estima que en 2050 la padecerán cerca de 14 M. Este aumento en el número de pacientes con EA se debe principalmente a un envejecimiento de la población, un aumento en la esperanza de vida que hace que el grupo de personas con edad por encima de los 85 años se duplique en el año 2050. En nuestro país las estimaciones son similares, 400.000 pacientes sufren la enfermedad en la actualidad y superarán el millón en 2050.

A este escenario epidemiológico habrá que añadir que en la actualidad no existe un diagnóstico precoz ni tampoco un tratamiento eficaz de la EA. Estas estimaciones ponen de manifiesto que las demencias no son solo un problema sanitario, sino que se han convertido en un problema de toda la sociedad. Y así se contempla en el Programa Horizonte 2020 de la UE, en el que se han identificado siete aspectos prioritarios en los que la investigación específica en I+D+i puede reportar beneficios tangibles a la población. El primero de los Retos de la Sociedad es Salud, Cambio demográfico y bienestar aborda los principales problemas de salud pública y, entre ellos, la creciente prevalencia de la EA. Este Programa fomenta la investigación básica y aplicada y el desarrollo de nuevas herramientas como la imagen biológica y las ciencias «ómicas» en el estudio de la EA.

El objetivo de esta conferencia es presentar los resultados de nuestro laboratorio en el estudio de la EA con técnicas de imagen molecular microPET en modelos murinos de la enfermedad.

LAS TÉCNICAS DE IMAGEN MOLECULAR COMO HERRAMIENTA EN LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

De acuerdo con la Sociedad de Medicina Nuclear de EEUU, la imagen molecular es la disciplina que engloba a todas las técnicas de imagen que visualizan, miden y caracterizan los procesos biológicos a nivel celular y molecular, en los seres humanos y otros sistemas vivos sin perturbarlos, unificando la biología molecular con la imagen *in vivo*. Dos aspectos que se debería destacar, en primer lugar que son técnicas de gran sensibilidad, capaces de detectar procesos moleculares en el rango de pico/nanomolar, y en segundo lugar, que las imágenes se adquieren *in vivo*, en el medio natural donde se producen dichos procesos moleculares, y éstas se pueden repetir en diferentes tiempos en el mismo animal. Esta alta sensibilidad de una imagen *in vivo* que se puede repetir en estudios longitudinales dota a esta técnica de características inigualables entre las diferentes modalidades de imagen molecular.

A todo ello, hemos de destacar que existe un número de más de 200 trazadores PET diferentes que dotan a la imagen de una alta especificidad y versatilidad (1).

El diagnóstico definitivo de la EA es anatómo-patológico, mediante la confirmación post-mortem de la presencia de depósitos de sustancia amiloide y ovillos neurofibrilares en el hipocampo y en la corteza entorrinal que se extienden a la corteza asociativa. La imagen microPET ha evolucionado hasta el punto de permitir explorar el proceso progresivo de la enfermedad *in vivo*. Así, se han sintetizado trazadores para las placas A β amiloide extracelular (^{11}C -PIB, ^{18}F -FDDNP, ^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Florbetaben, ^{18}F -Flutemetamol), acúmulos de proteína tau (^{18}F -THK523, ^{18}F -THK5105, ^{18}F -THK5117, ^{18}F -T807, ^{18}F -T808), de neuroinflamación (^{11}C -PK11195) y de alteraciones metabólicas (^{18}F -FDG) que acompañan al proceso neurodegenerativo.

LA FDG COMO BIOMARCADOR DE METABOLISMO CEREBRAL

El peso de nuestro cerebro supone un 2% del peso corporal sin embargo utiliza más del 20% de la glucosa consumida por el organismo. La glucosa es el sustrato energético de las células nerviosas y su metabolismo genera la energía necesaria para el mantenimiento de su potencial de membrana y su actividad sináptica. La glucosa entra en el SNC mediante

difusión facilitada, empleando para ello diferentes tipos de transportadores GLUT. La proteína GLUT3 se encuentra principalmente en las neuronas, la GLUT1 se localiza en los astrocitos y las células endoteliales y la GLUT4 se ha identificado en neuronas hipotalámicas. Una vez en el interior de las células, la glucosa es sustrato de la hexoquinasa, formándose Glucosa-6P. A partir de este punto se inicia su metabolismo principalmente a través de la vía glicolítica acoplada al ciclo de los ácidos tricarbónicos (TCA) y en menor grado a través del ciclo de la pentosa fosfato. En el caso de los astrocitos se han descrito acúmulos de glucógeno.

En la imagen funcional PET, la ^{18}F -FDG compete con los transportadores de la glucosa de la membrana de las neuronas, entra en las células y, posteriormente, es fosforilada por la hexoquinasa a ^{18}F -FDG-6P, la cual queda atrapada en la neurona al no continuar la ruta glicolítica y presentar una desfosforilación muy lenta. La concentración de ^{18}F -FDG intracelular está relacionada con la actividad de la hexoquinasa y la glicolisis de las neuronas. Considerando que la glucosa es el mayor sustrato para el metabolismo cerebral, la medida de ^{18}F -FDG es un índice apropiado para determinar el metabolismo cerebral. Cambios en la actividad glicolítica neuronal están asociados con enfermedades neurodegenerativas, por tanto, la PET con ^{18}F -FDG proporciona imágenes tomográficas cuantitativas de la distribución del metabolismo neuronal y determina en su caso, los cambios metabólicos observados en enfermedades neurológicas como las demencias. De hecho, el hallazgo más característico en el estudio de imagen con PET-FDG en pacientes con EA probable es un hipometabolismo localizado en el neocórtex asociativo parietal posterior, temporal y cíngulo posterior, con una sensibilidad superior al 80%.

EVOLUCIÓN DE LOS EQUIPOS DE IMAGEN PET EN INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA

Uno de los desafíos tecnológicos a los que se enfrentan los fabricantes de equipo de micro-PET ha sido alcanzar una alta sensibilidad y una resolución suficiente para la exploración de animales de experimentación. Si se compara el cerebro humano de casi 1,5 kg con los 8 gr del cerebro de una rata o el poco más de un gramo del cerebro del ratón se puede intuir que éste es un límite metodológico que hay que tener siempre presente a la hora del diseño de los experimentos de imagen con microPET. De hecho, la primera generación de cámaras microPET

no pudieron evaluar los cambios metabólicos *in vivo* en los modelos de ratón transgénico con FDG, cambios que sí aparecían en los estudios autorradiográficos de estos animales.

El Centro de Cartografía Cerebral de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) ha colaborado en el desarrollo de cámaras PET dedicadas a animales pequeños con la empresa Oncovision (Bruker NMI Valencia, España), y desde el primer prototipo instalado en nuestro laboratorio en 2005 hasta la fecha, se han utilizado versiones actualizadas que incorporan equipos de imagen híbridos PET/CT, con una sensibilidad cercana al 10% y una resolución espacial alrededor de 1 mm en el centro del campo de visión (2).

En la actualidad, las cámaras PET dedicadas a animales pequeños permiten evaluar diferentes modelos experimentales de enfermedad y su aplicación en la imagen pre-clínica la convierten en una herramienta de gran valor en la investigación traslacional, ya que facilita la utilización de la misma metodología que facilita la proyección del estudio del laboratorio al paciente. Su empleo en la caracterización de modelos experimentales de enfermedad, en el desarrollo de nuevos fármacos y su inclusión como prueba de referencia en los ensayos clínicos son ejemplos del gran protagonismo que tiene esta técnica en la investigación traslacional de la EA (3).

MODELOS EXPERIMENTALES DE ENFERMEDAD E IMAGEN PET

En una mejor comprensión de la fisiopatología de la EA, la combinación de estudios de imagen microPET con modelos de animales transgénicos (Tg) es uno de los desafíos bio-tecnológicos de los próximos años. En el laboratorio de Cartografía Cerebral del Instituto Pluridisciplinar de la UCM se han ensayado diferentes modelos animales de enfermedad de Alzheimer. En concreto se ha explorado la línea de ratones Tg que sobre-expresan la proteína precursora del amiloide (TgAPP 2576) y ratones Tg que sobre-expresan la proteína Tau humana con triple mutación asociada con la demencia frontotemporal asociada a parkinsonismo en cromosoma 17 (TauVLW).

Adicionalmente, se han estudiado ratones Tg que sobre-expresan la enzima glucógeno sintasa-quinasa 3 β (*Tet/GSK3*), que produce una disminución de beta-catenina y una hiperfosforilación de Tau. El estudio

longitudinal *in vivo* de estos animales mediante imagen con FDG-PET evidencia que existe una disminución de la actividad metabólica a los tres meses de edad y que se mantiene hasta la edad de 19 meses. Este hipometabolismo se correlaciona en el tiempo con la fosforilación de Tau y las alteraciones conductuales de memoria espacial que experimentan estos ratones (4).

En la línea de ratones Tg TauVLW se observa un hipometabolismo en el estudio de imagen FDG-PET a partir de la edad de 11 meses y que va aumentando progresivamente a lo largo de toda la vida de los animales, hasta los 19 meses que son sacrificados. Las áreas de mayor afectación son la corteza, el estriado y el hipocampo cuando se compara con los ratones WT ($p \leq 0.05$) (FIGURA 1), regiones que a estas edades presentan acúmulos de proteína Tau, tal como revela la inmunohistoquímica con anticuerpos para la proteína tau humana mutada (HT7) y signos de gliosis y neurodegeneración (5).

Finalmente, en la línea de ratones TgAPP 2576 también se ha registrado una disminución de la actividad metabólica a partir de 9 meses edad (6). Un resultado a destacar es que el hipometabolismo puede revertirse en estos ratones con la administración de un agonista de los receptores endocannabinoides CB2 (JWH133). El receptor CB2 no está presente en las neuronas en condiciones fisiológicas pero en neuroinflamación se expresa en la microglía. Se ha descrito que en las líneas de ratones Tg que sobreexpresan APP existe un componente neuroinflamatorio y la posible acción de los agonistas del receptor CB2 revirtiendo el hipometabolismo neuronal abre una nueva de investigación en el posible tratamiento de la EA (7).

HACIA LA CLARIFICACIÓN DE LOS MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD Y DE LA EVALUACIÓN DE TRATAMIENTOS PROMETEDORES

El estudio de imagen PET con FDG demuestra una disminución de la actividad metabólica cerebral en los ratones Tg adultos respecto a sus controles silvestres (WT) y confirma que la imagen PET con FDG es un biomarcador metabólico que permite explorar la progresión *in vivo* de modelos animales de la EA.

La PET es una técnica de imagen molecular puente entre la investigación y la clínica. Una misma técnica adecuada para la rápida traslación de los hallazgos en los modelos animales al estudio en pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD; www.micad.nih.gov).
- (2) Balcerzyk M, Kontaxakis G, Delgado M, Garcia L, Correcher C, Gonzalez AJ, Gonzalez A, Rubio JL, Benlloch JMB & Pozo MA. (2009): Initial performance evaluation of a high resolution Albira small animal positron emission tomography scanner with monolithic crystals and depth-of-interaction encoding from a user's perspective. **Meas. Sci. Technol** **20** (10): 1-6.
- (3) Zimmer ER, Parent MJ, Cuello AC, Gauthier S & Rosa-Neto P (2014): MicroPET imaging and transgenic models: a blueprint for Alzheimer's disease clinical research. **Trends in Neurosciences** **37** (1): 629-641.
- (4) de Cristóbal J, García-García L, Delgado M, Pozo MA, Medina M. (2014): A longitudinal FDG-PET study of transgenic mice overexpressing GSK-3 in the brain. **Curr Alzheimer Res.** Feb **11** (2):175-81.
- (5) de Cristóbal J, García-García L, Delgado M, Pérez M, Pozo MA, Medina M. (2014): Longitudinal assessment of a transgenic animal model of tauopathy by FDG-PET imaging. **J Alzheimers Dis.** **40** Suppl 1:S79-89.
- (6) Martín Moreno AM, Brera B, Spuch C, Carro E, García-García L, Delgado M, Pozo MA, Innamorato NG, Cuadrado A & ML de Ceballos (2012): Prolonged oral Cannabinoid Administration prevents Neuroinflammation, lowers beta-amyloid Levels and improves Cognitive Performance in Tg APP 2576 Mice. **Journal of Neuroinflammation** **9** (8): 1-15.
- (7) Köfalvi A, Lemos C, Martín-Moreno AM, Pinheiro BS, García-García L, Pozo MA, Valério-Fernandes Â, Beleza RO, Agostinho P, Rodrigues RJ, Pasquaré SJ, Cunha RA & ML de Ceballos (2016): Stimulation of brain glucose uptake by cannabinoid CB2 receptors and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. **Neuropharmacology** 110:519-529.

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Luís García-García por sus comentarios. Este trabajo ha sido financiado parcialmente por MINECO (CTQ2014-52213-R), CDTI (CE-NIT-20081013) y Comunidad de Madrid (I2M2: P2010/BMD-2349).

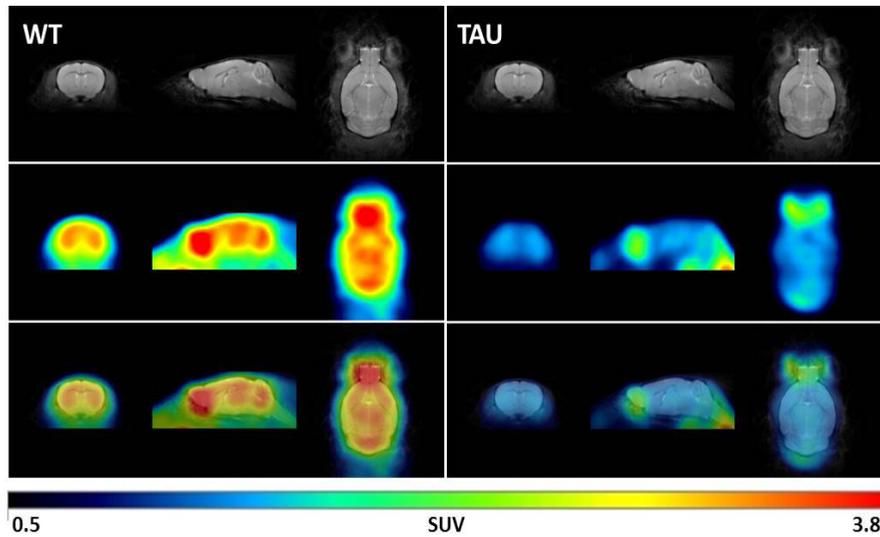


FIGURA 1. Imagen representativa de PET-FDG (vista coronal, sagital and transversal) de ratón silvestre (WT) y ratón Tau VLW (TAU) de 19 meses de edad. En la fila superior se muestra la MRI, en la media, la imagen PET con 18FDG y en la inferior, las imágenes fusionadas MRI/PET. El ratón Tau VLM muestra un marcado hipometabolismo cerebral. La captación de FDG se cuantifica mediante SUV.

XII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 10 DE MAYO DE 2016

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

**UN MUNDO ÚNICO. UNA ÚNICA SALUD.
UNA SOLA SANIDAD**
***ONE WORLD UNIQUE. ONE SINGLE HEALTH.
ONE EXCLUSIVE SANITY***

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

**LOGROS Y RETOS EN EL CONTROL
DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**
***ACHIEVEMENTS AND CHALLENGES
IN HYPERTENSION CONTROL***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ RAMÓN BANEGAS BANEGAS

Académico Correspondiente

**UN MUNDO ÚNICO. UNA ÚNICA SALUD.
UNA SOLA SANIDAD**

***ONE WORLD UNIQUE. ONE SINGLE HEALTH.
ONE EXCLUSIVE SANITY***

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

En el último cuarto del siglo XX (Agosto de 1976) aparece en el Zaire, África, la enfermedad de Ébola, producida por un Filovirus patógeno para el ser humano.

En 1997 aparece en Hong-Kong un brote de influenza o gripe aviar que afectó por primera vez a 18 personas con seis defunciones, lo que se valoró como un 33% de letalidad. Era producida por un orthomyxovirus tipo A, subtipo H5N1.

En los años siguientes debuta el virus Nipah (paramixovirus) en 1998, y comienza en Estados Unidos un brote humano de gran repercusión por el virus del Nilo Occidental (West Nile) flavivirus encefalítico (1999). Otros brotes, todos ellos producidos por virus, son el del Síndrome Respiratorio Agudo y Grave o Severo, SARS (2002), y la influenza o gripe aviar producida por subtipo H5N1, estirpe original declarada en Vietnam y Tailandia (2003) y 75% de letalidad en el hombre. La OMS califica este brote infeccioso de «Patología grave» para el hombre, sin transmisión interhumana.

En el año 2009 aparece un foco de influenza y contagio interhumano en Ciudad de México, que se extiende a los Estados Unidos y Canadá. La estirpe viral es de origen mixto, animal y humano subtipo H1N1. La OMS decreta de inmediato una pandemia.

La inmensa reacción en los Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Europa, Australia insiste en difundir y aplicar el concepto «una Salud» con una trilogía Salud Animal-Salud Humana-Medio Ambiente.

Abstract

In the last quarter of the 20th century (August 1976) appears the Ebola fever in Zaire, Africa, produced by a Filovirus, pathogenic for humans.

In 1997 appears in Hong Kong an outbreak of avian influenza that affected for the first time 18 people with six deaths, which was assessed as a 33% fatality. It was produced by a type A orthomyxovirus, subtype H5N1.

In the following years Nipah virus (paramyxovirus) made its debut in 1998, and in the United States starts an outbreak of West Nile fever, produced by a flavivirus which produces encephalitis in humans (1999).

Other outbreaks, all of them produced by viruses, are the severe and acute respiratory syndrome, SARS (2002), and avian influenza subtype H5N1, a lineage originally declared in Viet Nam and Thailand (2003) and 75% case-fatality in humans. WHO rates this infectious outbreak as «very pathogenic» for humans, without person-to-person transmission, considering the contagion inter-human.

In the year 2009 appears an outbreak of influenza and inter-human contagion in Mexico City, which extends to the United States and Canada. The causative agent is a viral strain of mixed origin, animal and human, subtype H1N1. WHO immediately decrees the pandemic situation.

The affected countries insisted repeatedly in the «one Health» concept, based in the trilogy Animal Health – Human Health-Environmental Health to obtain one unique Medicine for ONE HEALTH.

PREÁMBULO

Nuestro mundo avanza y evoluciona a una velocidad uniformemente acelerada. En la segunda mitad del siglo XX la humanidad ha experimentado un cambio imposible de predecir o de soñar, en cuanto a nivel de vida y comportamiento humano, basado en el perfeccionamiento científico y cultural de forma preferente.

En esta misma tribuna nos decía hace unos cinco años el Profesor D. Eudald Carbonell, investigador en Atapuerca, que el descubrimiento del fuego tardó en extenderse a toda la población humana de la Tierra cientos de miles de años, mientras que el teléfono móvil se difundió en 10 años.

Este Mundo, la Tierra, es el único conocido, a pesar de que la Física Teórica advierta la posibilidad de la existencia de vida dentro del infinito número de eventos.

El reciente descubrimiento de una nueva partícula en la estructura del átomo, el bosón de Higgs, o la confirmación de la existencia de las ondas gravitacionales, ya previstas por Albert Einstein en 1923, hacen pensar en nuevos descubrimientos en el campo de la Física Teórica. Pero el hecho real es que nuestro mundo es el único creador de vida y en rápida evolución y cambio inducido, en parte, por la población humana [1].

LA SALUD HUMANA COMO OBJETIVO

El quebranto o pérdida de la Salud tiene múltiples causas pero, sin duda, la enfermedad infectocontagiosa producida por un agente patógeno de carácter microbiano (protozoo, hongo, bacteria, clamidia, virus, príon) es de las más importantes. Estas enfermedades de origen microbiano pueden difundirse por contacto directo con animales domésticos, silvestres, reservorios o vectores, o bien por contacto interhumano. El hecho de un posible contagio de carácter epidémico o pandémico puede originar estados de temor y prevención hasta un miedo cerval, como sucedió con la epidemia de gripe humana o influenza de 1918, impropriamente bautizada como «gripe española» [9].

A nuestro juicio, en la época moderna el periodo de infección humana más importante y agresivo estaría en el cuarto final del siglo XX, con enfermedades como el binomio *Mycobacterium tuberculosis*-virus del sida, y de origen microbiano como *Helicobacter pylori* (1992), *Escherichia coli* O15H7 (1992) y *Borrelia burgdorferi* (1992).

Sin embargo, los virus con su amplia variación genética superan a otros microorganismos en su papel de agentes patógenos.

Este ideario previo y personal sobre la salud se vio confirmado en las comunicaciones presentadas en esta Real Academia Nacional de Medicina a partir del año 1991 por quien les habla. Las mencionadas materias objeto de las respectivas publicaciones versaron sucesivamente sobre listeriosis, rabia, retrovirus, ciencias médicas, tuberculosis, priones, biomedicina, encefalitis espongiiformes, bioterrorismo, influenza aviar, reservorio en influenza, enfermedad de Crohn, evolución de la influenza aviar (2º), enfermedad de Ébola [12].

La influenza aviar y la enfermedad de Ébola puede decirse que fueron las dos enfermedades «estrella» en periodo cercano al cambio de siglo y milenio. En el caso de la influenza aviar, por que fue calificada por la Organización Mundial de la Salud como de gran patogenicidad, con un 75% de letalidad tras el contagio directo ave-hombre. Y la enfermedad de Ébola, en base a ser considerada por la OMS con una letalidad variable, superior al 50% y contagio interhumano.

La historia de la enfermedad de Ébola está llena de relatos y fantasías extravagantes. La versión más extendida en Kikwit en la epidemia de Zaire en 1995 es que el virus llegó a esta localidad procedente de una mina de Angola, traída por un minero que había ingerido un diamante para no ser descubierto, pero fue detectado por los guardianes y operado. En

su extracción se contagiaron varias personas que difundieron la enfermedad. Al lado de estas fantasías y pasado el siglo, aparece la sensatez y se volvió la vista hacia el consumo de carne de chimpancé y murciélagos frugívoros tan apreciados en la región del Zaire como causa directa del origen de las epidemias [7].

EL ORIGEN Y DIFUSIÓN DEL TÉRMINO UNA SALUD

En la segunda parte del siglo XX y a causa de un cambio radical en la forma de vida y comportamiento humano, aparecen nuevos agentes patógenos o bien otros conocidos anteriormente, como agentes infecciosos de animales que saltan la barrera de especie por medio de una alteración genómica inducida o un una simple mutación. Esto sucedió con el virus de la influenza aviar, exclusivamente patógeno para las aves hasta 1997, en que aparece en un foco de infección humana en Hong Kong, con 18 enfermos y seis fallecidos. Años después, en 2003, reaparece el foco infeccioso en Vietnam y Tailandia con una cepa del mismo subtipo H5N1, aunque no la misma de Hong Kong y una letalidad de 75%.

Algo parecido ha sucedido con los coronavirus, que hasta 2002 eran patógenos para los animales en exclusiva, y en esa fecha originó en el hombre un proceso respiratorio agudo y grave (SARS). Controlado en dos años, otro coronavirus ha vuelto a presentarse en el Oriente Medio. Este coronavirus se conoce por el acrónimo en inglés MERS (Middle East Respiratory Syndrome), en referencia al lugar de la aparición. Se ha detectado este coronavirus en Nueva Delhi y Tailandia. Es de esperar que la OMS llegue a controlar este virus con igual eficacia que lo hizo con el del SARS.

En el último cuarto del siglo XX y principio del XXI aparecen una serie de virus desconocidos o modificados por variación genética y salto de especie hacia la patogenicidad. Una relación seleccionada de este tipo de virus emergentes sería la siguiente:

- Influenza aviar. Hong Kong 1997, ortomixovirus, 18 muertos y tres fallecidos (30% de letalidad). Hasta entonces no se consideraba patógeno para el hombre.
- Virus Nipah. Malasia 1999, paramyxovirus, en animales, cerdo y para el hombre. Muy relacionado con el virus Hendra.

- Virus SARS (Síndrome Respiratorio Agudo y Grave). China 2002, coronavirus. Muy relacionado con el aparecido recientemente en Oriente Medio (MERS-CoV).
- Virus de la viruela de los simios en el hombre. Estados Unidos 2001, 93 infectados.
- Influenza aviar. Asia, Vietnam, Tailandia 2003, ortomixovirus. Letalidad humana del 75%. Calificada por la OMS como de alta patogenicidad humana.
- Influenza humana. San Diego 2009, ortomixovirus, subtipo H1N1. Pasó a la ciudad de México, y de ahí a los Estados Unidos y Canadá [1].

Mención especial merece este último ejemplo. El virus H1N1 contiene genes de cerdos, aves y humanos y se propaga fácilmente entre los humanos. La Organización Mundial de la Salud, OMS, decreta Pandemia en el año 2009. En este momento aparece una fuerte reacción social que comienza por Estados Unidos, Canadá, Inglaterra y otros países de Europa y Australia. Esta reacción va acompañada de publicaciones científicas, periodísticas, televisivas y por radio como BBC, ABC, CBS y CNN, lo que revela un gran respeto y temor frente a un estado de epidemia que terminaría afectando al trinomio hombre-animal-medio ambiente [8].

Declarada la pandemia en 2009 y especialmente en los países americanos, se apreciaban estados de temor, ansiedad, y miedo. En nuestra España se oía comentar, medio broma, medio en serio, «La epidemia comienza con suerte porque los Estados Unidos prepararán la vacuna adecuada en corto espacio de tiempo». Y así fue. Sin embargo, el 10 de junio de 2009 me fue solicitada una entrevista científica. El periodista Hermann Tersch estaba interesado en conocer mi opinión sobre una posible gripe en el otoño e invierno próximo por su carácter pandémico. Le contesté que «convenía esperar a ver lo que ocurriría en aquel momento y meses siguientes en países como México, Argentina, Brasil y Chile», en cuyo hemisferio era invierno, antes de tomar decisiones y valorar la gravedad de la epidemia.

De poco sirvió el consejo, puesto que la comunidad de Madrid compró gran cantidad de vacuna no precisada en el invierno 2009-2010. El video televisivo se conserva en la enciclopedia libre Wikipedia y en el Historial Académico y científico del Profesor Guillermo Suárez.

En esta misma Academia Nacional de Medicina y en este mismo estrado, el día 29 de marzo de 2011 presenté una comunicación titulada

«Impacto social del contagio infeccioso de carácter epidémico. Reflexión en la gestión sanitaria del Área de la Salud».

La defensa y elogio del término «una Salud» adoptado y difundido por América del Norte, ha contado con un apoyo mundial mediante todo tipo de colaboración, especialmente en congresos, reuniones, conferencias, mesas redondas de carácter científico, etcétera [11].

En el primer congreso celebrado en Australia (Sídney) en 2011 sobre este tema se establece que «una Salud» se basa en el reconocimiento de que la salud humana y animal están íntimamente unidas, y para lograr bienestar corporal y sanitario es necesario «una colaboración y cooperación efectiva entre profesiones sanitarias próximas en los diferentes niveles sanitarios».

Algunas Facultades y Escuelas de Veterinaria del norte de Europa (Utrecht, Holanda; Uppsala, Suecia; Glasgow, Escocia; Edimburgo, Escocia; y Bristol, Inglaterra) razonan la mayor responsabilidad de la Clase Veterinaria para actuar en la prevención y control de las enfermedades animales transmisibles al hombre, que son las más, y cada día en mayor número, ya que es más frecuente la adaptación de patógenos al hombre o el «salto de especie», cosa que no sucede a la inversa, hombre-animal. El único caso claro y confirmado de la transición del hombre al animal es la tuberculosis al ganado vacuno y artiodáctilos de la fauna silvestre [7].

El hecho de que un ortomixovirus depende de que el subtipo HN sea capaz o no de un contagio interhumano limite que no alcanzó la cepa patógena H5N1, quedándose en animal-hombre con alta letalidad (75%) por lo que la OMS lo calificó de epidemia de patología grave. En el caso de subtipo H1N1 existía el contagio interhumano y fue calificado en el año 2009 como pandemia.

Personalmente, no valoro tanto las presiones interprofesionales como el que maneja un proceso infeccioso en base al conocimiento y experiencia en la enfermedad, cualquiera que sea el Título Académico. Esta es la línea a seguir para el concepto de «una salud» y «una única salud».

Por otra parte, este concepto ya es reconocido a lo largo de la Historia, como Hipócrates en su libro en griego «Aire, agua y terreno» (400 a.C.), cuyos factores influyen en la salud y la vida. Giovanni Lancisi, médico de ambos Reinos, Humano y Animal, conocido por un profundo estudio de la Peste Bovina de acción devastadora en el ganado vacuno y hoy erradicada en nuestro globalizado mundo. Lancisi establecía ya en el siglo XVII el siguiente teorema: «Animales, humanos y medio ambiente influyen en la salud humana y animal», a las que consideraba relacionadas.

En Alemania a finales del siglo XIX, Rudolf Virchow, eminencia médica en la época de Koch, manifestó «la Medicina no debe separar líneas, no debería hacerlo». Naturalmente que estas ideas tienen su mérito, pero en ningún caso deberían separar, sino unir, las líneas a las que Rudolf Virchow se refería. Así pues, adelante con una salud, una única salud.

En resumen, es necesaria una estrecha colaboración y cooperación en el mundo sanitario [7].

UN MUNDO ÚNICO Y SU SOSTENIBILIDAD FUTURA

Hasta el momento actual, ni la NASA, ni la Agencia Espacial Europea, con sus continuas investigaciones en planetas, astros, asteroides y cometas (envío de misión Rosetta), ni la Física Teórica, con el descubrimiento de una nueva partícula atómica (bosón de Higgs), así como la comprobación de la existencia de las ondas gravitacionales imaginadas por Albert Einstein en 1923, han probado la existencia de vida en el espacio [1].

Por tanto, la Tierra sigue siendo este Mundo Único y con vida, en tanto no aparezca en el espacio explorable una indicación de vida. En el planeta Tierra existen las siguientes amenazas de futuro para el hombre y demás seres vivos [1]:

- Incremento de la población.
- Fuentes energéticas.
- Proliferación nuclear.
- Retos hegemónicos.
- Nacionalismos emergentes.
- Terrorismo internacional.
- Radicalismos religiosos.
- Orden político multipolar.

Teniendo en cuenta todas estas amenazas se convoca en 2015 en Davos (Suiza) un foro sobre el Riesgo Global, volviendo a insistir en el carácter integrador del triángulo hombre-animal-medio ambiente, velando por la seguridad alimentaria, industria farmacéutica y alimentaria, debidamente controladas por la ONU, a través del trío OMS, FAO y OIE.

Ante la rápida y amenazante evolución mundial de «un mundo», la Organización de Naciones Unidas (ONU), a través de la Asamblea

Mundial de la Salud en su reunión Anual, y de la OMS, han alertado y concienciado a la opinión pública mundial sobre las relaciones multidimensionales entre la fauna salvaje, animales domésticos, producción pecuaria, industrial y salud pública a nivel global. Naturalmente esta información general y garantizada coloca en un primer plano el trinomio ecosistema-salud animal-salud humana, con una clara interconexión de carácter preventivo.

No deja de sorprender que la Organización de las Naciones Unidas (ONU) haya situado en un primer plano la vigilancia y control preventivo de las infecciones de carácter epidémico y pandémico, cuando tantos son los problemas a evitar o prevenir y cuando la sostenibilidad humana no está garantizada a mediados de siglo, con nueve billones de personas al ritmo de crecimiento actual [7].

El temor a graves enfermedades de nueva aparición en el cambio de siglo y milenio, como la enfermedad de Ébola, grave epidemia de gripe aviar y pandémica de gripe humana, han logrado este milagro.

Los siguientes centros de la ONU esperan nuestras noticias, opiniones y estudios para obrar en consecuencia: ONU (Nueva York), OMS (Ginebra), OIE (1924, París), FAO (Roma), UNICEF (París), Sistema de Coordinación para la Influenza (UNSIC). Todo ello para asegurar los conceptos «un mundo», «una salud» y la comparación «ecosistemas-animales-humanos». Todo ello basado en una experiencia con las amenazas a nivel mundial de las enfermedades de Ébola, influenza aviar e influenza humana, todavía cercanas en el tiempo [6].

UNA SOLA SANIDAD

En España, el 4 de octubre de 2011 se publica la ley General de Salud Pública (BOE 5 de octubre de 2011).

Eran momentos de gran tensión sanitaria en torno a posibles epidemias o pandemias virales originadas por ortomixovirus en los Estados Unidos, Canadá, Inglaterra y Australia.

La única novedad del título de este estudio es una sola Sanidad, eliminando la duplicación «sanidad humana» y «sanidad veterinaria». La Sanidad debe ser única y en cada caso debe actuar quien esté más capacitado para resolver el problema. Lo que debe hacer un profesional médico, farmacéutico, veterinario o un auxiliar está muy claro y sería lamentable que ante una amenaza sanitaria, precipitadamente se olvide

a quien dispone de mejor formación y medios para abordar y resolver ese problema. Podríamos citar ejemplos fallidos. Hay una Organización Mundial de la Salud y basta. La Historia nos dice que, a consecuencia de los estragos económicos con gran repercusión social que originaba la peste bovina en España, Europa y África, se creó la Escuela Superior de Veterinaria en Lyon (Francia) en 1762, y que en 1924 se crea una Oficina Internacional de Epizootias con sede en París. Cuando se crea la OMS en 1948 no se menciona una OMSA (Organización Mundial de Salud Animal) si no OMS (OIE) en recuerdo a la Oficina Internacional de Epizootias. ¿No bastaría con una única OMS? [4].

Esta bipolaridad «Salud humana» y «Salud animal» ha sido sin duda el origen de errores con motivo de diagnóstico de tres casos de enfermedad de Ébola en Madrid [5].

Los dos laboratorios de mayor nivel de protección para trabajar con los virus más peligrosos de enfermedad de Ébola y arbovirus de la enfermedad de Lassa se hallaban en Madrid desde finales de los años 80 del pasado siglo XX, dirigidos por profesores de la Facultad de Veterinaria de Madrid, y en principio fueron ignorados. De esto doy fe.

De aquí esta propuesta de una sola Sanidad. No olvidemos que a finales del siglo XIX, Roberto Koch, a petición de los gobiernos alemán e inglés, permaneció por los dos últimos años del siglo en África del Sur, tratando de controlar la peste bovina, hoy definitivamente erradicada.

BREVE RESEÑA DE LA ACTUALIDAD INFECCIOSA

Históricamente, los coronavirus tenían su campo de acción en el Mundo Animal. Pero en el año 2002 aparece como causa de infección humana en Asia, el Síndrome Respiratorio Agudo y Grave o Severo (SARS) en el hombre. Afortunadamente, la epidemia fue controlada en dos años por la OMS, ya dirigida por Margaret Chan.

Otro coronavirus de origen animal aparece en el año 2012 en los Emiratos Árabes Unidos. El nombre de virus MERS se debe al acrónimo en inglés Middle East Respiratory Syndrome. Aproximadamente el 36% de los casos de MERS notificados han desembocado en la muerte del paciente. Si bien la mayoría de los casos humanos de MERS se han atribuido a infecciones de una persona a otra, es probable que los camellos sean un importante reservorio para el este coronavirus y una fuente animal de infección en los seres humanos. Sin embargo, se desconoce la función

específica de los camellos en la transmisión del virus, y también la ruta o rutas exactas de transmisión. Este virus se ha extendido hacia Asia y hasta la fecha se han notificado alrededor de 1700 casos en todo el mundo.

La segunda amenaza se debe a un Flavivirus conocido desde el año 1947 con el nombre de virus Zika. El virus se transmite por mosquitos del género *Aedes*, principalmente *A. aegypti*. El virus presenta afinidad por los órganos más protegidos por el organismo humano: la placenta, el cerebro y los ojos. Se le atribuye con ciertas dudas su participación en las microcefalias y en el síndrome de Guillain-Barré. Esta enfermedad y su contenido fue expuesta y discutida en esta misma Aula de la Real Academia Nacional de Medicina el día 3 de marzo de 2016, dedicadas a las Nuevas Patologías Emergentes y coordinada por la académica Doña Carmen Maroto Vela.

LA UNIVERSIDAD ESPAÑOLA EN UNA ÚNICA SALUD

Ante el frecuente desacuerdo profesional y los peligros que acechan en estos momentos al género humano, nos complace poner como ejemplo el comportamiento de una universidad joven y activa, que estimula la investigación y la formación en Salud.

Se trata de la joven Universidad de Extremadura, con su rector Profesor Segundo Píriz Durán, en este momento Presidente de la Conferencia de Rectores de las universidades españolas.

En 1995 se construyó en Cáceres un centro de investigación y formación profesional de Cirugía de «Mínima Invasión». Su fin era la investigación y la formación en Salud. La cantidad de alumnos en formación fue, desde el comienzo, un gran éxito, de tal manera que a los cinco años, en el 2000, hubo que construir otro centro de 26.200 m², inaugurado en el año 2007 y bautizado con el nombre de su principal creador, don Jesús Usón Gargallo, Catedrático de Cirugía en Cáceres. Han pasado para su formación en Cirugía Veterinaria de «Mínima Invasión» unos 17.000 alumnos de varias profesiones: médicos, veterinarios, farmacéuticos, ingenieros, colaboradores sanitarios, etcétera.

Para un microbiólogo como el que les habla y en su propia experiencia, este tipo de intervención elimina el contagio infeccioso y reduce el tiempo de recuperación a cero. Pero el ejemplo más importante y grato es la colaboración íntima entre las profesiones sanitarias médicas, veterinarias, y farmacéuticas. Tengo el honor de decir que tanto D. Segundo

Píriz, Rector de Rectores, Microbiólogo, y Jesús Usón, Cirujano Ilustre, fueron alumnos míos muy queridos y a pesar del tiempo transcurrido, nunca hemos dejado de mantener relación a favor de una única salud y una sola sanidad.

En el Congreso Mundial de «Una Salud» en Australia en el año 2011, se estableció como primera premisa la necesidad de colaboración, cooperación y coordinación sanitarias para lograr «una única salud». En España, Cáceres, desde 1995 con la finalidad de proteger a la Salud y a la investigación sanitaria, fruto de una estrecha e íntima colaboración entre Veterinaria, Medicina, Farmacia y Profesiones afines.

Hoy en día es el mayor Centro Europeo de Mínima Invasión» y probablemente del Mundo.

Un gran ejemplo a seguir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anónimo (2009) OIE Bulletin. One World. One Health. FAO/OIE/OMS Bull n° 2, 2-3.
2. Anjaria, J. (1996) Ethnoveterinary and Pharmacology in India. Past, present and future. In **IT Studies in Indigenous Knowledge and Development**. C.M.McCorkle, E. Mathias and T.W. Schillhorn van Veen (eds.) Practical Action Publication, London. Pp. 137-147.
3. Batelli, G., and Mantovani, A. (2011) The veterinary profession and one medicine in Italy. *Vet. Ital.* 47(4): 389-395.
4. European Union (2007) EU Animal Health Strategy: The Concept of «One Health» and the role of Research (2007-2013). Prevention is better than cure (www.onehealth/eu/ec/en).
5. Lafferty, K.D. (2009) The ecology of the climate and infectious disease. *Ecology* 90:888-1000.
6. Mersha, C., Tewodros, F. (2012) One Health-One Medicine, One World: co-joint of animal and human medicine with perspectives, a review. *Vet. World* 5(4): 238-243.
7. Rockefeller Foundation (2011) Portfolio of One Health activities and case studies. Bellagio, 2011. Rock. Found. And global Initiative for Food Systems Leaderships. University of Minnesota.
8. Rodríguez Ferri, E.F. (2015) Una Salud. La colaboración es necesaria. *Anales de la Real Academia de Doctores de España*. Volumen 17(1): 205-224. Discurso de Inauguración Curso Académico 2015-2016.
9. Suárez Fernández, G. (2005) Historia Natural de la Influenza Aviar. Análisis sanitario actual y prospectivo. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*. T. CXXII: 215-226.
10. Suárez Fernández, G. (2006) El reservorio primordial en el ciclo de infección y contagio infeccioso. El modelo de la Influenza Aviar. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*. T. CXXIII: 631-645.

11. Suárez Fernández, G. (2009) Actualización epidemiológica de la influenza aviar. Análisis del riesgo sanitario. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. T. CXXXVI: 266-294.
12. Suárez Fernández, G. (2011) El impacto social del contagio infeccioso de carácter epidémico o pandémico. Gestión sanitaria en el Área de la Salud. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. T. CXXXVIII: 246-260.

**LOGROS Y RETOS EN EL CONTROL
DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

***ACHIEVEMENTS AND CHALLENGES
IN HYPERTENSION CONTROL***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ RAMÓN BANEGAS BANEGAS

Académico Correspondiente

Resumen

En esta comunicación se abordarán los siguientes puntos: (i) El control de la hipertensión arterial (una de las primeras causa de muerte y discapacidad en el mundo) ha mejorado apreciablemente en la última década, pero el margen de mejora sigue siendo enorme. (ii) El reto tecnológico consiste en medir mejor la presión arterial con técnicas modernas más exactas (e.g., monitorización ambulatoria de 24 h), y en incorporar nuevos marcadores tensionales de envejecimiento arterial. (iii) El reto clínico gravita en reducir la inercia terapéutica del médico, e implicar al paciente en su propio control. (iv) El reto de salud pública consiste en reducir la carga hipertensiva derivada de la obesidad y la evolución de la pre-hipertensión a la propia hipertensión.

Abstract

This presentation will discuss the following challenges: (i) hypertension control (one of the main causes of death and disability worldwide) has increased notably in the last decade, but there remains a large room for improvement; (ii) the technologic challenge is to measure blood pressure with more accurate modern techniques (e.g., 24h ambulatory monitoring), and introducing new pressure and pulse waveform markers to measure arterial aging; (iii) the clinical challenge is to reduce physicians' treatment inertia, and involving the patients in their own control; and (iv) the public health challenge is to reduce the obesity-based hypertension burden and the pre-hypertension evolution to hypertension.

EL PROBLEMA DE LA HIPERTENSIÓN Y SU CONTROL

Los principales determinantes de los problemas de salud en el mundo cambiante en que vivimos son: el envejecimiento demográfico, la rápida urbanización, y la globalización de estilos de vidas no saludables. Uno de los ejemplos más llamativos de este cambio es que las enfermedades crónicas (cardiovasculares, cáncer, diabetes, enfermedad renal crónica...) han reemplazado a las infecciosas como causa principal de mortalidad en el mundo.¹

Uno de los factores clave para las enfermedades cardiovasculares es la presión arterial (PA) elevada ($>120/80$ mmHg, cifras a partir de las cuales se incrementa apreciablemente el riesgo cardiovascular), que constituye la primera causa de mortalidad y discapacidad en el mundo.² Afecta a mil millones de personas en el mundo, matando a 9 millones al año. En España, aproximadamente el 33% de personas adultas tienen hipertensión arterial (HTA o PA $\geq 140/90$ mmHg), de los que el 40% lo desconoce, y solo la mitad de los hipertensos diagnosticados y tratados están adecuadamente controlados (PA sistólica <140 mmHg y diastólica <90 mmHg).³ Esto supone que hay aproximadamente unos 12 millones de hipertensos en España, de los que 9 millones no están adecuadamente controlados, lo que se traduce en unas 35.000 muertes anuales atribuibles a la HTA en personas mayores de 50 años (unas 100 muertes al día).⁴

A pesar del progreso ocurrido en el grado de control de la HTA en la población, por ejemplo la española en la última década,⁵ éste sigue siendo relativamente escaso, y por ello planteamos una serie de desafíos o potenciales líneas de avance en el control.

RETOS TECNOLÓGICOS

Un reto tecnológico importante es la medición más exacta de la presión arterial con técnicas modernas. Llevamos 100 años midiendo la PA de la misma manera. Los errores de medición, sesgos del observador, el pequeño número de lecturas que se realizan habitualmente, los efectos de actividades recientes, la variabilidad de la PA (hay pocos biomarcadores como la PA con tanta variabilidad dependiendo de las condiciones de medición, las situaciones de la vida diaria a lo largo del día, la noche, las semanas, meses y años), los gastos e inconveniencias de la medición, y los efectos de bata blanca y enmascarados, llevan a la conclusión de que

un diagnóstico de HTA basado exclusivamente en las lecturas del clínico no es ya aceptable.^{6,7}

En particular, el efecto de bata blanca, o incremento transitorio de la PA al ser medida en la consulta por el médico u otro observador, es atribuido frecuentemente a la reacción de alerta,⁸ que puede llegar a ser de 70 mmHg o más en la presión sistólica. La hipertensión de bata blanca (PA en la consulta elevada pero normal en el hogar o al realizar monitorización ambulatoria diurna o de 24h de la PA, conocida como MAPA) es un fenómeno aparentemente inocente, al menos en ausencia de diabetes, daño orgánico o enfermedad vascular asociada.^{9,10} Es, además, importante detectarla para evitar el sobre-diagnóstico o la clasificación incorrecta de la HTA como más severa de lo que es realmente, que llevaría a sobre-tratamiento —o a tratamiento adicional innecesario; implicación de gran importancia clínica y socio-sanitaria ya que la prevalencia de este fenotipo es del 20-50% en diversas poblaciones.¹⁰⁻¹² En nuestros estudios, la mitad de los hipertensos mayores aparentemente no controlados bajo mediciones convencionales de la PA en su hogar, sí lo estaban cuando se les realiza una MAPA.^{11,12}

Por otra parte, la hipertensión enmascarada (presión normal en la consulta pero elevada fuera de ella) es un fenotipo también frecuente (20-40% en diversas poblaciones) y de significado pronóstico similar al de la hipertensión sostenida (cifras elevadas en y fuera de la consulta).^{13,14} La hipertensión enmascarada, lo mismo que la de bata blanca, es un fenómeno doblemente silencioso, pues como toda HTA suele ser asintomática y además no es detectable por métodos convencionales de medición. Pero a diferencia de la HTA de bata blanca, la enmascarada, si no es detectada (y controlada) conlleva un importante riesgo cardiovascular, ya que no estaría tratada o estaría infra-tratada. En hipertensos tratados y aparentemente controlados, la hipertensión enmascarada constituye un fenotipo de inercia asistencial terapéutica, que hemos denominamos MUCH (*masked uncontrolled hypertension*),¹⁴ pues en esta situación el médico se encuentra con un hipertenso con PA aceptables en su consulta y no modifica un tratamiento que tras una MAPA se mostraría insuficiente. Algunos autores extraen consecuencias médicos-legales de la ausencia de utilización de MAPA (e.g., por falta de disponibilidad o de formación) para diagnosticar la auténtica HTA, dada las posibles consecuencias nefastas de ignorar un incremento nocturno, o diurno, de la PA no detectable en la clínica.¹⁵ Un ejemplo sería el de un paciente hipertenso que sufre un ictus, cuyo tratamiento estaba basado en la PA clínica

y en quien se demostró posteriormente con una MAPA que su elevación de la PA era más severa que la aparente de la PA clínica (hipertensión enmascarada) y que además tenía elevación de la PA nocturna (de mayor significado pronóstico que la diurna), la cual, por supuesto, no puede ser detectada sin realizar una MAPA. ¿No supone este paciente un caso razonable, médico y legal? Por analogía de posible agravio comparativo, ¿se permitiría no hacer una nueva prueba de diagnóstico de cáncer como se ignora habitualmente realizar una MAPA? Aunque no parece haber habido, de momento, consecuencias médico-legales por el fallo de proporcionar una técnica que se recomienda decidida y crecientemente por sociedades científicas,^{6,7,16,17} es un tema como mínimo abierto al debate y a sugerencia de alguna acción.

El reto consiste, pues, en facilitar la disponibilidad de MAPA (o aparatos de auto-medición de la PA), propugnando la confirmación del diagnóstico de la HTA basado preferentemente en MAPA (salvo en casos de HTA severa con daño orgánico evidente que requiera tratamiento inmediato).^{6,7,16,17} Esta apuesta podría constituir, además, un elemento facilitador de la sostenibilidad del sistema de salud, porque la MAPA es más efectiva que la medida convencional y la automedida, es notablemente costo-efectiva,¹⁸ y probablemente ahorraría costes en la mayoría de sistemas sanitarios al reducir el tratamiento innecesario y evitar complicaciones.

OTRO RETO TECNOLÓGICO: NUEVA FRONTERA DE MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El riesgo y discapacidad asociados a la hipertensión no dependen solo, como es sabido, de la PA, sino también de las condiciones clínicas acompañantes (otros factores de riesgo, daño subclínico, enfermedad vascular).¹⁰ Por otra parte, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (HTA, hiperglicemia, colesterol elevado, etc) fluctúan a lo largo del tiempo, ofreciendo solo una foto en el momento de su medición.¹⁹ En contraste, la medición del envejecimiento vascular integra los efectos duraderos de todos los factores de riesgo, permitiendo caracterizar la historia completa del daño de la pared arterial y colocar a los pacientes en un grupo más real de su riesgo.²⁰ La presión arterial central (indicador de la PA aórtica, que es menor que la PA braquial por el fenómeno de amplificación de la onda del pulso al alejarse del corazón) y la velocidad de la onda del pulso (indicador de la rigidez arterial al avanzar la edad) son

importantes marcadores del grado de envejecimiento arterial y tienen valor predictivo del riesgo cardiovascular más allá de la PA periférica o braquial; además, sus efectos parecen independientes, y pueden medirse con sistemas no invasivos y validados.¹⁹ El reto es incorporarlos a la práctica clínica y evaluar su utilidad y coste-efectividad.

RETOS CLÍNICO Y DE SALUD PÚBLICA

Un desafío clínico importante gravita en reducir la inercia terapéutica de los médicos que no modifican el tratamiento a pesar de la falta de control persistente de la PA, e implicar al paciente en su propio control.

El incremento en el número de fármacos antihipertensivos, especialmente en forma de terapia combinada con medicamentos con mecanismos de acción complementarios y con pastilla única, ha sido un elemento clave en la mejora del control de la HTA, en el seno de programas estructurados como el del *Kaiser Permanente Northern California*.²¹ Este programa ha logrado aumentar el grado de control de la PA de un 40% a casi un 90% en la última década. En España la politerapia se asoció también a un incremento, aunque más modesto, del control de la HTA en la última década.⁵

Además, a nivel individual existe un gran margen de mejora en la adherencia de los hipertensos a los consejos dietéticos y de actividad física, cuyo cumplimiento está por debajo del 60% en España.³

Pero si la hipertensión es prevenible, ¿por qué sigue siendo tan frecuente? La respuesta está en la epidemia actual de exceso de peso, sedentarismo y alimentación no sana.¹ El reto de salud pública consiste en reducir la carga hipertensiva derivada de la obesidad y la frecuente evolución de la pre-hipertensión (PA 120-139/80-89 mmHg) a HTA, condicionada en cierta medida por la propia obesidad. Un primer paso para prevenir HTA en la población sería el compromiso y agenda nacionales e internacionales, incluyendo a las organizaciones clínicas, sobre cambios en las políticas públicas de salud. Ello demanda la colaboración de múltiples actores, incluyendo gobiernos, sociedad civil, y la industria alimentaria y de bebidas. Además, la sostenibilidad del sistema de salud ante una tecnología más sofisticada y cara, pasa por la potenciación de la prevención primaria, en el seno de programas integrados sobre enfermedades crónicas no comunicables implementados a través de una aproximación de atención primaria como vía asumible y sostenible.

CONCLUSIONES

Mientras que el entusiasmo por las técnicas agresivas para tratar la hipertensión (e.g., denervación renal), o incluso la medicina de precisión, es grande, es probable que, con mucho, el máximo beneficio para la mayoría de los pacientes venga de una mejor detección y más exacta de la presión arterial (con MAPA y medición en el hogar), y el desarrollo de estrategias que mejoren la implantación y adherencia a las pautas medicamentosas y cambios en estilos de vida. El último desafío reside no en preguntar si es posible mejorar el control de la HTA (como otros problemas de salud crónicos), sino en si tenemos la visión, la pasión, el liderazgo, y la decisión de dedicar los recursos necesarios. Dada la carga de salud y económica de la HTA (y los problemas crónicos relacionados), creemos que merece la pena el esfuerzo de recursos y compromiso para este común empeño.

REFERENCIAS

- 1.- World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva, WHO, 2013. Document number: WHO/DCO/WHD/2013.2.
- 2.- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–60.
- 3.- Banegas JR, Graciani A, de la Cruz JJ, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012;60:898-905.
- 4.- Graciani A, Zuluaga MC, Banegas JR, et al. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc)* 2008;131:125-129.
- 5.- Banegas JR, Navarro-Vidal B, Ruilope LM, et al. Trends in hypertension control among the older population of Spain from 2000-2001 to 2008-2010: the role of frequency and intensity of drug treatment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:67-76.
- 6.- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. Clinical guideline 127; 2011. <http://guidance.nice.org.uk/cg127>. Accessed February 2015.
- 7.- Piper MA, Evans CV, Burda BU, et al. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:192-204.

- 8.- Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2(8352):695-698.
- 9.- Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, et al. White-coat hypertension. New insights from recent studies. *Hypertension* 2013;62:982-987.
- 10.- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
- 11.- Banegas JR, Cruz JJ, Graciani A, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on reclassification of blood pressure prevalence and control. *J Clin Hypertens* 2015;17:453-461.
- 12.-Gijón T, Graciani A, López E, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on control of untreated, undertreated, and resistant hypertension in older people in Spain. *JAMDA* 2015;16:688-673.
- 13.- Gorostidi M, Banegas JR, Sierra A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in daily clinical practice. The Spanish ABPM Registry experience. *Eur J Clin Invest* 2016;46:92-98.
- 14.- Banegas JR, Ruilope LM, Sierra A, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J* 2014;35:3304-3312.
- 15.- O'Brien E, Dolan E, Atkins N. Failure to provide ABPM to all hypertensive patients amounts to medical ineptitude. *J Clin Hypertens* 2015;17:462-465.
- 16.-Maiques A, Brotons C, Villar F, Marín E, Banegas JR, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria* 2014 Jun;46 Suppl 4:3-15.
- 17.- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359-66.
- 18.- Lovibond K, Jowett S, Barton P, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet* 2011;378:1219-1230.
- 19.- Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 6th edition. Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2011.
- 20.- Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension* 2009;54:3-10
- 21.- Jaffe MG, Lee GA, Young JD, et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* 2013;310:699-705.

AGRADECIMIENTOS

A los investigadores del Grupo de Epidemiología Cardiovascular y Nutricional de la Universidad Autónoma de Madrid y CIBERESP. Trabajo financiado por el proyecto FIS PI13/02321 (Instituto de Salud Carlos III y FEDER/FSE).

XIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 17 DE MAYO DE 2016

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

**CIRUGÍA RENAL 'EX VIVO' POR INDICACIONES
VASCULARES**

***EXTRACORPOREAL RENAL SURGERY
FOR VASCULAR INDICATIONS***

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

Académico de Número

Resumen

En función de los conocimientos adquiridos en la práctica de los trasplantes de órganos (1) y en particular en el desarrollo de eficaces métodos de hipotermia (2) para la conservación del riñón aislado y la introducción de la microcirugía en Urología, (3) alcanzamos en 1973 una nueva cirugía que hizo posible la extracción de un órgano enfermo, su traslado y reparación en un banco de trabajo y posteriormente devuelto al paciente: es la cirugía renal extracorpórea o cirugía «ex vivo». (4), (5).

Abstract

Based on the knowledge gained in the practice of organ transplants (1) and in particular in the development of effective hypothermia methods (2) for the preservation of the isolated kidney as well as the introduction of microsurgery in urology, we came up with (3) a new surgery in 1973 that made the removal of a diseased organ possible. This also included the transfer to and repair on a workbench and its return to the patient. It is called Extracorporeal renal surgery or «Ex vivo» surgery. (4), (5).

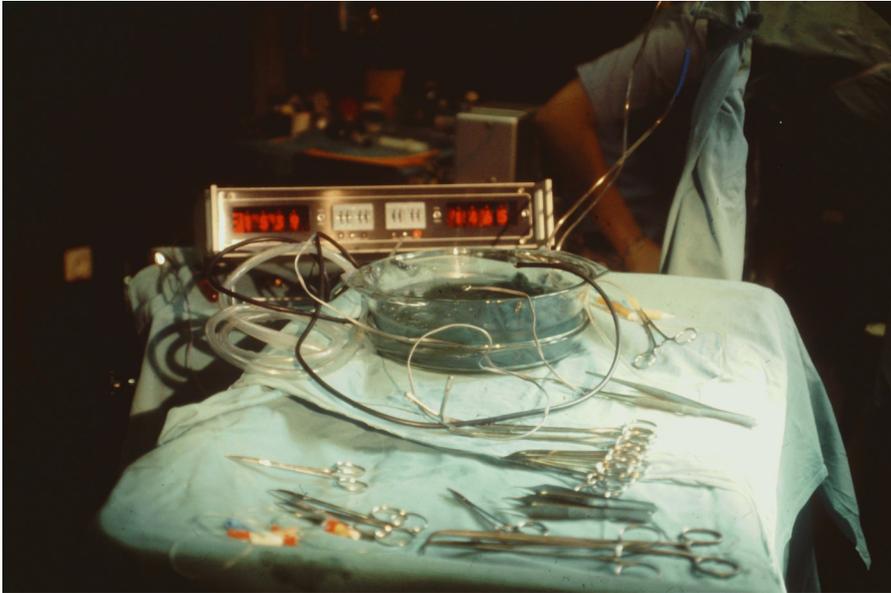


Fig. 1. Banco de trabajo para la operación renal extracorpórea.

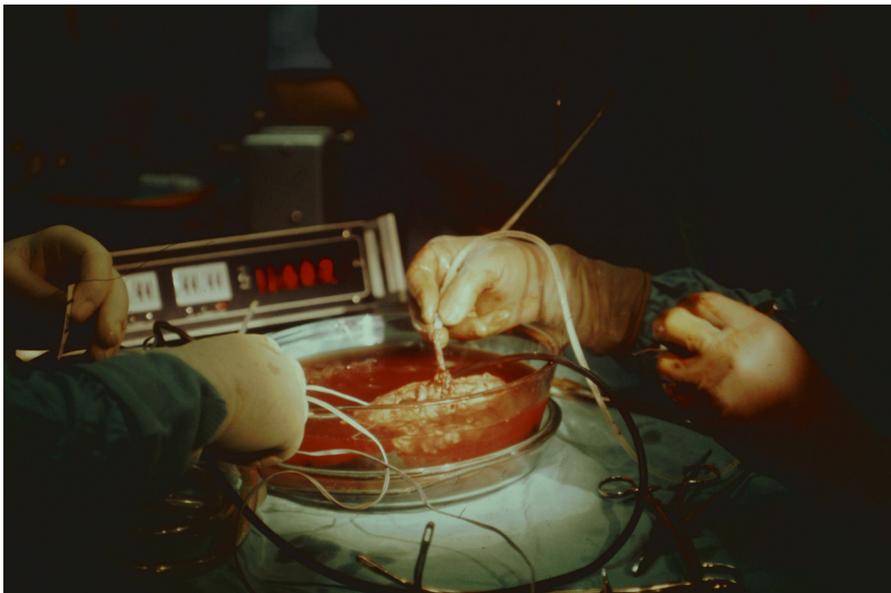


Fig. 2. Perfusión intra-arterial del riñón con líquido de Collins, dentro del recipiente que contiene la solución a 4°C. El riñón se opera en inmersión para mantener su hipotermia. Un teletermómetro con dispositivo de alarma, permite el control constante de la temperatura del líquido ambiente y del riñón.

Esta técnica se justifica en los casos muy difíciles en los que la cirugía convencional conservadora es imposible, inoperante o peligrosa y cuyo objetivo es encontrar una nueva solución táctica para resolver situaciones extremas, en las que la única alternativa era la nefrectomía.

Esta cirugía tiene sus fundamentos en la experiencia en los diversos trasplantes de riñón como en el auto, iso y el alotrasplante que nos proporcionaron las bases de esta cirugía demostrando que:

1) El riñón trasplantado es perfectamente funcionante en estado de desnervación completa,

2) Que el drenaje linfático se restaure a través de conexiones linfático-veno-sas o por regeneración de sus vasos o no se restaure no parece imprescindible para el correcto funcionamiento del riñón.

En la década de los años sesenta del pasado siglo se lograron dos progresos importantes: el desarrollo de eficaces métodos de hipotermia para la conservación del riñón aislado « in situ » o « ex vivo »; durante horas, con lo que el cirujano dispuso de un tiempo prácticamente ilimitado para reparar el órgano asegurando la preservación de la función renal, con recuperación inmediata de la diuresis y el autotrasplante renal, que consiste en la transferencia del riñón de su fosa lumbar a otra región del enfermo.

De aquellos trasplantes de riñón se derivaron efectos colaterales beneficiosos y que repercutieron en otras áreas de la cirugía urológica y de la cirugía conservadora de la hipertensión arterial vasculo-renal que propiciaron el desarrollo de una nueva estrategia quirúrgica en el tratamiento de complejas anomalías y patologías del riñón, la de sus vasos, y de su vía excretora, así como en determinadas anomalías gonadales en el niño.

Indicaciones urológicas. Son las más frecuentes. En el riñón reiteradamente intervenido con estenosis de la pelvis, o de la unión pieloureteral, especialmente cuando las estenosis son intrasinusales, (Figs. 7 y 8 Ob.I) en las que por definición se consideran impracticables cualquier tipo de operación conservadora. El riñón por su situación retroperitoneal se halla adherido a los planos profundos y forma un bloque escleroso. En estos casos, el tiempo parietal, es frecuentemente más difícil que el tiempo visceral de la operación. En las hidronefrosis de etiología diversa, reiteradamente intervenidas Figs. 9 y 10 (Ob.II), en lo que la cirugía convencional no ofrece otra opción que la nefrectomía. Un ejemplo son las anomalías renales complicadas como el riñón en herradura donde hemos demostrado (6) que es posible rectificar esta anomalía dando al riñón una nueva orientación anatómica y nuevo drenaje urinario.



Fig. 3. Cirugía «ex vivo». El microscopio operativo facilita la disección del hilio patológico, respetando estructuras normales en la profundidad del sinus.

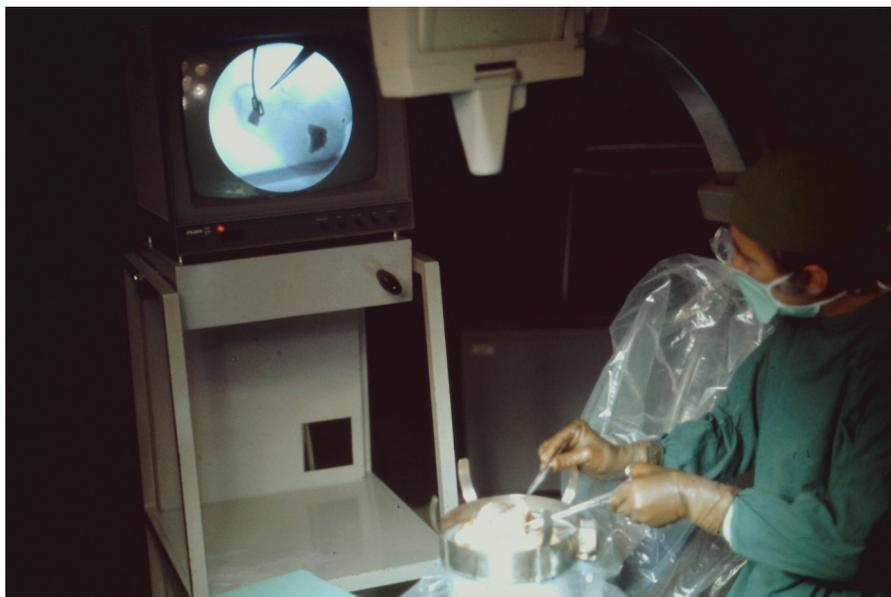


Fig. 4. Amplificador de imágenes en litiasis renal muy complicada.

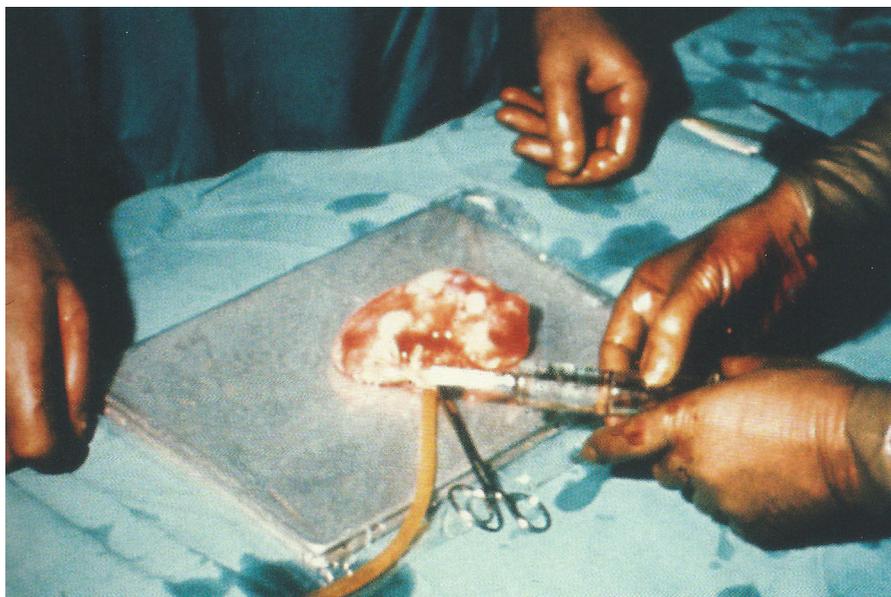


Fig. 5. Angiografía renal selectiva directa extracorpórea.

(Fig. 11 Ob. II) Eliminando la compresión que ejerce el istmo renal sobre las estructuras nerviosas prevertebrales causa de dolores abdominales.

Patología de las ramas de división de la arteria renal. La constituyen la fistula arterio venosa renal congénita, aneurisma y comunicación arteriovenosa intrarrenal tipo hemangioma, aneurisma de la arteria interlobar o intersegmentaria, aneurisma de la bifurcación del tronco de la arteria renal o sea las ramas pre o retropielicas. La displasia fibromuscular es menos frecuente. La cirugía clásica trataba estas lesiones por vía transperitoneal utilizando el pacht con injertos de vena o de la hipogástrica, anastomosis termino-terminal con largos tiempos de clampaje.

El gran inconveniente de todos estos métodos fue el número considerable de complicaciones, tales como la trombosis, tubulopatías isquémicas, hemorragia y reestenosis, y de dificultades técnicas por consideraciones de orden anatómica y por tratarse de arterias de pequeño calibre, frágiles por la misma lesión que conducen frecuentemente al fracaso de la plastia.

La trombosis es la más frecuente de las complicaciones causadas por factores técnicos y otros dependientes de la patología renovascular propiamente dicha. Kaufman (7) el cirujano con mayor experiencia en la cirugía de los vasos del riñón, señala que en los vasos renales no se pue-

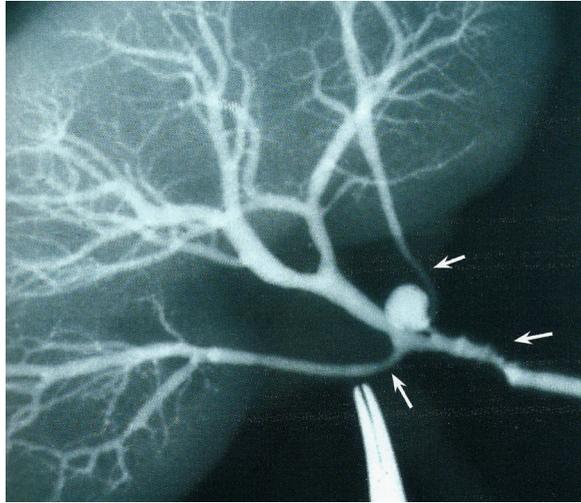


Fig. 6. Imagen de la arteriografía «ex vivo». Hiperplasia fibromuscular del tronco de la arteria renal y de las dos ramas de bifurcación. Aneurisma en las tres ramas de bifurcación.

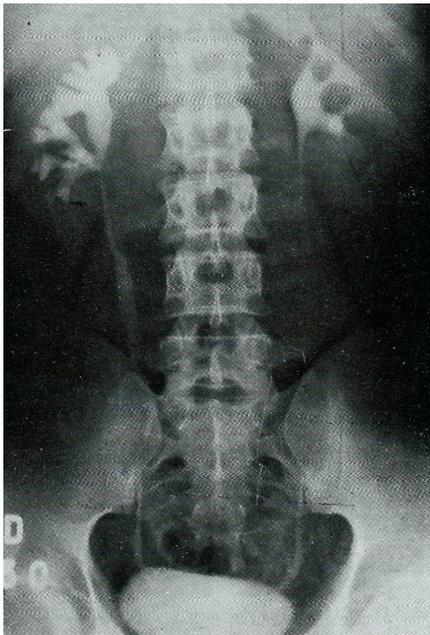


Fig. 7. (Ob. I) U.I.V. Preoperatoria. Importante dilatación de los cálices por estenosis postquirúrgica de la pelvis y del ureter lumbar.

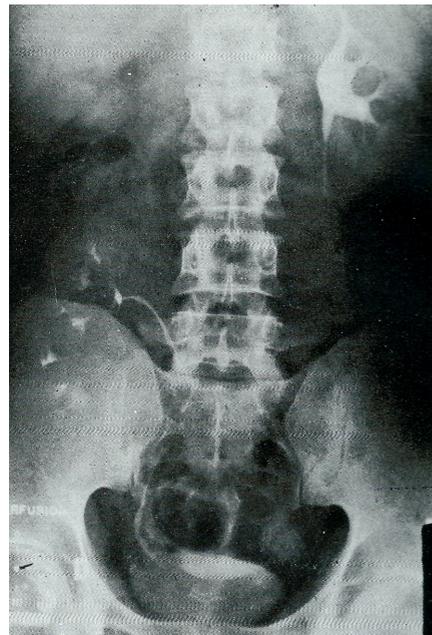


Fig. 8. (Ob. I) U.I.V. post cirugía «ex vivo». Resección estenosis ureteral. Reconstrucción de pelvis renal. Autotrasplante en fosa ilíaca. Recuperación morfofuncional del riñón.

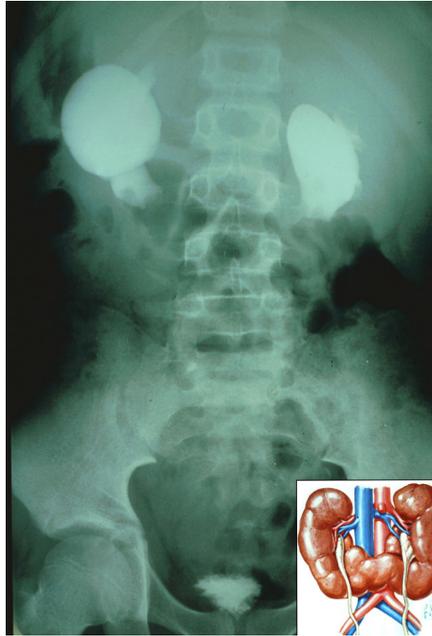


Fig. 9. (Ob. II) Gran dilatación pielocalicial bilateral, recidivante a varias intervenciones plásticas convencionales en ambos lados. Dolores abdominales. Riñón en herradura complicado en paciente de 10 años.



Fig. 10. (Ob. II). Arteriografía del istmo renal de gran interés en la operación.



Fig. 11. (Ob. II) U.I.V. Postheminefrectomía, cirugía «ex vivo» y autotrasplante de ambos riñones en sucesivas intervenciones. Notable mejoría morfofuncional de ambos riñones, desaparición de los dolores abdominales.

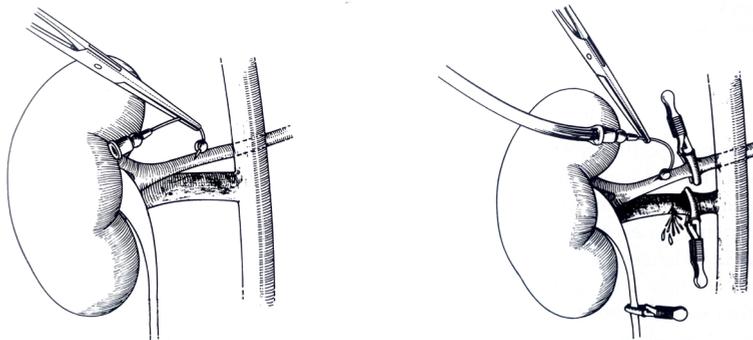


Fig. 12 y 13. Punción de la arteria en estado de repleción y en sentido tangencial a su luz para conseguir la hipotermia renal selectiva «in situ».

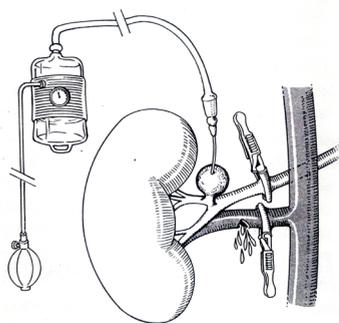


Fig. 14. Nuestra variante técnica de la perfusión intraarterial: punción y perfusión intraaneurismática. En estos casos se evita la punción de la arteria renal y tiene igual efectividad.

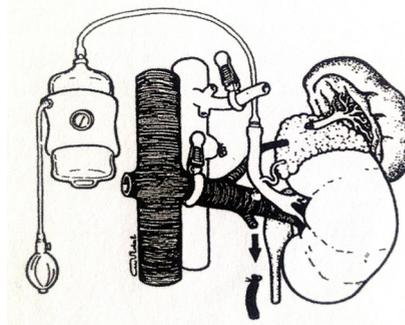


Fig. 15. Estenosis renoaórtica izquierda. Hipotermia «in situ» con salida del líquido de perfusión por la vena gonádica en la anastomosis esplenorenal retroperitoneal.

den hacer una cirugía reconstructora como en otras arterias y venas del organismo. El vaso espasmo es frecuente y los periodos prolongados de isquemia predisponen a malos resultados.

Sin embargo, el método de perfusión arterial del riñón «in situ» propuesto por nosotros en 1972 (8) representó una valiosísima ayuda para las técnicas quirúrgicas anteriormente citadas al eliminar el tiempo de isquemia caliente, manteniendo el riñón exclusivamente en isquemia fría, consiguiéndose disponer de un mayor tiempo de maniobra quirúrgica y evitar las trombosis y tubulopatías con lo que se ha logrado eliminar las más temidas complicaciones de los métodos de revascularización clásicos. (Figs. 12,13,14,15).

Todas las patologías de las arterias renales periféricas antes citadas pueden operarse «in situ» a través de una simple lumbotomía costolumbar extraperitoneal con resección subperióstica de la XII costilla. Es la vía de acceso más simple y más directa a los vasos renales.

CIRUGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL VASCULO-RENAL

El año 1965 fue un año estelar, cuando dos cirujanos españoles, N. Serrallach y J. Paravisini (9) llevaron a cabo con éxito el primer autotrasplante renal por hipertensión arterial de causa renovascular lo que supuso una revolución en la estrategia del tratamiento, de la hipertensión arterial con mejores resultados desplazando a la cirugía convencional. El autotrasplante renal tiene además múltiples indicaciones urológicas no involucradas con la cirugía renovascular.

En 1976 (10) y 1982 (11) propusimos una nueva cirugía de revascularización para sustituir la endarterectomía, la reimplantación renoaortica, la resección y reanastomosis, los injertos arteriales y venosos las prótesis, el patch y el by-pass, de resultados muy mediocres. La mayor parte de estas técnicas abandonan «in situ» la pared arterial enferma, lo que permite la evolución de las lesiones o que aparezcan nuevas complicaciones. Además, los procesos degenerativos del injerto arterial conducen a menudo a su fracaso y la neogénesis arterial a nivel del material sintético se produce de una manera limitada y defectuosa.

Para mejorar los resultados de la cirugía renovascular propusimos en 1972 (10) las siguientes directrices: preservar la función del riñón durante la isquemia operatoria con la perfusión de una solución fría de Collins como en el trasplante renal; eliminar la porción enferma de la arteria; proscribir el uso de injertos arteriales; utilizar las técnicas de reconstrucción directa; situar al riñón en la continuidad de otro sistema arterial; autotrasplante renal en el lado derecho sin seccionar el uréter; anastomosis esplenorenal en lado izquierdo, siguiendo la vía de abordaje retroperitoneal en lado izquierdo, al hilio del bazo descrita por primera vez por nosotros en 1973 (11) y en 1978 (12) que no tiene el peligro de lesionar el páncreas y que permite una buena y simultánea exposición de los vasos renales y esplénicos; sustitución de las vías de abordaje transperitoneales por los retroperitoneales; en casos excepcionales usar la técnica de la cirugía renal extracorpórea o «ex vivo» y, finalmente, seguir los principios de la microcirugía vascular (3).



Fig. 16. (Ob. III). Estenosis del ostium renoaórtico de ambas arterias renales no subsidiarias de angioplastia, ni de revascularización «in situ». Grave hipertensión arterial renovascular.

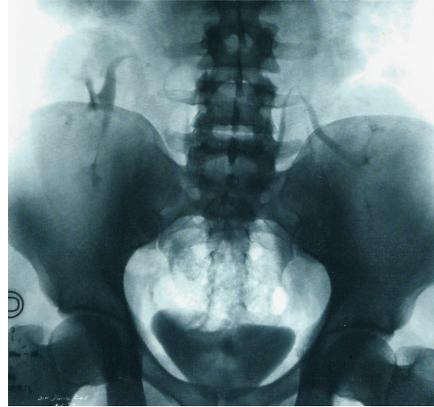


Fig. 17. (Ob. III) U.I.V después del doble autotrasplante renal sin sección de la vía excretora en operaciones extraperitoneales y en tiempos sucesivos. Curación de su hipertensión arterial. Fue el primer autotrasplante renal bilateral de la historia.

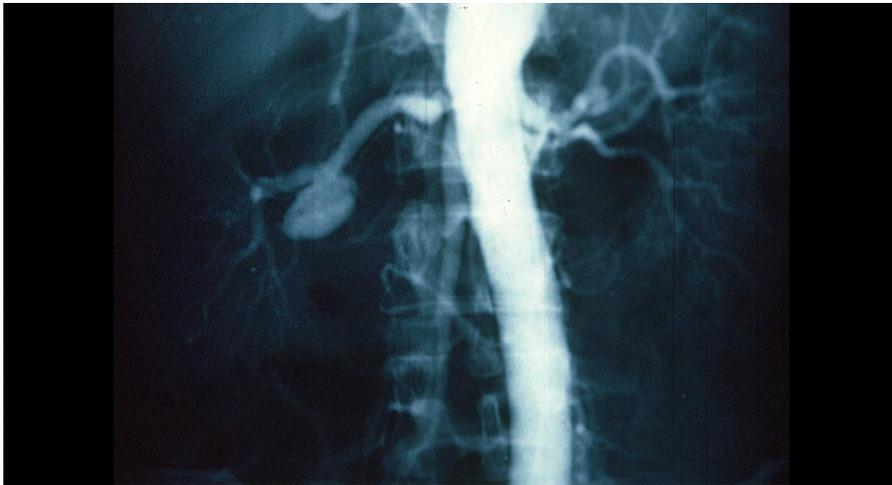


Fig. 18. (Ob. IV). Aortografía. Estenosis renoaórtica derecha. Aneurisma en su bifurcación.

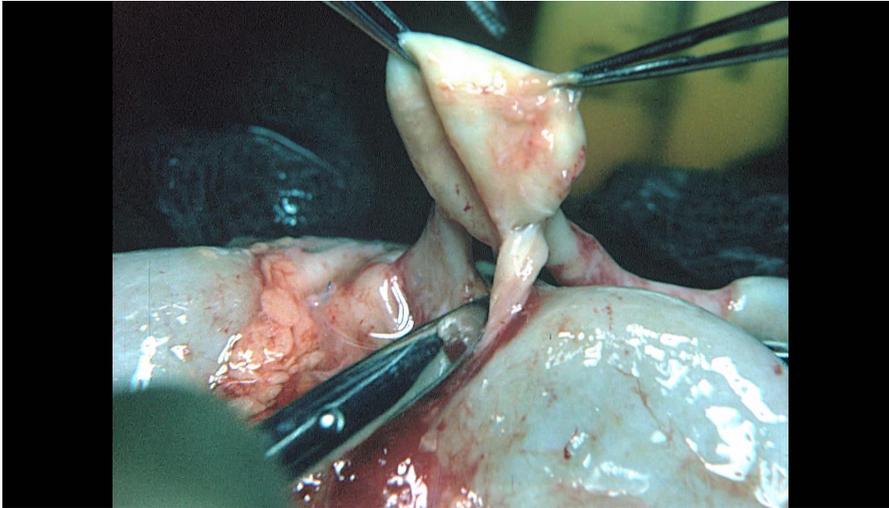


Fig. 19. (Ob. IV). Dissección del aneurisma «ex vivo» bajo inmersión del órgano.

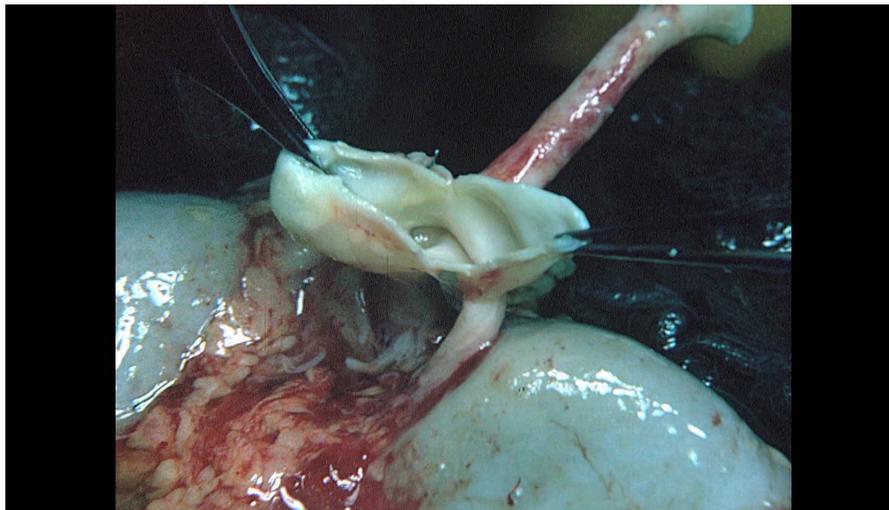


Fig. 20. (Ob. IV). Apertura del aneurisma.

Desde 1966 hasta el 1976 nuestra experiencia comprende 34 auto-trasplantes y 6 anastomosis espleno-renales, todas por vía retroperitoneal. En nuestra estadística no ha habido morbilidad ni mortalidad y el porcentaje de curaciones de la hipertensión arterial es de 81% y el de mejorías es de 8%.

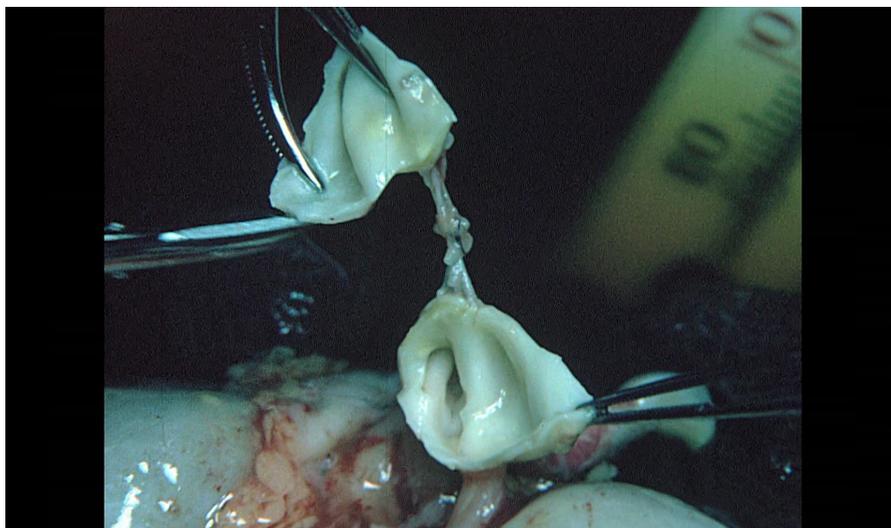


Fig. 21. (Ob. IV). Resección aneurismática.

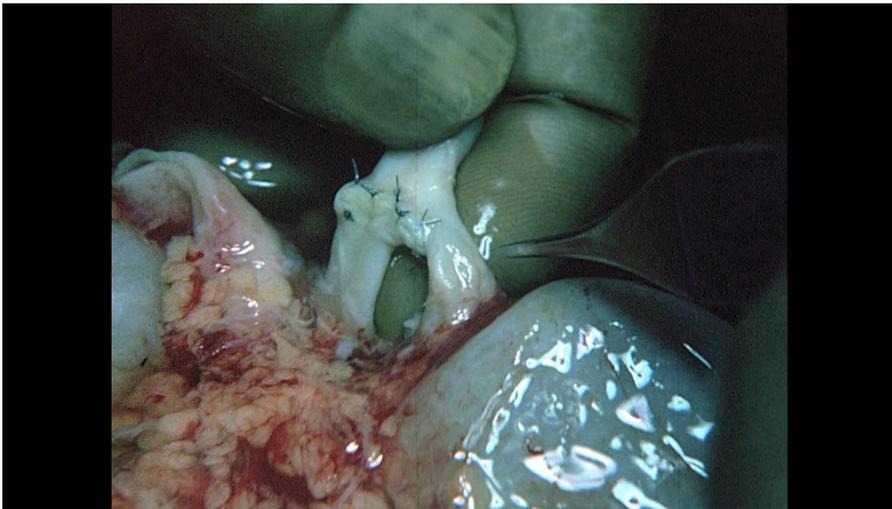
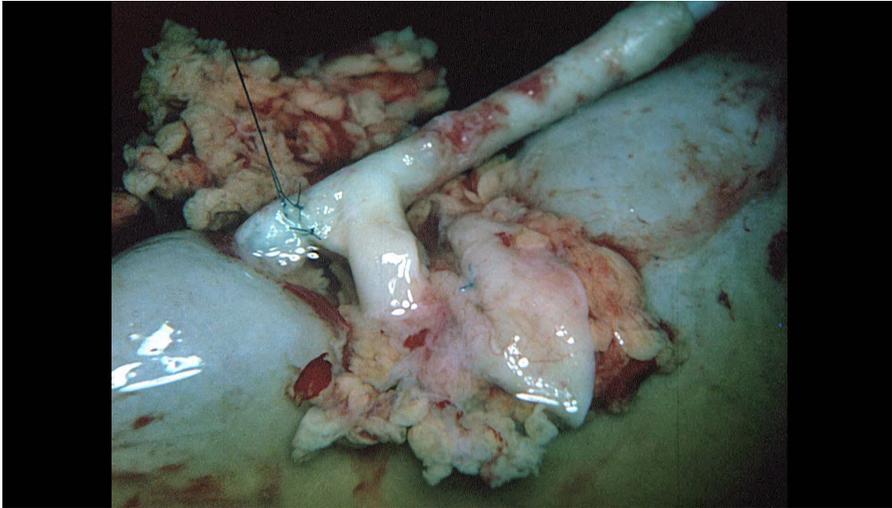
A finales de siglo pasado aparece la angioplastia transluminal como alternativa a la cirugía con colocación de una prótesis intraluminal para mantener abierta la arteria.

Los resultados inmediatos lógicamente son buenos y es poco agresiva, pero hay un número considerable de recidivas, de resultados subóptimos y complicaciones con la angioplastia.(17) En las estenosis renoaórtica la angioplastia es peligrosa.

Hay que esperar más años en el seguimiento de estos pacientes demostrando con pruebas de imagen y compararlos con la cirugía, y ver cuál de los métodos es superior.

Cirugía renal «ex vivo» de indicaciones vasculares. Un ejemplo es el filme que se proyectó en el transcurso de la sesión científica en esta Real Academia. Se presentó el caso de una enferma joven con hipertensión arterial de la que es responsable una estenosis del ostium renoaórtico derecho (Figura 17), pero además presenta un aneurisma no calcificado y mayor de 2 cm situado en la bifurcación de la arteria renal y que se extiende a las dos ramas de división.

Para tratar la estenosis arterial sería suficiente el autotrasplante renal simple, que no requiere cirugía extracorpórea ni sección del uréter. Sin embargo la existencia de un aneurisma en situación intrahiliar con posibles adherencias a estructuras vasculares o en vías excretoras de situación intrasinusal y porque asienta en arterias de poco calibre que



Figs. 22 y 23. (Ob IV). Anastómosis de las arterias pre y retrapielica con puntos sueltos radiales para conseguir la eversión de los endotelio.

exigen el empleo de microtécnicas, buena iluminación y bastante tiempo, justifica la extracción del órgano y su reparación fuera del cuerpo humano y en un banco de trabajo en donde se procede a la angiografía renal extracorpórea seguida de la perfusión intraarterial breve y controlada.



Fig. 24. (Ob IV). Angiografía del riñón autotrasplantado.



Fig. 25. (Ob IV). U.I.V. al año del autotrasplante. Curación de su hipertensión arterial.

El riñón se mantiene en constante inmersión durante la reparación vascular procediendo a la aneurismectomía con cierre primario y anastomosis de las dos arterias pre y retropiélica.

Finalmente se procede al autotrasplante en fosa íliaca y se restablece la continuidad de la vía excretora mediante anastomosis pielopiélica sin ningún drenaje. La recuperación funcional del riñón es inmediata y se

presentó el resultado angiográfico y funcional, curando la paciente de su hipertensión arterial.

Con esta intervención la Urología ha inaugurado una nueva etapa de la Cirugía al reparar un órgano fuera del cuerpo humano y devolvérselo al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Gil-Vernet, J. M^a, Caralps, A. Human renal transplantation. New surgical technique. Urol. Int. 1968. 23: 201-223.
- 2) Collins, J.M.; Bravo-Shugarman, M.y Terasaki, P. Kidney preservation for transportation. Inicial perfusión and 30 hours « ice storage». Lancet, 2, 12, 19. 1969.
- 3) Gil-Vernet, J. M^a. Microscopic Surgery in Urology. World Surgery. 1979. 3: 85-92.
- 4) Gil-Vernet, J. M^a. Extracorporeal renal surgery. Presented at the XVII Cong. of the International Society of Urology, Amsterdam. July, 1973. Tomo II.
- 5) Gil-Vernet, J. M^a, Caralps A. Extracorporeal renal surgery. Work Bench Surgery. Urol. 1975, 5:444-451.
- 6) Gil-Vernet. J.M^a. New Surgical approach to complicated renal anomalies. J. Urol. 1982. 128:10-17.
- 7) Kaufman. J.J. Results of surgical treatment of reno-vascular hypertension: an analysis of 70 cases followed from 1 to 6 years. J. Urol 94, 211.1966.
- 8) Gil-Vernet. J. M^a, Caralps, A., Vidal, M. T. Nuevo método para la preservación del riñón en cirugía vasculo-renal. Cir. Esp. 1972. 26: 179-182.
- 9) Serrallach N., Paravisini J. Et. al.: Nuevo método de revascularización en la cirugía de la hipertensión renovascular: el autotrasplante renal. Angiologia. 18,93. 1966.
- 10) Gil-Vernet, J. M^a, Caralps, A. Renal autotransplantation in the treatment of renovascular hipertensión. Carta al Editor. The Lancet. 1976. 1: 1081-1082.
- 11) Gil-Vernet, J. M^a, Caralps, A., Andreu, J., Revert, L., Tornos, D. New development in the surgical treatment of renovascular arterial hipertensión. Eu. Urol. 1977. 3: 362-367.
- 12) Gil-Vernet. J. M^a, Caralps, A., Ruano, D. New Approach to the splenic vessels. J. Urol. 1978. 119: 313-315.
- 13) Gil-Vernet, J.M^a. Homotransplantation renale humaine avec rein de cadáver. Aperçu technique resultats. Acta Urol. Belgica. 1967.35: 86-91.
- 14) Gil-Vernet. J.M^a, Caralps A: Cirugía conservadora de la hipertensión arterial vasculorenal. Med. Clin, 1971. 55-71.
- 15) Gil-Vernet, J. M^a, Gil-Vernet, A. Hipotermia renal en: Tratado de Urología. Y Jimenez Cruz y I. Rioja Sanz. Capitulo 107. 213-231. Barcelona. Ed. Y R. Prous.
- 16) Gil-Vernet, J. M^a. Renal autotransplantation. Eur. Urol. 1982. 8: 61-73.
- 17) Abad, C. Tratado de Cirugía cardiovascular. Técnicas quirúrgicas. Hipertensión-vasculo-renal. Edi. Diaz de Santos. Madrid. 1988.683-688.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane

En relación con su magnífica presentación y los excelentes resultados de la manipulación renal ex vivo, viene a la memoria el dicho sancho-pancesco: vale más órgano en mano que ciento volando. Como pregunta: ¿produce la reimplantación del órgano con los polos renales invertidos alguna alteración fisiológica o funcional?

Prof. García Sancho

Mi más cordial enhorabuena al Prof. Gil-Vernet por su interesantísima exposición. Debemos felicitarnos por contar entre nuestros miembros con un Académico de su categoría, profesionalidad, personalidad y capacidad docente. La cirugía ex-situ del riñón ha servido para resolver muchos de los procesos renales, inabordables o difícilmente solubles, sobre el riñón en su situación anatómica así como para la cirugía del trasplante renal, de la que ha sido pionero en España.

Muestra en la película que acompaña a su disertación de la forma de tratar un aneurisma de la arteria renal mediante cirugía de banco y aprovecha en ella algunos interesantes detalles técnicos, de utilidad en el trasplante renal, para reimplantar el riñón explantado en la fosa ilíaca derecha. La técnica es depurada y la calidad docente se la película indiscutible.

Me gustaría aprovechar la ocasión para hacerle dos preguntas al conferenciante:

1. Su opinión sobre el xenotrasplante renal.
2. Material de sutura utilizado en el cierre del cuello del aneurisma extirpado.

Reitero mi felicitación al Prof. Gil-Vernet, verdadero Maestro de la Urología, por su interesantísima y docente intervención.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. Seoane

La fisiología ureteral está relacionada con los cálices y pelvis renal donde se encuentran células marcapasos que controlan el peristaltismo

ureteral, transmitido de arriba hacia abajo, por las potentes contracciones ureterales que constituyen el factor de propulsión de la orina y tiene el doble efecto de asegurar la evacuación de la orina sin importarle la hidráulica simple, hacia la vejiga y proteger al riñón de posibles repercusiones de la fisiología vesical. El autotrasplante renal por indicaciones vasculares, en el que el riñón con su pedículo seccionado es trasladado de la fosa lumbar a la excavación pelviana, sin seccionar el uréter, como en la (Ob.III) así como la (Ob. IV) donde se realizó un doble autotrasplante renal en fosa ilíaca por hipertensión arterial vasculo-renal en ambos casos, sus polos están invertidos por razones de estrategia vascular. Estos casos y muchos otros no presentaron ninguna alteración fisiológica o funcional como muy bien y acertadamente cabe preguntarse.

Al Prof. García Sancho

1. Su opinión sobre el xenotrasplante renal:

Se puede considerar este trasplante como un proceso contra natura. Un primer intento se llevó a cabo a principios del siglo XX; estas experiencias fracasaron por el rechazo hiperagudo. Un segundo periodo se inició en la década de los 50 cuando se demuestra la eficacia de la 6-mercaptopurina en el control del rechazo celular agudo. Aunque se produjeron algunos avances. El modelo pre-clínico del xeno-trasplante utilizado es el de cerdo a primate no-humano; a pesar de la utilización de cerdos transgénicos y la prevención del rechazo hiperagudo, los resultados obtenidos son pobres, ya que los órganos sufren lesiones tempranas y son destruidos al cabo de pocos días. Algunos investigadores defienden el inicio de ensayos clínicos controlados utilizando órganos de cerdos transgénicos pero otros, en cambio, consideran que el riesgo de Zoonosis no está suficientemente investigado.

Hay que esperar que la ciencia consiga donantes mellizos para cualquier enfermo pero en versión animal.

2. El material de sutura utilizado en el cierre del cuello del aneurisma extirpado es con seda negra de un calibre adecuado al grosor del cuello del aneurisma.

SUMARIO

Páginas

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 12 DE ENERO DE 2016

Memoria de Secretaría 2015, por el Excmo. Sr. Prof. D. Luis Pablo Rodríguez..	4
Discurso inaugural, por el Excmo. Sr. Prof. D. Miguel Lucas Tomás.....	18
Homenaje por antigüedad académica al Prof. D. Juan del Rey Calero.....	25

I SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 19 DE ENERO DE 2016

«Síndrome compartimental abdominal. Aspectos quirúrgicos», por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín.....	27
Intervenciones:	
Del Prof. Clavero	68
Del Prof. López Timoneda	68
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	69
Del Prof. Téllez de Peralta	69
De la Prof. ^a Castellano Arroyo.....	71

SOLEMNE SESIÓN.—DÍA 21 DE ENERO DE 2016

«Panorámica del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)», Discurso para la toma de posesión como Académico Correspondiente Honorario del Prof. José M. ^a Fernández-Rañada de la Gándara.....	73
Laudatio por el Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Ríos	

II SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 26 DE ENERO DE 2016

«El peso de la luz», por el Excmo. Sr. D. Alberto Galindo Tixaire.....	89
--	----

III SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 9 DE FEBRERO DE 2016

«La crisis y la educación en valores», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero.....	125
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	138
Del Prof. Calatayud.....	139
Del Prof. Casado de Frías	139
Del Prof. Diego Gracia	139
«Condicionantes del modelo sanitario. Modelos eficientes», por el Ilmo. Sr. D. Miguel Ángel Asenjo Sebastián	143

Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	159
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	160
De la Prof. ^a Maroto.....	161

IV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 16 DE FEBRERO DE 2016

«El calentamiento global: consideraciones tras la Conferencia de París, diciembre 2015», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada..	165
--	-----

Intervenciones:	
Del Prof. Carreras Delgado	180
Del Prof. Mayor Zaragoza.....	182
Del Prof. Guillermo Suárez.....	182

«Acciones de la insulina sobre el cerebro sano o enfermo», por el Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández.....	185
---	-----

Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	212
Del Prof. Rubia Vila.....	213
Del Prof. M. Escudero	213

V SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 23 DE FEBRERO DE 2016

«Marañón: médico humanista», por el Excmo. Sr. D. José Antonio Clavero Núñez.....	217
---	-----

Intervenciones:	
Del Prof. Vidart.....	228

«Análisis genómico y hallazgos incidentales, un problema o un beneficio», por el Excmo. Sr. D. José Miguel García Sagredo.....	231
--	-----

Intervenciones:	
Del Prof. Clavero Núñez.....	244
Del Prof. Díaz-Rubio.....	244
Del Prof. Ribera Casado.....	245
Del Prof. Tamargo Menendez	245

VI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 1 DE MARZO DE 2016

«Panendoscopia con Cápsula Endoscópica de Colon: Mito o Realidad», por el Ilmo. Sr. D. Juan Manuel Herrerías-Gutiérrez.....	247
---	-----

Intervenciones:	
Del Prof. García-Sancho.....	257
Del Prof. Díaz-Rubio.....	258

VII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 8 DE MARZO DE 2016

«El «reto» de Cajal ocho décadas después...», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez.....	263
---	-----

«Neurociencia y educación», por el Ilmo. Sr. D. Francisco Mora Teruel.....	281
--	-----

Intervenciones:	
De la Prof. ^a Castellano Arroyo.....	292

VIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 15 DE MARZO DE 2016

«Actualización en los procedimientos de reconstrucción de accidentes de tráfico», por el Ilmo. Sr. D. Javier Ladrón de Guevara y Guerrero.....	296
--	-----

IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 12 DE ABRIL DE 2016

«Reflexiones sobre la obesidad infanto-juvenil», por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías.....	307
Intervenciones:	
Del Prof. Blázquez Fernández	320
Del Prof. García Sagredo	320
Del Prof. Serrano Ríos	321
Del Prof. Escudero Fernández.....	322
«La dieta mediterránea y el síndrome de fragilidad en adultos mayores», por el Ilmo. Sr. D. Fernando Rodríguez Artalejo.....	323
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero.....	328
Del Prof. Serrano Ríos	329

X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 19 DE ABRIL DE 2016

«Elaboración de tejidos artificiales bioactivos de naturaleza magnética. Un nuevo reto de la ingeniería tisular», por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz.....	333
Intervenciones:	
Del Prof. García Sagredo	340
«Utilidad de la ingeniería tisular para la reparación de la fisura palatina», por el Ilmo. Sr. D. Miguel Alaminos Mingorance.....	341
Intervenciones:	
Del Prof. García-Sancho Martín.....	352
Del Prof. Piédrola Angulo	353
De la Prof. ^a Castellano Arroyo.....	353

SESIÓN NECROLÓGICA.—DÍA 26 DE MARZO DE 2016

EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. JOSÉ MARÍA SEGOVIA DE ARANA

«Discurso de precepto», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez....	359
Intervenciones:	
Del Prof. Pedro Sánchez García.....	371
Del Prof. Gabriel Téllez de Peralta	372
Del Prof. Juan del Rey Calero.....	374
Del Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras.....	375
Del Prof. José Ramón de Berrazueta Fernández.....	377
Del Prof. Federico Mayor Zaragoza.....	379
Del Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez.....	380
Del Prof. Juan Antonio Vargas Núñez.....	381
Del Prof. Joaquín Poch Broto.....	382

XI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 3 DE MAYO DE 2016	
«Constructivismo», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila.....	385
Intervenciones:	
Del Prof. J. Zarranz	403
De la Prof. ^a Castellano Arroyo.....	404
«Imagen molecular en modelos experimentales de demencia», por el Ilmo. Sr. D. Miguel Ángel Pozo García	405
XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 10 DE MAYO DE 2016	
«Un mundo único. Una única salud. Una sola sanidad», por el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández.....	415
«Logros y retos en el control de la hipertensión arterial», por el Ilmo. Sr. D. José Ramón Banegas Banegas	427
XIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 17 DE MAYO DE 2016	
«Cirugía renal 'ex vivo' por indicaciones vasculares», por el Excmo. Sr. D. José María Gil-Vernet Vila	435
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane.....	450
Del Prof. García Sancho.....	450