

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

AÑO 2016 - TOMO CXXXIII

CUADERNO SEGUNDO

SESIONES CIENTÍFICAS

SOLEMNE SESIÓN



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

XIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 24 DE MAYO DE 2016

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

**HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA
E INSUFICIENCIA RENAL**
***PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA
AND RENAL FAILURE***

Por la Excma. Sra. D.^a ANA MARÍA VILLEGAS MARTÍNEZ

Académica de Número

LA VOZ Y LA ÓPERA.
ASPECTOS MÉDICO-ARTÍSTICOS
VOICE AND OPERA.
MEDICAL-ARTIST ASPECTS

Por el Dr. D. PEDRO CLARÓS

Académico de Número de la Real Academia de Doctores
de Barcelona y Correspondiente de la Real Academia de Medicina de
Cataluña

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA E INSUFICIENCIA RENAL

PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA AND RENAL FAILURE

Por la Excm. Sra. D.^a ANA MARÍA VILLEGAS MARTÍNEZ

Académica de Número

Resumen

Hemoglobina paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara de la célula stem hematopoyética, caracterizada por anemia hemolítica intravascular, y tendencia trombocítica.

La enfermedad se produce por la mutación somática del gen fosfatidilinositolglicano de clase A (PIG) que anula la síntesis de glucosilfosfatidilinositol (GPI), una molécula que fija proteínas a las membranas celulares.

La mutación produce una reducción de las proteínas que fijan GPI, CD55 y CD59, y hacen que la célula sea más sensible a la destrucción por el complemento. Dado que los hematíes son muy susceptibles a la lisis por el complemento, la HPN se manifiesta con hemólisis aguda y crónica y hace que los pacientes tengan complicaciones como trombosis, insuficiencia renal y otras lesiones orgánicas.

Basados en estas alteraciones realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes del Registro español de HPN, para detectar insuficiencia renal aguda y crónica. Y observar el beneficio del anticuerpo monoclonal anti C5 (eculizumab) en la evolución de la enfermedad. Presentamos estos resultados.

Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is rare stem cell disorder, characterized by complement mediated intravascular hemolysis and a pro-thrombotic state.

The disease arises from a somatic mutation in the phosphatidylinositol glycan class A (PIGA) gene, which disrupts the synthesis of glycolylphosphatidylinositol (GPI), a molecule that anchors protein to cell membrane. The mutation results in the reduction of the GPI. anchored regulatory proteins CD55 and CD59, which renders the cells sensitive to complement-mediated destruction.

Since red blood cells are the most susceptible to complement-mediated lysis, PNH manifest as chronic hemolysis, putting PNH patient at a greater risk of thrombotic events, renal insufficiency and other organ damage.

With this in mind we have conducted a retrospective and descriptive study of patients from Spanish PNH Registry who also suffer from acute (ARF) and chronic (CRF) renal failure in order to assess the risk of these patients suffering renal failure and the benefits of anti C5 monoclonal antibody (eculizumab) treatment on renal function.

INTRODUCCIÓN:

El tema que hoy les voy a presentar es, en cierto modo, continuidad del discurso que pronuncié en esta Real Academia Nacional de Medicina, para la recepción como Académica Numeraria, con el título «Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) una enfermedad rara con múltiples ventanas abiertas al conocimiento». Fue leída el 2 de Diciembre de 2014.

La HPN es una rara enfermedad de la célula madre progenitora adquirida y clonal, cuyo epicentro lo constituye la anemia hemolítica intravascular, en una médula ósea insuficiente funcionalmente y con una elevada tendencia a desarrollar eventos trombóticos recurrentes y en localizaciones inusuales.

Se origina por la mutación somática del gen PIG-A, que es responsable de la síntesis de un grupo de anclaje denominado glucosilfosfatidilinositol (GPI) y como consecuencia de esta mutación, un gran número de proteínas no pueden unirse a las membranas celulares. Dentro de ellas existen dos esenciales para mantener la integridad del hematíe, CD55 y CD59, que son potentes inhibidores de la activación del complemento.

Por lo tanto, en la etiopatogenia de la HPN se observa una activación descontrolada y permanente de la vía alternativa del complemento por carencia de CD55 y CD59. La ausencia de CD55 favorece la activación de la C3 convertasa en C5 convertasa, y la ausencia de CD59 facilita la escisión de C5 en C5a y C5b, y por lo tanto, la unión de C5b a, C6, C7, C8 y C9, y la formación final del complejo de ataque a la membrana, con la formación de poros en la membrana del hematíe y la lisis del mismo. Aparece hemoglobina libre en el torrente circulatorio, hemoglobinuria y hemosideruria en orina, consumo de óxido nítrico (ON) como consecuencia de la unión de ON a la hemoglobina libre, y se desarrollan las manifestaciones clínicas derivadas de estas reacciones como son anemia y distonía del músculo liso con astenia, disfagia, dolor torácico y abdominal o disfunción eréctil.

La edad media del diagnóstico de la HPN es en la 3ª o 4ª década de la vida, y la mediana de supervivencia está acortada, variando de 10 a 22 años, de acuerdo con los diferentes tratamientos de soporte.

La causa fundamental de muerte es la trombosis, 30-40%, con sólo una minoría transformándose a síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia aguda (1.7-2.9%).

HPN Y ENFERMEDAD RENAL:

Aunque la HPN es una enfermedad que desde el punto de vista clínico se conceptúa como una anemia hemolítica intravascular con tendencia a la trombosis e insuficiencia medular, en la actualidad la HPN se considera una enfermedad multisistémica, en la que varios órganos pueden afectarse como hígado, corazón, pulmón, SNC y entre ellos también el riñón.

El 1º caso de insuficiencia renal en una HPN fue descrito por Rubin en 1971. Desde entonces se han venido publicando casos aislados de insuficiencia renal en la HPN, alguno de los cuales habla de asociación entre ambas enfermedades, recogiendo una casuística de 1, 2 ó 3 casos aislados.

El gran avance en el conocimiento y en establecer la frecuencia de insuficiencia renal en la HPN ha sido consecuencia del estudio de extensión de los ensayos clínicos denominados Piloto, Triumph y Shephers, necesarios para la aprobación del anticuerpo monoclonal, anti C5 para el tratamiento de la HPN.

En este estudio se ha recogido la evolución de 195 pacientes seguidos durante un período superior a 3 años y se observó que 124 (65%) presentaban insuficiencia renal crónica (IRC) con 40 pacientes (20.5%) en estadios 3-5, es decir, con un filtrado glomerular inferior a 60 mm/minuto/1.73 m². Por lo tanto se descarta asociación causal y se pone de manifiesto que la HPN presenta comúnmente afectación renal.

La lesión renal puede manifestarse de forma aguda de (IRA), acompañada de episodios severos de hemólisis intravascular con hemoglobiuria y depósitos de hemoglobina libre y dímeros de hemoglobina en los túbulos proximales renales. Generalmente es reversible, aunque algunos casos derivan en IRC, progresiva, y que sin tratamiento evoluciona hacia estadios más avanzados de la enfermedad.

En la etiopatogenia de la insuficiencia renal parece que intervienen varios factores, aunque el epicentro de la lesión renal es consecuencia de

la hemólisis crónica o aguda intravascular, con la presencia de hemoglobina libre y depósito de hemosiderina en la luz tubular y en el epitelio de las células del túbulo próximal. Siendo por lo tanto la disfunción tubular la primera manifestación clínica de la afectación renal.

La oxidación del hemo genera la formación de radicales libres con especies reactivas de oxígeno, daño mitocondrial e inflamación. Se depleciona el óxido nítrico (ON) al unirse con la hemoglobina libre con vasoconstricción y aumento de resistencia en arteriolas renales, menor flujo renal, y por ende, disminución del filtrado glomerular. A ello se suman las trombosis microvasculares e infartos renales, principal causa del fracaso renal crónico y todas las alteraciones previamente señaladas confluyen en la infiltración y fibrosis de los túbulos renales proximales con fibrosis intersticial y atrofia tubular, que en los casos graves son irreversibles.

Los signos de disfunción tubular son los primeros en aparecer con acidosis tubular, fosfaturia, uricosuria, glucosuria, aminoaciduria, nefrocalcinosis y síndrome de Fanconi.

En la biopsia renal se observa depósito de hemosideruria en el citoplasma de las células epiteliales de los túbulos proximales, necrosis parcial de las células tubulares, dilatación y atrofia de los túbulos proximales e infiltración intersticial con acúmulos de linfocitos y monocitos y fibrosis.

Estos datos se corroboran al microscopio electrónico, que demuestra atrofia del borde apical, vacuolización del citoplasma de las células tubulares, alteraciones morfológicas en las mitocondrias e inclusiones intracitoplasmáticas de hemosiderina.

Otro aspecto interesante del diagnóstico es el aportado por la resonancia magnética (RM) que demuestra, en prácticamente todos los pacientes con HPN, depósito de hemosiderina en la corteza renal de ambos riñones.

En la HPN se produce una siderosis cortical renal por la hemólisis intravascular, cuya característica en las imágenes de RM es una inversión de la intensidad normal entre la cortical y la médula en las secuencias potenciadas en T_1 y una baja intensidad de señal cortical que es más evidente en las imágenes potenciadas en T_2 , debido al contraste con la médula adyacente, que no se afecta en la HPN y tiene una alta intensidad de señal.

Los pacientes con insuficiencia renal presentan una supervivencia disminuida en relación a los pacientes sin afectación renal, y una vez instaurada la IRC esta progresa lentamente hasta llegar al estadio terminal, por lo que es imperativo detener esta progresión.

De ahí que los pacientes con IRC deben de ser tratados precozmente con el anticuerpo monoclonal anti C5, que bloquea la hemólisis e impide el depósito de hemoglobina libre y hemosiderina en los túbulos renales.

Un gran avance en el tratamiento de la HPN ha sido la introducción del anticuerpo monoclonal anti C5 o eculizumab, que actúa impidiendo el paso de C5a y C5b, y por lo tanto bloqueando la activación del complejo de ataque a la membrana y la destrucción del hematíe.

En el trabajo de Peter Hillmen, tras 18 meses de tratamiento, se observa que un 34% de los enfermos con IRC mejoran de su IRC, y esta mejora es más evidente cuando los pacientes se encuentran en estadios 1-2 de la enfermedad, es decir, con filtrados glomerulares superiores a 60 ml/mint./1.73 m². Hasta un 67% de los pacientes responden y 40 de ellos se normalizan, mientras que sólo mejoran un 22.8% de los que están en estadios 3-5 e incluso un 5.7% de los mismos empeoran. De ahí que sea más eficaz instaurar el tratamiento en los estadios iniciales de la enfermedad.

Como acabamos de señalar el eculizumab disminuye la hemólisis y por lo tanto, la hemoglobina libre en plasma y en orina. La hemoglobinuria se reduce en un 96% de los pacientes, junto con la hemosideruria. Se normaliza el óxido nítrico y por lo tanto, el tono vascular renal. Estos hechos apoyan el papel importante que juega la hemólisis en el desarrollo de la insuficiencia renal. Sin embargo la certeza no es absoluta, dado que hay pacientes con escasa hemólisis y sin evidente hemoglobinemia y hemoglobinuria, con riñones cargados de hemosiderina. Es posible que junto con una hemólisis crónica y solapada incidan otros factores, como la tendencia trombotica de los pacientes con HPN y las infecciones urinarias de repetición, también frecuentes en estos pacientes, y todos ellos aboquen a una lenta y progresiva afectación renal.

RESULTADOS DEL TRABAJO ESPAÑOL HPN E INSUFICIENCIA RENAL

Interesados en conocer la situación en nuestro país de insuficiencia renal en HPN, hemos realizado un trabajo analizando los datos del Registro Español de HPN desde su inicio hasta Abril de 2014.

Hemos recogido 128 pacientes con HPN, 60 con HPN hemolítica. De ellos 27 presentan insuficiencia renal aguda o crónica (45%), 12 son varones y 15 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 38.6 años (± 13.8) y una edad al diagnóstico de la IR de 48.5 años (± 16.2). La clona HPN en

los granulocitos es elevada 71.7% (± 23.4), así como en monocitos 76.6% (± 28.1) y un poco inferior en eritrocitos 42.3% ($\pm 23.6\%$).

5 pacientes se diagnostican de IRC y 22 de IRA. En 9 de estos últimos, la insuficiencia renal se cronifica.

Se da la circunstancia que en 20 de los 22 pacientes con IRA, esta coincide con un episodio de crisis hemolítica intravascular. Un paciente presenta 5 episodios de IRA, 4 pacientes dos episodios, y el resto de los pacientes un solo episodio.

En cuanto a los parámetros de laboratorio de los 22 pacientes con IRA que detallamos en la siguiente tabla (Tabla I), se observa anemia severa con 8.1 g de hemoglobina, con LDH de 3880 U y reticulocitos de 7.6%. Es decir, una intensa anemia hemolítica intravascular con hemoglobinemia y hemoglobinuria. Los datos de la IR también se recogen en esta tabla, en los que se pone de manifiesto el incremento de urea, creatinina disminución del filtrado glomerular y aumento de la proteinuria de 24 horas.

Tras el diagnóstico de HPN y fallo renal, el tiempo medio para el primer episodio de IRA es de 6,5 años (CI 95%; 2,2, 14,9), mientras que el tiempo medio para desarrollar el primer episodio de IRC, tras el diagnóstico es de 14,5 años (CI 95%; 38, 19,2).

En relación con el tratamiento, 6 pacientes con IRA requirieron diálisis y 11 se recuperaron completamente de la lesión renal, con una media de 13.3 días (± 76).

La evolución tras el tratamiento con eculizumab de los parámetros de creatinina, urea, filtrado glomerular y proteinuria, se especifican en la siguiente figura (Figura 1).

Finalmente de los 24 pacientes tratados con el anticuerpo monoclonal anti C5, eculizumab, 21 han persistido durante años en el tratamiento. Sólo un paciente con eculizumab sufrió un nuevo episodio de IRA coincidiendo con un shock séptico, hecho que es bien conocido activa el complemento. 11 pacientes con IRA han tenido una recuperación total, 5 pacientes con IRA + IRC también se han recuperado completamente, y de los tres restantes con IRA + IRC, uno ha tenido mejoría de su enfermedad pasando de estadio 3 a 2, 1 se ha estabilizado (persiste en estadio 3) y el 3º restante ha empeorado, pasando de estadio 3 a 4. Los dos pacientes con IRC desde el inicio tratados con eculizumab, su enfermedad se ha estabilizado no progresando y persistiendo en estadio 3.

En conclusión podemos afirmar que la insuficiencia renal no es una asociación casual con la HPN, sino una manifestación común de la en-

Valores de laboratorio en pacientes con IRA

n 22	Media (desviación standar)		Pacientes analizados (n)	Pacientes positivo n, (%)
LDH (UI/L)	3880.3 (±2253)	Hemoglobinuria	22	21 (95.5%)
Hb (g/dL)	8.1 (±1.9)	Hemosidenuria	16	15 (93.7%)
Reticulocitos %	7.6 (±7.2)			
Urea (mg/dL)	117.3 (±46.7)			
Creatinina (mg/dL)	4.4 (±2.3)			
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m ²)	30.0 (±17.3)			
Proteinuria (mg/24 h.)	690.0 (±594.4)	Cilindros urinarios	15	9 (60%)

Tabla I.

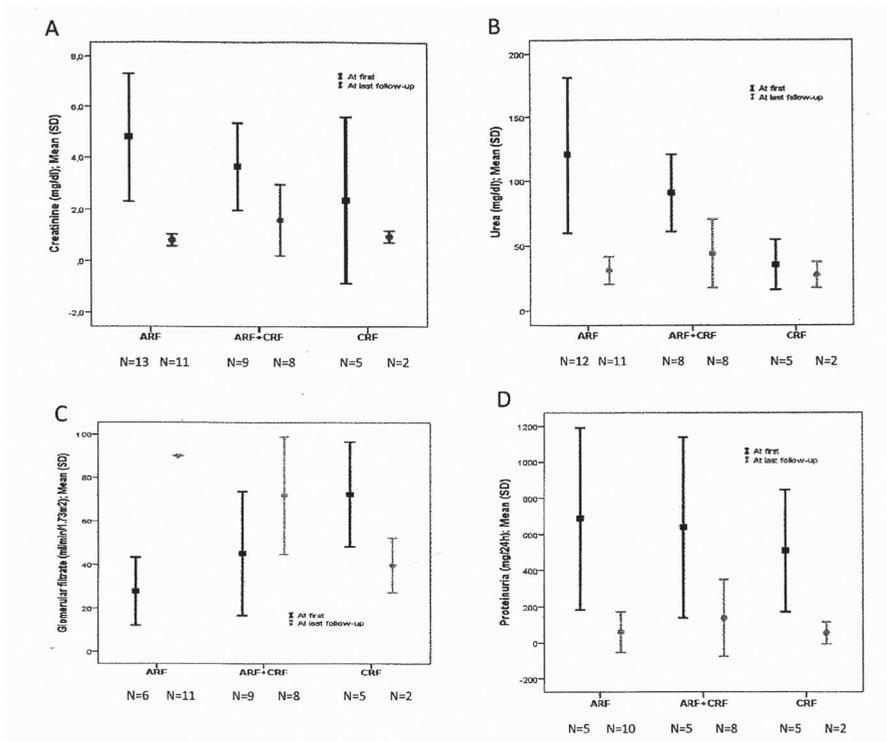


Figura 1.

fermedad, dado que un 45% de los pacientes del registro español HPN presentan insuficiencia renal. Con el tratamiento con eculizumab, sólo uno vuelve a presentar IRA y un 60% de los pacientes, con insuficiencia renal mejoran con escasa progresión de la enfermedad.

Los resultados evidenciaron que en los pacientes tratados con el anticuerpo monoclonal anti C5 la incidencia de IRA es baja, y la IRC puede evolucionar favorablemente a lo largo del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rubin H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. *JAMA*, 1971; 215: 433-438.
2. Clark DA *et al.* The Kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1981; 57: 83-89.
3. Chow KM *et al.* Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Kidney Dis* 2001. 37. E17.
4. Tsai CW *et al.* Acute renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Kidney Int* 2007; 71: 1187 doi: 10: 1038/sj.ki. 5002179.
5. Nair RI *et al.* Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(2): 471-475.
6. Ballarin J *et al.* Acute renal failure associated to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria leads to intratubular haemosiderin accumulation and CD 163. expression. *Nephrol Dial. Transplant* 2011; 26: 3408-3411.
7. Nath KA *et al.* Heme protein-induced chronic renal inflammation: suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Int* 2001; 59: 106-117.
8. Rimola J, Martín J, Puig J, Darnell A, Massuet A. The Kidney in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: MRI findings. *Br J Radiology* 2004; 77: 953-956.
9. Riley AL, Ryan LM, Roth PA. Renal proximal tubular dysfunction and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med* 1977; 62: 125-129.
10. Moumas E *et al.* Fanconi syndrome and chronic kidney disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria affect of eculizumab therapy. *Clinical Nephrology* 2011; 78: 316-321.
11. Ka Q, Zhang XG, Lin SW, Yin Z, Chen XM. Reversible acute kidney injury caused by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med SCL* 2011; 341: 68-70.
12. Jose MD, Lynn KL. Acute renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol* 1993; 39: 28-31.
13. Braren V, Butler SA, Hartmann P, Jenkins Jr DE. Urologic manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Urol* 1975; 114: 430-434.
14. Hussain S, Qureshi A, Kazi J (2013) Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nephron Clin Pract* 123:28-35.
15. Ninomiya H, Obara N, Niiori-Onishi A, Yokoyama Y, *et al.* (2015) Improvement of Renal Function by Long-Term Sustained Eculizumab Treatment in a Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Case Rep Hematol* 2015:673195.

16. Schlaich MP, Schmitt D, Ott C, Schmidt BM, Schmieder RE (2008) Basal nitric oxide synthase activity is a major determinant of glomerular haemodynamics in humans. *J Hypertens* 26:110-6.
17. Villegas A, González FA (2014) Renal manifestations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Grupo de Acción Médica ISSN 1889-7525. Depósito legal M-24749-2014. pp. 4-7.
18. M Assin, Z Iqbal, B Mujeeb. Blue Kidney in a pale patienta case for a causal association between renal haemosiderosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and chronic kidney disease. *NDT Plus* 2009; 2(5) 3: 65-367.
19. Hillmen P *et al.* Long-Term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010, 85: 553-559.
20. Villegas A *et al.* Acute and Chronic Renal Failure in a patient cohort from the Spanish PNH Registry. Comunicación oral. Congreso European Hematology Association (EHA). Viena 2015, 5829. *Annals Hematology* 2017. DOI, 10.1007/s00277-017-3059-x.

INTERVENCIÓN DEL PROF. GONZÁLEZ BARÓN

Me ha parecido una conferencia interesantísima sobre la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), una patología muy rica en sintomatología, su desarrollo, patocronia, patogénesis y patomecanismos, complicaciones y sus tratamientos. Me ha parecido una exposición excelente con unas diapositivas muy buenas con unas preparaciones anatomopatológicas muy bellas y clarísimas por lo que mi felicitación es de justicia a mi querida amiga, la Profesora Villegas. Pienso que aunque al comienzo de la conferencia me ha parecido que usted apuntaba a una asociación de dos procesos distintos que van más allá de la pura coincidencia (me refiero a la asociación de insuficiencia renal aguda o crónica y la HPN). Cuando, como luego ha demostrado usted, se trata de una enfermedad hemolítica que en muchos casos provoca una insuficiencia renal grave ya sea aguda y crónica por los depósitos de Hb. ¿hierro y un exceso de C5. Es decir una consecuencia complicativa de la evolución de la enfermedad. Pero me parece que el énfasis de su exposición está en los modernos fármacos, anticuerpo monoclonal anti complemento C5. Mi pregunta es si en otros procesos patológicos que se desarrollan con exceso de complemento C5, dicho fármaco anti C5, también ha resultado eficaz y en cuantas enfermedades de esta naturaleza, se ha comprobado? Muchas gracias.

De nuevo mi más sincera felicitación

CONTESTACIÓN A LA INTERVENCIÓN DEL PROF. GONZÁLEZ BARÓN

Muchas gracias Prof. González Barón por sus amables palabras.

Efectivamente el anticuerpo monoclonal anti C5 (eculizumab) se está empleando en el tratamiento de otras enfermedades que cursan con activación de la vía terminal del complemento, como el síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa), y en la anemia hemolítica por anticuerpos fríos. El síndrome urémico hemolítico es una enfermedad que se caracteriza por la asociación de anemia hemolítica microangiopática y fallo renal agudo en el contexto de alteración de la vía alternativa del complemento. El mecanismo patogénico es similar a la HPN, con agresión endotelial mediada por el complejo de ataque a la membrana (MAC). El eculizumab al inhibir la formación de MAC, impide la lesión del endotelio y mejora la función renal.

También se ha utilizado en ensayos clínicos y en casos esporádicos con resultados prometedores, en la anemia hemolítica por anticuerpos fríos, en los que se ha demostrado también activación del complemento, con activación de C5, formación de MAC y hemólisis intravascular.

**LA VOZ Y LA ÓPERA.
ASPECTOS MÉDICO-ARTÍSTICOS**

***VOICE AND OPERA.
MEDICAL-ARTIST ASPECTS***

Por el Dr. D. PEDRO CLARÓS

Académico de Número de la Real Academia de Doctores
de Barcelona y Correspondiente de la Real Academia de Medicina
de Cataluña

Resumen

Como especialista en otorrinolaringología y médico consultor del Gran Teatro del Liceo de Barcelona, he podido tratar a cantantes nacionales y extranjeros durante más de 30 años. Con ellos he podido comprender algunos de los misterios de la voz y a solucionar muchas de sus patologías.

En mi presentación hago una explicación de la emisión de la voz cantada analizando sus diferentes tipos. Así mismo los factores que influyen tales como las hormonas, factores externos, tabaco, medicamentos y el envejecimiento de la voz.

La presentación va acompañada de imágenes de las cuerdas vocales y grabaciones musicales para entender todas estas situaciones.

Abstract

As a specialist in Otorhinolaryngology and medical consultant of the *Gran Teatro del Liceo (Liceo Opera House)* in Barcelona, I have been able to treat national and foreign opera singers for more than 30 years. With them I have learnt some of the voice mysteries and solve many of its pathologies.

In my presentation I give an explanation of the sung voice, analysing its different types. As well as the different factors that affects it, such as hormones, external factors, tobacco, medicines and aging of the voice.

The presentation is accompanied by vocal cord images and music recordings in order to understand each situation.

Durante mi carrera como médico Otorrinolaringólogo he tenido ocasión de tratar a muchos cantantes de ópera y he podido comprender algunos misterios de la voz que me han ayudado a solucionar muchas de sus patologías. Sin embargo aún hay hoy, para mi, algunos enigmas difíciles de entender sobre el **«arte de cantar»**.

La laringe humana es, a la vez, un instrumento musical de viento, y de cuerda, con excelentes resonadores. Es el único instrumento musical que combina cuerda y viento a la vez y puede emitir palabras y melodías.

La voz humana es un sonido complejo formado a partir de una frecuencia fundamental, a la que llamamos $F(0)$, que es la frecuencia de vibración de las cuerdas vocales. A este sonido se le añaden además un gran número de armónicos o sobretonos, producidos por los resonadores.

El tono fundamental de la laringe, el $F(0)$ o primer armónico tiene una frecuencia de 128 Hz y cada nuevo armónico es el producto de la multiplicación de $F(0)$ (128 Hz) por un número. Así $F(1)$ es $F(0) \times 2$, o sea 256 Hz; $F(2)$ $128 \text{ Hz} \times 3 = 384 \text{ Hz}$; y así sucesivamente.

Una persona que no sea cantante tiene de 50-70 armónicos, pero una voz lírica entrenada puede llegar a tener más (es lo que llamamos los formantes de los cantantes). Estos formantes para las voces femeninas son aproximadamente de 3800 Hz, y para la voz masculina de 3300 Hz. Esto permite proyectar la voz por encima de la orquesta y lograr que se la oiga bien desde el fondo de la sala, sin lesionar su laringe.

Del mismo modo que las huellas dactilares sirven para identificar al hombre, la voz le imprime su personalidad y revela su estado emocional.

Si a dos personas se les distinguiese la voz sólo por la frecuencia fundamental, habría muchísimas personas que tendrían la misma voz, pero esto no es así porque existen otros elementos que hacen que las voces sean diferentes, y es por la forma del tracto vocal, desde las cuerdas a los labios, los armónicos y los formantes.

El formante del cantante es la capacidad de concentrar su voz sobre los formantes tercero, cuarto y quinto (3800 Hz) que es la zona de máxima sensibilidad del oído humano. Es lo que se dice «colocar» la voz. Las cantantes que no «colocan» la voz no pueden proyectar por encima de la orquesta a pesar de que canten a mucho volumen.

La voz humana se caracteriza por la tesitura, la sonoridad y la prosodia.

La tesitura de un cantante es la zona tonal en la que éste se encuentra cómodo cantando, la zona en la que puede cantar sin gran esfuerzo y sin

correr riesgo de fatigar su laringe. Por lo tanto, clasificar una voz será buscar qué extensión de notas recoge esa zona ideal de cada cantante para, en función de cuáles sean sus notas «cómodas», distinguir: a un tenor, un barítono, o un bajo, si se trata de voces masculinas, o a una soprano, una mezzosoprano, o una contralto, si se trata de voces femeninas.

La tesitura no debe confundirse con el rango vocal. El rango vocal es el conjunto de notas desde la más grave a la más aguda, que con mayor o menor esfuerzo puede emitir un cantante.

Si el rango vocal de un cantante lo dividimos en tres partes: baja, media y alta, estamos hablando de tres registros, el de pecho para las notas graves, el medio para notas medias y el de cabeza para notas agudas. El paso de un registro a otro se llama pasaje.

A pesar de todo, la experiencia científica y la observación metódica de las características físicas del cantante, nos pueden ofrecer indicios, en ocasiones incluso claros, sobre cuál pueda ser su tesitura.

La forma de la laringe del cantante, por ejemplo, acostumbra a condicionar la tesitura de su voz. Así pues, la mayoría de los tenores tienen un cuello grueso y los músculos del cuello están bien desarrollados. Su laringe apenas sobresale ya que el cartílago tiroideo es poco prominente y menos desarrollado que en un barítono o en un bajo. La *membrana cricotiroides* es corta y muy fuerte, lo que le da una voz potente de cabeza. La laringe de los barítonos y bajos es más protruyente.

Entre una soprano y una mezzosoprano, en cambio, estas diferencias anatómicas del cuello apenas se distinguen a simple vista.

Otros indicios los encontramos, por ejemplo, focalizando la atención en la medida de las cuerdas vocales. ¿Se han fijado ustedes en que, normalmente, las voces de bajo corresponden a hombres enormemente altos de estatura? ¿Por qué ocurre eso? Eso ocurre porque, lo normal, es que un hombre de una gran envergadura física, tenga también unas cuerdas vocales más largas y de mayor medida que un hombre bajito y pequeño. Si las cuerdas son más largas y grandes, vibran más lentamente al paso del aire entre ellas, con lo cual el sonido resultante es más grave, es decir, más bajo. La *altura* de notas a la que puede llegar un cantante depende en gran medida de la longitud y número de vibraciones de sus cuerdas por segundo. Todas estas variaciones anatómicas, junto con los factores acústicos ayudarán también a clasificar una voz. Con las laringes de los cantantes ocurre como con las manos de los pintores: «de su simple observación no se puede deducir la capacidad artística sino simplemente el grado de normalidad».

Como ya hemos apuntado, las voces, tanto femeninas como masculinas se dividen en agudas, medias y graves, lo que da lugar a las categorías básicas siguientes de soprano, mezzosoprano y contralto, en la mujer, y de tenor, barítono y bajo en el hombre. En cada una de ellas, pueden apreciarse características físicas que las determinan.

La soprano es la voz femenina más aguda (no olvidemos que la palabra **Soprano**, deriva del latín «*soperanus*» o voz superior; voz que va por encima de las otras). Tiene una extensión con un rango entre 258 Hz a 1034 Hz y sus cuerdas vocales miden de 16 a 18 mm de longitud. La **Mezzosoprano**, como su nombre indica, es una voz más grave que la de la soprano, una voz que pasa más tiempo en una zona tonal más intermedia, aunque puede realizar también puntualmente agudos importantes. Sus cuerdas son más largas, de 19 a 21 mm. Finalmente, encontramos a la **Contralto**, la voz femenina más grave de todas, con un registro situado entre los 193 Hz a los 775 Hz, y unas cuerdas que miden de 18 a 22 mm de longitud.

En las voces masculinas, la voz de **Tenor**, la más aguda de ellas, tiene un rango de 128 a 520 Hz. y sus cuerdas miden de 20-22 mm. Acostumbra a tener un timbre cálido y seductivo. A continuación encontramos la voz de **Barítono**. Aunque la palabra deriva del griego y significa «voz baja», en realidad describe a la voz masculina intermedia. A menudo se ha dicho que es la voz más natural en el canto del hombre, frente a la voz de tenor que a menudo debe ser construida en alguna medida por el cantante, o la del bajo, menos frecuente. Su registro está entre los 100 Hz a los 390 Hz y sus cuerdas miden de 22 a 24 mm. La voz de **Bajo**, como su nombre indica, es la voz masculina más grave. Con un registro entre 65 Hz a 325 Hz, en ella predomina la posición y resonancia de pecho. El sonido apoyado en la caja torácica le permite desplegar el espectro más grave y profundo de la voz del hombre. Sus cuerdas miden de 24 a 26 mm.

Finalmente, entre las voces masculinas, encontramos la más peculiar, la del **Contratenor**. Esta voz merece categoría aparte. Se trata de una voz más aguda que la del tenor y con trazos feminizados. Se apoya en las resonancias de la cabeza y es capaz de alcanzar un «pitch» muy alto. Sin embargo, es una voz conseguida a partir de entrenar una técnica especial, desarrollada a partir de mediados del siglo XX, que pretende acercar al cantante actual a la tesitura y al sonido que se supone que, en tiempos antiguos, habían tenido los *castrati*, sin que para alcanzarla deban recurrir, naturalmente, a los sacrificios físicos a los que aquellos debían someterse.

Sus cuerdas son largas de 25 mm y muy finas y cuando emiten notas muy altas llegan a alcanzar los 27 mm de longitud, puesto que, en realidad, este tipo de construcción de la voz, no parte de una morfología de tenor, sino más bien de la de barítono.

Las que hemos mencionado son las grandes categorías de la voz en el canto pero, dentro de ellas, se distinguen además distintas subcategorías, en función de la potencia, la amplitud de sonido, el peso de éste, el color, el timbre, e incluso la extensión de cada voz. La extensión de un cantante, es decir, el número de notas que éste puede cantar bien, suele ser de dos octavas, o dos octavas y media, es decir, dos veces o dos veces y media la escala de 7 notas que todos conocemos, aunque, en casos excepcionales, pueden llegar hasta tres, y también este aspecto influye en la distinción de las subcategorías.

Así, por ejemplo, tanto dentro de las voces de soprano, como dentro de las de tenor, distinguimos a la Soprano o el Tenor ligeros, a la Soprano o el Tenor líricos, y la Soprano o el Tenor *spintos* (o dramáticos).

Tanto la **Soprano como el Tenor ligeros** son voces generalmente pequeñas, que no pesan, con poca potencia, y que no tiene gran volumen pero que, precisamente por tener todas esas características, poseen una gran agilidad, son capaces de ejecutar notas muy rápidas en poco tiempo, y tienen una enorme facilidad para volar hacia las zonas agudas y sobreagudas. Estas voces son una *piuma al vento*, es decir, no llegan muy lejos desde el punto de vista de la potencia, pero vuelan y se elevan con una enorme facilidad, impulsadas solo por una brisa ligera.

Las **Sopranos y los Tenores líricos**, son las voces del amor en la ópera romántica. En ellas, al ser un poco más voluminosas, ya cabe el sentimiento amoroso, que no cabía en cambio en las estrecheces ligeras de las anteriores, más adecuadas para la filigrana vocal. Las voces líricas pierden los sobreagudos estratosféricos de las ligeras, pero ganan en riqueza tímbrica, en matices, y en volumen, cosa que les permite cantar con orquestas más grandes y hacerse oír a través de ellas.

En las **Sopranos y los Tenores *spintos* o dramáticos** encontramos, finalmente, la máxima potencia en voces agudas. *Spingere*, en italiano, significa empujar, y si se utiliza este verbo para definir la categoría es, precisamente, porque en determinados momentos, ésta es la sensación que proyectan estas voces, parece que «empujan» el sonido para sacar esa potencia que las caracteriza y para salvar el volumen de las orquestas más densas de la historia de la ópera. Son voces de color algo más oscuro que las anteriores, que se mueven esencialmente en la zona central de

su tesitura, y que tocan sólo puntualmente las notas más agudas, aunque, por su volumen, cuando lo hacen, producen un gran efecto. Wagner, Puccini, o Strauss son algunos de los compositores que las utilizan a menudo.

También en las categorías de **Mezzosoprano**, **Barítono** y **Bajo** se establecen subcategorías similares a éstas ya comentadas en las voces agudas, sin embargo, y con el fin de no cansarles, dejaremos su análisis para mejor ocasión.

Pero en la utilización de la voz que hacen los cantantes líricos, existen otros conceptos absolutamente fundamentales que debemos considerar tales como el **Fiato**. *Sofiare*, en italiano, significa «soplar». La capacidad de *Fiato* de un cantante de ópera es la capacidad de reserva pulmonar de aire y el dominio de la técnica que le permite ir administrándolo mientras canta con el mayor celo posible, con el fin de evitar, tanto como pueda, la necesidad de volver a tomarlo.

Piensen ustedes que, a diferencia por ejemplo de lo que hace un violinista el cual, moviendo el arco del violín arriba y abajo, podría estar haciendo música ininterrumpida hasta que quisiera, cada vez que un cantante tiene que tomar aire, tiene que interrumpir el sonido que está emitiendo y, por lo tanto, tiene que fragmentar la música que está haciendo. Teniendo esto en cuenta, no es difícil de comprender que, cuanto menos veces tenga que tomar aire un cantante, frases más largas será capaz de cantar, y por lo tanto, mayor musicalidad tendrá su interpretación.

A mi me gusta resumir la importancia del control del *Fiato* en el canto con las siguientes frases: ***Cuanto más aire gasta un cantante, más a menudo tiene que volver a inspirar y, cada vez que inspira, tiene que dejar de cantar!***

Nuestro país puede presumir de haber dado la mayor y más grande maestra en el control del *Fiato* de la historia reciente de la ópera mundial, que no es otra que la soprano Montserrat Caballé.

Otro elemento a considerar, es el **Timbre de la voz**. Llamamos Timbre de una voz a la manera como suena ésta. El timbre está compuesto por armónicos. Se caracteriza por su color (claro y oscuro), volumen (pequeño y grande), espesor (grueso o delgado), mordiente (timbrado o destimbrado).

Hablemos un momento también de la **intensidad**. La Intensidad es la energía que gasta el cantante, por segundo. Un cantante medio tiene una voz que alcanza los 110 dBs, pero algunos pueden alcanzar los 120 dBs, mientras que la voz hablada sólo llega a los 70 dBs.

Hay que matizar, sin embargo, que una gran intensidad no es sinónimo de una gran calidad. Citando de nuevo a la gran soprano ya mencionada, recuerdo la cantidad de veces que le he oído decir que «**cantar no es chillar**» queriendo manifestar que para cantar bien hay que tener técnica sin aplicar fuerza.

La calidad de la voz depende de tres condiciones indispensables de las cuerdas vocales. La **vibración**, el **cierre** y la **lubricación**. La vibración, cuando las cuerdas vocales no vibran o sólo lo hacen parcialmente, la calidad de la voz es pobre. El cierre, si las cuerdas no contactan bien no se produce el sonido y si no hay sonido no hay voz. La lubricación que es la que permite que las cuerdas vibren a 200-300 vibraciones por segundo sin que la voz se rompa. Cuando las cuerdas vocales se sobrecalientan, se secan, y es entonces cuando el cantante siente la necesidad de aclarar la voz. Como ejemplo veamos que si frotamos las manos a una frecuencia de 10 veces por segundo, notaremos como se calientan, pues lo mismo ocurre con nuestras cuerdas vocales.

La laringología nace en 1854 gracias al profesor de canto Manuel García que, fascinado por el instrumento vocal humano, logra observar por primera vez las cuerdas vocales en movimiento gracias a un espejillo de dentista al que proyecta los rayos de sol y los refleja en otro espejo. Así pues este avance en la medicina es gracias a la curiosidad de un maestro de la lírica y marcará el inicio de una parte de la otorrinolaringología.

INFLUENCIAS EN LA VOZ PROFESIONAL: Los cantantes están expuestos a dos tipos de patologías. Las que sufren el resto de las personas y las propias de su actividad vocal profesional, tales como el medio ambiente y los cambios de técnica. La condición ambiental que más perjudica a su voz es el aire acondicionado, tanto de los teatros como de los medios de transporte, especialmente el del avión que es muy seco y por lo tanto daña la laringe.

El entrenamiento vocal y las horas de estudio hay que moderarlas. Un cantante medio lo hace entre una y tres horas diarias. Nunca debe cantar sin una fase de calentamiento de la voz consistente en vocalizar con la boca cerrada, durante unos minutos, de lo contrario puede lesionar sus cuerdas. Cantar durante 6 a 8 horas diarias es excesivo y es el mejor modo de desarrollar lesiones cordales tales como nódulos o hematomas. Sería como a un atleta exigirle muchas horas de esfuerzo muscular.

FARMACOS Y VOZ PROFESIONAL: Los antihistamínicos producen sequedad laríngea y de las cavidades resonadoras. En caso necesario se tomarán 8 horas antes de la función o la noche anterior, y siempre ingiriendo mucho líquido.

Los corticoides inhalatorios tienen un efecto inmediato sobre el asma pero lesionan la mucosa laríngea y bucal con la posible sobre infección micótica. Su uso repetitivo atrofia las cuerdas vocales. Hemos podido observar a algunos cantantes que, sin tener enfermedad bronquial, se aplican broncodilatadores para tener más capacidad pulmonar y aumentar su *fiato*.

Los corticoides orales por su efecto inmediato se tienden a prescribir en fases agudas, si bien se aconseja que se haga en la forma correcta, con períodos cortos y dosis decrecientes. Durante su toma evitar el alcohol y recomendar dieta estricta para no aumentar de peso, por retención de líquidos. Los antihipertensivos resecan la laringe y espesan el moco. Algunos de ellos producen tos irritativa frecuente y hay que cambiar de molécula. La prescripción de fármacos para dormir es común entre los cantantes pero deben conocer su efecto secundario de sequedad laríngea. Por último los vasoconstrictores nasales, tienen efecto rebote y tendencia a la adicción.

Los cantantes tienden, por su tipo de vida, a la automedicación, pero hay que advertirles a menudo que, en todo caso, ésta debe ser hecha con rigor pero con respeto. El día de la actuación el cantante debería hablar poco, anular o limitar las entrevistas, dormir mucho, cenar ligero, y calentar la voz correctamente y durante unos minutos, antes de la actuación.

HORMONAS Y VOZ: La laringe humana es muy sensible a los cambios hormonales. Hay tres hormonas que influyen en la voz, los andrógenos, los estrógenos y la progesterona. Cada hormona tiene una función especial sobre la voz. Esta influencia es primordial en la pubertad y persiste a lo largo de nuestra vida.

En un tercio de las mujeres, la voz cambia durante el ciclo menstrual, debido al edema de las cuerdas vocales secundario, y a los niveles de estrógenos y progesterona durante los 4 días que preceden a la menstruación, que provocan sequedad laríngea y necesidad de aclarar la garganta, una menor agilidad para cantar, y un registro vocal más estrecho. Si la voz se fuerza en esta fase, el riesgo de formación de nódulos es alto.

La progesterona también produce disminución del tono muscular de las cuerdas con mayor permeabilidad vascular, con lo cual se favorece

un edema de las cuerdas vocales durante la semana previa a la menstruación. Si hay un equilibrio entre las dos hormonas, el edema de la cuerda vocal será mínimo. Otro síntoma del **síndrome premenstrual** de la cantante es el cansancio y la pérdida del *pianísimo*, alteración de algunos armónicos en el registro más alto con pérdida de la calidad de la voz, siendo esta más velada. Es la disfonía típica días antes de la regla y los dos primeros días de la misma, además de los cambios psicológicos, el malestar abdominal y una mayor tensión.

El desequilibrio repetitivo entre estrógenos y progesterona en la última semana del ciclo menstrual causa un edema vocal cíclico, como ocurre con sus piernas, que a menudo les obliga a forzar su voz, pero a pesar de todo, y en realidad, todos estos síntomas son más evidentes para la cantante que para el oyente.

Las cantantes que toman anticonceptivos orales también pueden presentar alguno de estos síntomas, sobre todo si la píldora es bifásica (o sea que contiene estrógenos y progesterona) lo que les altera la voz. Suele acompañarse de gastritis por reflujo, afectando la parte posterior de las cuerdas vocales y causando mayor sequedad laríngea.

LA VOZ EN EL EMBARAZO: Durante este período, en las cantantes profesionales, la voz es menos brillante e incluso hay pérdida de agudos, puesto que aumentan los estrógenos y los progestágenos. Entre los dos y los siete meses de embarazo la imagen de las cuerdas vocales muestra sequedad. Después de los siete meses, suelen tener problemas del soporte respiratorio por la dilatación del útero, lo que es normal; su reflujo gástrico puede aumentar y necesitar medicación.

VOZ Y MENOPAUSIA: Durante la menopausia hay nuevas situaciones. Recordemos que lo que hoy entendemos por síndrome menopáusico es sólo un concepto de nuestro tiempo. En la Edad Media, por ejemplo, éste no existía, ya que la vida media de una mujer se situaba entre los 35 y los 40 años. Es, por tanto, en el siglo XX cuando la menopausia tendrá mayor repercusión en las mujeres. La menopausia hoy representa prácticamente la mitad de la vida de la mujer ya que una mujer nacida en 1980 tiene una expectativa media de vida de 90-95 años.

En el período pre-menopáusico el nivel de progesterona disminuye, así como la secreción de hormonas masculinas. Hemos podido ver algunas sopranos con 65 años o más, que mantienen la misma tesitura. Pero para algunas cantantes sobre los 50 años nos consultan por

plantearse la duda entre la continuidad de su carrera profesional o su salud. También hay cambios corporales que redistribuyen la grasa siendo entonces cuando deben tener más cuidado con la dieta diaria, así como atrofia vocal, pérdida de ciertas frecuencias fundamentales y fatiga vocal.

La variación de los niveles de estrógenos y progesterona, pueden afectar la conducción nerviosa del nervio recurrente de los cantantes, modificando el *vibrato que se transforma en trémulo*, o sea pasa de 7 vibraciones a cuatro por segundo.

VOZ MASCULINA: En el hombre los andrógenos son los que tienen efecto directo sobre la voz. Los corticoides tienen un efecto androgénico además de euforizante, lo que motiva a algunos cantantes masculinos a tomarlos para tener una mejor voz, pero es peligroso por su efecto rebote. Los tenores con sobrepeso tienen altos niveles de estrógenos y bajos de testosterona, hecho menos frecuente en los barítonos o bajos. Los bajos delgados poseen un alto nivel de andrógenos.

LA VOZ Y LA EDAD: Nuestra voz cambia con la edad. Es lo que se llama **Presbifonía**, concepto relativamente reciente. **La presbifonía** es el fenómeno natural del envejecimiento que afecta a las cuerdas vocales con pérdida de elasticidad, menor tono muscular y atrofia de las cuerdas, que producen una curvatura de las mismas y su contacto íntimo es incompleto. Hay fatiga al hablar y mayor al cantar, y con frecuente presencia de trémulo.

En las mujeres de cierta edad y debido a los cambios menopáusicos (bajada de estrógenos), sus cuerdas se hacen más gruesas y la voz más grave, con un progresivo estrechamiento de su registro, pérdida de los armónicos más altos y pérdida de la potencia vocal. **«Con el paso de los años la mujer masculiniza su voz y el hombre la feminiza».**

En el varón, a partir de los 70 años, se produce un efecto vocal contrario al de la mujer. Algunos cantantes de cierta edad recurren a la hormonoterapia androgénica para mantener su voz grave, pero es desaconsejable por los problemas prostáticos posibles.

El mecanismo más efectivo para corregir esta atrofia vocal es la rehabilitación vocal, la lubricación de las cuerdas, la higiene dental y oral, la actividad muscular y el tratamiento antirreflujo. Con el paso de los años, el cantante suele reducir su repertorio adecuándolo a sus nuevas condiciones.

El descenso de la hormona tiroidea también puede repercutir en la voz, por lo que es fundamental en estos casos administrarles tratamiento sustitutivo.

TABACO Y VOZ: Aunque no es frecuente, hay casos de cantantes que fuman, y su efecto sobre la mucosa respiratoria nasal les produce espesamiento del moco que desciende hacia la faringe y laringe irritándolas. La acción negativa del tabaco se potencia con el alcohol.

Aún a pesar de la rareza del cáncer de laringe en los cantantes, hay algunos ejemplos bastante conocidos. Recordemos a Enrico Caruso, fumador de dos paquetes diarios que murió a los 48 años de edad, al parecer a consecuencia de un cáncer bronquial que se complicó con un absceso pulmonar y empiema. Ettore Bastianini, fue diagnosticado en 1962 de cáncer laríngeo pero siguió cantando.

LESIONES VOCALES MÁS FRECUENTES DE LOS CANTANTES: Las lesiones que solemos encontrar en los cantantes profesionales están en relación con el borde libre de la cuerda vocal y suelen ser lesiones pequeñas que se manifiestan durante la fonación

De más a menos podríamos hablar de la **sobrecarga vocal**, que representa la manifestación de una actividad excesiva, aún a pesar de tener una buena técnica. La **hemorragia** de la cuerda vocal, que es más frecuente de lo que parece entre los cantantes líricos, ya sea por fragilidad capilar; toma de anticoagulantes o sobre esfuerzo vocal. Los **nódulos** vocales, que es la patología más temida por el cantante. Por ello hay que ser muy discreto y cuidadoso cuando se le tiene que explicar al interesado. El **déficit de cierre** glótico posterior por fatiga del músculo interaritenoides. Y por último la **Fonoastenia**, que es un diagnóstico que hacemos por exclusión. El efecto del **reflujo gástrico** es muy usual en la mayoría de ellos, por su ritmo de vida, alimentación y esfuerzo del diafragma. Las pautas de evitar café, medicación y un tratamiento postural en la cama, son importantes.

Cuando un cantante se queja de un problema vocal tras un esfuerzo la mayoría de veces tiene razón. La imagen de vídeolaringoestroboscopia nos mostrará un hematoma de la cuerda vocal coincidiendo con el desgarramiento violento. En este caso la voz pierde el 10-15% de su potencia. Suelen bajar de medio tono a un tono y medio en las notas altas, aunque los tonos graves se mantienen. Esto le da la sensación de cansancio y necesidad de aclarar la garganta con frecuencia y al final de la representación

la laringe le duele. En estas circunstancias, y dado que su registro está afectado, el cantante tiene que forzar más la voz, para evitar ser cubierto por la orquesta. Está claro que un cantante con una buena técnica tiene una salud vocal mucho mejor.

Un hematoma de la cuerda vocal representa, para el profesional de la lírica, la retirada temporal del escenario hasta su total resolución. El mecanismo de producción puede ser tanto por un esfuerzo vocal intenso como por un golpe de tos o un resfriado. Cada año en la temporada operística del Gran Teatro del Liceo hay algún cantante lesionado por este motivo y debe suspender las actuaciones para hacer reposo vocal.

Los cantantes «hipocondríacos de la voz» después de años de conocerlos los defino como «aquellos que siempre consultan pero que nunca curan.» Son obsesivos de tener un microbio en sus cuerdas, de tener mucho moco o tener alergia a algunos teatros, aunque en realidad es su inestabilidad emocional la que los traiciona. Es el pánico escénico.

No es cierto que para cantar bien se deba estar obeso, aunque la obesidad no impide, en casos concretos, cantar bien. Ni por supuesto lo es el tópico largamente repetido de que la gran María Callas perdiera su voz por haberse adelgazado. María Callas perdió su extraordinaria capacidad y finalmente su voz, por razones mucho más complejas, que en este momento no podemos desgranar.

La elección del repertorio adecuado y su actualización es de gran importancia para mantener una voz profesional. Una buena técnica y controles frecuentes de la voz por un laringólogo, es el mejor aliado para una carrera profesional prolongada.

El don de una voz o el talento de una persona para cantar no radican exclusivamente en la laringe sino en la sensibilidad, inteligencia y la capacidad de aprendizaje. Este don se tiene o no se tiene.

BIBLIOGRAFÍA

- Abaza MM, Levy S, Hawkshaw M, *et al.* Effect of medications on the voice. *Otolaryngol Clin North Am.* 2007; 40:1081-1090.
- Abitbol P, Abitbol B. Sex hormones and the female voice. *J Voice.* 1999;13(3):424-46.
- Amir, O., Biron-Shental, T., Muchnik, C., Kishon-Rabin, L. Do oral contraceptives improve vocal quality? Limited trial on low-dose formulations. *Obstet. Gynecol.* 2003;101:773-777.
- Clarós, P. «La veu i la òpera. Visió del metge ORL». *Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.* Abril-Junio 2015. Vol. 30 (2); 47-51.

- Davies, D. G., & Jahn, A. F. (1999). *Care of the Professional Voice: A Management Guide for Singers, Actors and Professional Voice Users*. Butterworth Heinemann: Oxford; 1999.
- Hamdan AL, Mahfoud L, Sibai A, Seoud M. Effect of pregnancy on the speaking voice. *J Voice* 23, 2009 Jul; 490-493.
- Lundy DS, Silva C, Casiano RR, Lu FL, Xue JW. Cause of hoarseness in elderly patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(4):481-485.
- Pontes P, Brasolotto A, Behlau M. Glottic characteristics and voice complaint in the elderly. *J Voice*. 2005;19:84-94.
- Roy, N., Stemple, J., Merrill, R. M., *et al.* Epidemiology of voice disorders in the elderly: Preliminary findings. *Laryngoscope*, 2007; 117, 628-633.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Muchas gracias al Dr. Clarós por su preciosa conferencia que nos ha trasladado al fantástico mundo de la lírica.

Tengo dos preguntas de tipo técnico. La primera, cómo se puede filmar la laringe mientras el sujeto está cantando. Y la segunda, si existen estudios de diversos cantantes examinando sus cerebros con técnicas de imagen.

Gracias de nuevo.

Prof. Calatayud

En primer lugar felicitación por la magnífica exposición que ha hecho el Dr. Clarós. Me imagino que las dificultades técnicas han debido ser muy importantes al compaginar la resonancia magnética, visión directa de las cuerdas vocales y tono de voz. Existen en España y en el mundo coros y voces de niños que naturalmente tienen unas características especiales como los «Seises de la Catedral de Sevilla» o «Los infanticos del Pilar». ¿Han hecho ustedes o sabe si existen estudios sobre la voz del niño y la educación de la voz? También existían los castrati con el fin de mantener un tono de voz tiple o afinado. ¿Han hecho algún estudio de la modificación de las cuerdas bucales como consecuencia de la alteración hormonal?

XV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 31 DE MAYO DE 2016

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

**POR QUÉ NOS CANSAMOS.
LA EXPLICACIÓN DEL CARDIÓLOGO**

***WHY WE GET TIRED.
THE CARDIOLOGIST EXPLANATION***

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

Académico de Número

**ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS.
LA POLIPÍLDORA CARDIACA**

***DRUG COMBINATIONS.
THE CARDIOVASCULAR POLYPILL***

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO LORENZO FERNÁNDEZ

Académico Correspondiente

POR QUÉ NOS CANSAMOS. LA EXPLICACIÓN DEL CARDIÓLOGO

WHY WE GET TIRED. THE CARDIOLOGIST EXPLANATION

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

Académico de Número

Resumen

El cansancio es la disminución de la fuerza o resistencia física al esfuerzo que se suele acompañar de sensación de malestar, se denomina también fatiga, lasitud o astenia, y se distingue bien de la disnea en la que la fatiga es respiratoria.

Prácticamente todas las enfermedades sistémicas tienen como síntoma común el cansancio, pero en esta breve revisión se aborda el estudio de situaciones como las variaciones de la frecuencia cardíaca por aumento o reducción de la misma, sin cardiopatía estructural de base, así como las situaciones clínicas que se plantean con el tratamiento antihipertensivo que produce síntomas iatrogénicos en los pacientes, sobre todo en los octogenarios. Los conceptos de gasto cardíaco y presión arterial, los determinantes de los mismos y las modificaciones que sufren con el tratamiento, permiten explicar el cansancio en muchas de las situaciones que se presentan.

Abstract

Tiredness is the decreased strength or endurance effort that is often accompanied by feeling sick, also called fatigue, lassitude or asthenia, and is different to dyspnea that is fatigue with difficulty breathing.

All systemic diseases have this common symptom, fatigue or tiredness, but in this brief review, we show the explanation of this symptom in heart rate variations without structural heart disease. Also in patients in which antihypertensive therapy produces iatrogenic symptoms, especially in octogenarians patients. The concepts of cardiac output and blood pressure and their determinants changes with heart rate modifications and with sharp reductions with antihypertensive treatment, help to explain fatigue in many of these situations.

INTRODUCCIÓN

El cansancio es definido en el diccionario de la Real Academia Nacional de Medicina de España como la disminución de las fuerzas o de la resistencia física o mental como consecuencia de un esfuerzo, de un trabajo o de una tensión intensos o prolongados, por lo general acompañada de una sensación de malestar y extiende el concepto a los sinónimos fatiga, lasitud, y otros conceptos intercambiables como astenia, fatiga, debilidad y agotamiento.

Son numerosas las circunstancias en que aparece este síntoma, que puede ser pasajero sin patología subyacente, o aparecer en numerosos trastornos leves o moderados, o en enfermedades más graves agudas o crónicas desde infecciones leves y transitorias a otras crónicas y graves como la infección por HIV, la tuberculosis y otras como: Trastornos metabólico - endocrinos. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Deficiencias nutricionales/vitaminicos. Trastornos alimentarios. Trastornos hematológicos. Anomalías hidroelectrolíticas. Enfermedades inflamatorias intestinales. Neoplasias. Enfermedades que terminan en Insuficiencia renal severa, Insuficiencia hepática avanzada e Insuficiencia respiratoria crónica. Enfermedad neuromuscular. Causas infecciosas. Efectos secundarios a tratamientos farmacológicos. Drogas y Toxinas. Situaciones especiales como Embarazo o menopausia. Trastornos del sueño (por ejemplo: apnea del sueño). Cansancio permanente debido al Síndrome de Fatiga Crónica (SFC).

Por último todas las enfermedades cardiovasculares (CV) en algún momento de su evolución, pueden manifestar cansancio como síntoma clínico dominante, y este no es nada sorprendente. Una insuficiencia cardíaca o una valvulopatía evolucionada no sorprenden por presentar cansancio además de otros síntomas. Pero se acepta que algunas alteraciones cardiovasculares cursan asintomáticas y por tanto se comprende mal que el paciente pueda presentar cansancio.

En esta breve revisión nos referiremos a la explicación de este síntoma tan frecuente en esos trastornos aparentemente banales, y porqué el tratamiento llega a empeorar este síntoma, el cansancio.

Para poder entender la fisiopatología de este síntoma en cada una de las circunstancias que vamos a analizar, conviene comenzar recordando que la fisiología del sistema cardiovascular se dirige directamente a mantener el gasto cardíaco con una presión de perfusión adecuada, que permita el aporte suficiente de oxígeno y energía al todos los siste-

mas orgánicos. Para que su función sea eficaz el aparato CV interacciona con el correcto funcionamiento del aparato respiratorio, sistema musculoesquelético, sistema nervioso central, periférico y autónomo, tejido sanguíneo, así como un sistema metabólico energético que permita la utilización periférica eficaz.

Función del sistema cardio-vascular

La función principal del sistema CV es mantener el gasto cardíaco suficiente para realizar el aporte y retirada de gases, nutrientes, hormonas, etc, a y de los diferentes órganos y tejidos del organismo.

El gasto cardíaco (GC) se corresponde a la suma de los diferentes flujos sanguíneos regionales que en condiciones normales se regulan por diferentes mecanismos de carácter local o general: pH, PO₂, tono simpático, hormonas, mecanismos endovasculares constrictores o dilatadores, dependiendo en cada momento de las necesidades de cada órgano o tejido. La forma más sencilla de definirlo es como el resultado del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca por minuto. Tanto el volumen como la frecuencia tienen sus determinantes que a continuación analizamos.

Qué mecanismos controlan el funcionamiento del corazón y el mantenimiento del gasto cardíaco

El primer mecanismo que explica como funciona el corazón, es el de **CONTRACTILIDAD**. La capacidad de acortarse de la fibra miocárdica, partiendo de una elongación previa (precarga), y contra una carga determinada, que denominamos postcarga. Por lo tanto, en la práctica usamos el concepto de contractilidad como la propiedad del músculo cardíaco de generar más o menos fuerza, y con ello presión, a un volumen de llenado ventricular determinado.

Actualmente la forma más aceptada clínicamente de valorar la contractilidad es la fracción de eyección.

Para que una fibra muscular se acorte, previamente tiene que elongarse, y la contracción o acortamiento es proporcional a su grado de estimulación previo. Esto es lo que conocemos como Ley de Frank Starling. Para cada capacidad de acortarse de una fibra, para cada estado contráctil, su acortamiento será tanto mayor cuanto mayor sea su alargamiento.

En el corazón intacto el volumen que se eyecta para cada estado contráctil será proporcional al llenado, a mayor llenado diastólico, mayor volumen de eyección. Hasta un punto en que no pueda elongarse más pues se produciría una dilatación patológica que haría caer la contracción.

Esta contracción depende de la integridad de la unidad contráctil, que es el sarcómero, con sus dos tipos de proteínas contráctiles filamentosas en forma helicoidal, unas gruesas compuestas por dos moléculas helicoidales de alto peso molecular la molécula de miosina, y los filamentos delgados de dos unidades de actina. Las cadenas de miosina se separan en uno de sus extremos y forman dos estructuras globulares o «cabezas» de la miosina, que se doblan y se unen a la actina. Las cadenas de actina entrelazadas, con filamentos de tropomiosina y acúmulos de troponina, que se distribuyen a lo largo del complejo. La contracción consiste en el desplazamiento de las moléculas de actina hacia el centro del sarcómero, debido al cambio espacial de las cabezas de la miosina que permite el desplazamiento de la actina y desacoplamiento de la unión.

En el corazón intacto la contracción relajación produce los cambios de volumen que caracterizan al ciclo cardiaco. Al final de la diástole el ventrículo está distendido por el volumen de llenado, que corresponde al volumen residual ventricular al final de la sístole más el volumen de retorno venoso, dependiendo de la distensibilidad del ventrículo produce una presión de llenado. EL cierre de la válvula aurículo ventricular coincide con el inicio de la contracción ventricular.

La contracción ventricular genera un aumento rápido de presión intraventricular, que cuando supera la presión diastólica de la aorta, inicia la eyección sistólica, que finaliza con el cierre de la válvula Ao. El ventrículo queda con un volumen al final de la sístole. La diferencia entre el volumen de llenado y el volumen telesistólico es el volumen de eyección o volumen latido. El porcentaje de volumen de llenado que es eyectado es lo que denominamos fracción de eyección, que es un cálculo sencillo. Volumen de eyección (volumen telediastólico, menos el volumen residual telesistólico) en relación al volumen telediastólico (VTD-VTS/VTD). Normalmente es del 60% y se reduce en las situaciones de insuficiencia ventricular o insuficiencia cardiaca.

La **Precarga** es longitud de la fibra al final de la diástole, cuando se va a iniciar la contracción y está fundamentalmente determinada por el volumen diastólico final y la presión que genera con la distensibilidad ventricular. El volumen diastólico final es el volumen telesistólico más el retorno

venoso. Para cualquier grado de contractilidad a mayor precarga o retorno venoso, mayor es el volumen sistólico o de eyección, pero también si se reduce el volumen de llenado, se reduce el volumen de eyección sistólico.

La **Poscarga** expresa la tensión contra la que se contrae el ventrículo, y que está determinada por la Ley de Laplace. $T = P \times R / 2h$. Es tanto mayor cuando mayor es la presión que genera el ventrículo (P) y también cuanto mayor es el tamaño, el diámetro, ventricular (R radio). Al ser inversamente proporcional al grosor de la pared (2h) quiere decir que cuando menos hipertrófico tiene más postcarga y peor se acorta, y cuando más hipertrófico tiene menos postcarga y se acorta más fácilmente.

Cuando aumenta la presión arterial, se produce una mayor dificultad al acortamiento, al vaciamiento, con disminución transitoria del volumen de eyección sistólico y aumento del volumen residual telediastólico.

Por el contrario, si se reducen las resistencias vasculares periféricas, disminuye la postcarga, el ventrículo se contrae de forma más enérgica aumentando de esta forma el volumen de eyección sistólico.

Es decir los cambios en la postcarga y la precarga que pueden producirse en las diferentes situaciones de demanda circulatoria, condicionan cambios en la contractilidad.

El cuarto mecanismo que regula la función cardiaca es la **Frecuencia Cardíaca**, que varía según las necesidades metabólicas, el estado contráctil y el balance en la actividad del sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático.

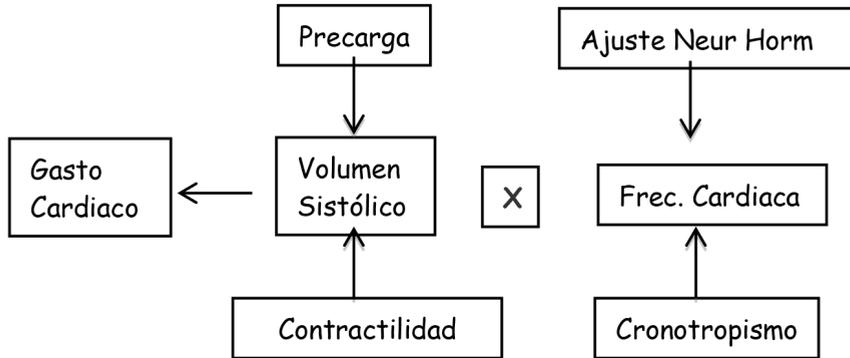
Por tanto el corazón responde a la demanda periférica, en función de su estado contráctil, el volumen de llenado, la resistencia al acortamiento o postcarga y la frecuencia cardiaca.

Fisiología Cardíaca y Fisiología Circulatoria

La función cardíaca se integra con el sistema vascular que en cada nivel tiene distintas propiedades. En las **Grandes Arterias**, o de conducción predomina la propiedad elástica que amortigua el flujo pulsátil y condiciona el tipo de curva de la presión arterial.

En las **arteriolas** o **arterias de resistencia** su capa muscular determina la resistencia vascular periférica y con ella la presión arterial y la variación y dirección del flujo a los distintos tejidos según las necesidades en cada momento.

La estructura de los capilares, permite el intercambio de gases, agua y otros elementos, con los tejidos.



Las venas por su delgada pared y gran distensibilidad, hace que sean el reservorio del sistema, donde se almacena hasta el 80% del volumen sanguíneo.

La sangre, elemento de transporte de gases y demás componentes requeridos para el correcto funcionamiento del organismo. Desde el punto de vista mecánico aporta el volumen necesario para la hemodinámica del sistema.

La función cardíaca se completa cuando el volumen sanguíneo se reparte en el continente del sistema circulatorio dependiendo de sus características, la resistencia del sistema arterial, y la distensibilidad del sistema venoso, como características principales. En el sistema arterial la sangre necesita alcanzar una presión de perfusión suficiente que venza las resistencias, para lo que precisa poco volumen, mientras que la mayor parte del volumen se quedará a baja presión en el sistema venoso de baja resistencia. De esta forma, en el sistema venoso se acumula el 80% del volumen sanguíneo total y en el sistema arterial y capilar circula el 20% restante. El **volumen o cantidad de sangre total del organismo** es un 0,70 a 0,80 ml/Kg, por lo que una persona de 70 Kg tendrá entre 4,900 y 5,600 l de sangre total. Para una persona de 50 Kg, su volumen total será de $50 \text{ kg} \times 0,70 = 3,500 \text{ l}$. De este volumen el 45% es valor corpuscular y el 55% plasmático, lo que determina la viscosidad que afecta también a las resistencias del sistema.

La cantidad o volumen total de sangre es diferente al **concepto de flujo**, que es la cantidad de sangre que pasa por un punto en un tiempo determinado, regularmente se mide en volumen por minuto. El flujo o volumen por minuto es el volumen latido por la frecuencia cardíaca en ese tiempo. Normalmente el volumen latido puede ser 70 ml, por lo que si la frecuencia es 70 x', el volumen minuto, o flujo por minuto será de 4,9 l/min. El índice cardíaco es el Vol min/m². Es relativamente más elevado en jóvenes, así en adolescentes es de 4,4 l min, en adultos 3,5 y en octogenarios 2,4 l min. Por tanto Volumen y flujo son conceptos diferentes, aunque en cifras parezcan lo mismo.

El sistema venoso es determinante para aportar un llenado suficiente al corazón, que permita el alargamiento de las fibras miocárdicas en diástole y se inicie la contracción. El retorno venoso depende de la resistencia que se oponga al mismo. Conforme más resistencia se produzca al retorno por la venas cavas menos volumen entrará a las cavidades cardíacas. Cuando la resistencia al retorno es negativa no hay dificultad para la entrada de sangre en el corazón y el GC no presentará variaciones, pero cuando comienza a aumentar la resistencia al llenado venoso, el GC comienza a reducirse, pudiendo llegar a un punto, donde la resistencia al retorno venoso es máxima, no dejando elevarse la presión de llenado y reduciendo el gasto hasta que se produce la interrupción del flujo. No hay llenado auricular, no hay GC (esta es una situación que clínicamente se reproduce muy bien en la situación de taponamiento cardíaco).

Cuando se produce cambios en la volemia (en el volumen total) se modifica el retorno venoso. Con más volumen, más retorno y más gasto. Con menos volumen, menos retorno y menos gasto. También se modifica el volumen venoso con los cambios en la resistencia arteriolar. Con una menor resistencia arteriolar (como ocurre en el ejercicio), aumenta el volumen de distribución de sangre a los territorios dilatados, aumenta el retorno de sangre venosa, y aumenta el gasto cardíaco. Por lo mismo un aumento de las resistencias arteriolas, reduce el gasto regional, reduce el retorno venoso y el llenado y se reduce el GC total.

La «**resistencia circulatoria arterial**» depende principalmente de la **resistencia arteriolar** y en menor proporción de los otros componentes vasculares, en particular de la viscosidad de la sangre. La **resistencia vascular total o resistencia vascular sistémica** es la suma de las resistencias circulatorias de los diferentes órganos y tejidos del organismo, las que a su vez se modifican en función de variables locales o sistémicas,

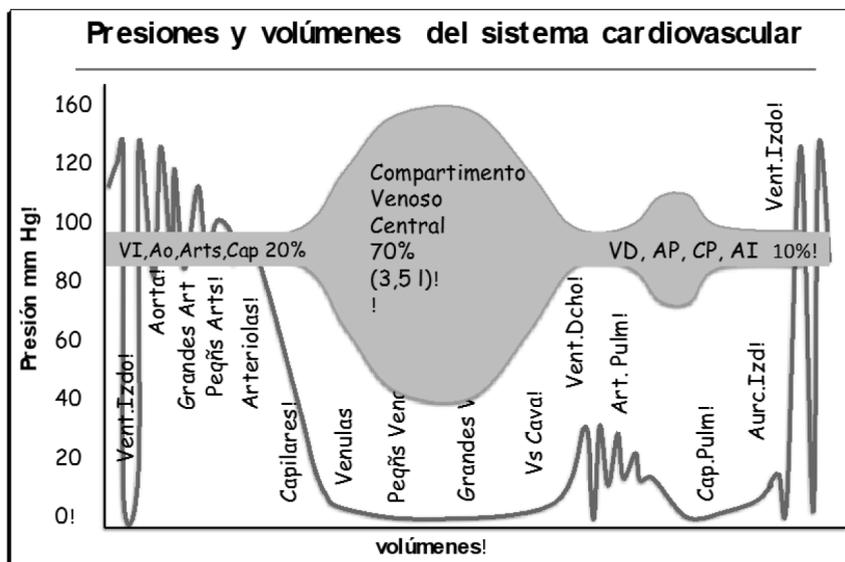
que regulan el flujo sanguíneo por el órgano o tejido en cuestión, de tal manera que cuando hay disminución de la resistencia se produce un aumento del flujo.

Un ejemplo de esta situación es el comportamiento de los vasos de los músculos esqueléticos en relación con el ejercicio. Cuando realizamos un ejercicio en el cual participan numerosos músculos en forma sucesiva se produce una vasodilatación de las arteriolas musculares con la consiguiente disminución de la resistencia y un aumento del flujo y del aporte de O₂ a los músculos. Simultáneamente hay aumento del retorno venoso, del tono simpático e incluso (en esfuerzos mayores) de las catecolaminas circulantes, con lo que se produce taquicardia, vasoconstricción y cambios en la contractilidad que en su conjunto explican los notables aumentos del gasto en este tipo de ejercicios.

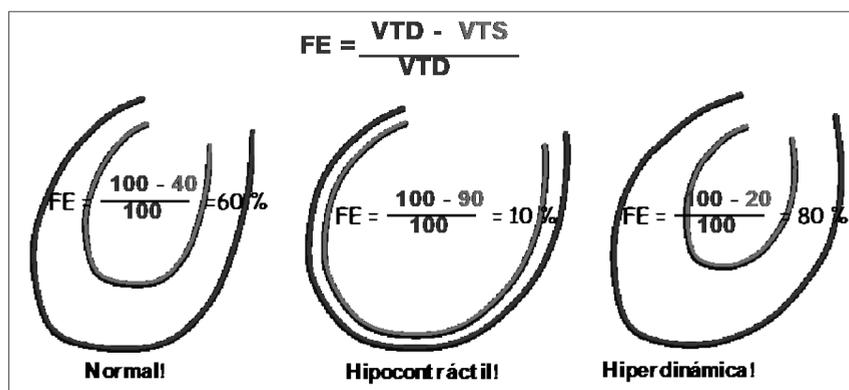
La **Presión Arterial** es uno de los parámetros de función circulatoria más importante y fáciles de medir. Expresa la relación entre la fuerza que ejerce el volumen eyectado del ventrículo frente a las resistencias del sistema arterial a la que se expulsa. El volumen de eyección depende del volumen de llenado o precarga y del estado contráctil del ventrículo.

Todos los parámetros que mantienen o incrementan el GC varían en cada circunstancia, en función de otras propiedades, como son: **La reserva cardíaca**, que es la capacidad que tiene el corazón para ajustar su contractilidad, distensibilidad diastólica y frecuencia cardíaca, para aumentar el gasto cardíaco varias veces en función de la demanda. **La reserva diastólica** cuando el ajuste del gasto se hace por aumento del llenado ventricular y retorno venoso de acuerdo con la ley de Frank Starling para cada grado de contractilidad. **La reserva sistólica o inotrópica** es la capacidad del corazón para aumentar la contractilidad, que permite aumentar con la misma precarga el gasto cardíaco, lo que depende de la integridad anatómico funcional de la miofibrilla y de su respuesta al estímulo simpático en el ejercicio. Se manifiesta por el aumento de la presión arterial que supera la TA en reposo. **La reserva cronotrópica** es la capacidad del corazón para aumentar la frecuencia cardíaca y de este modo incrementar el gasto cardíaco también ante el estímulo simpático.

Estas variables y funciones interrelacionan entre sí, para mantener el GC en la normalidad y permiten explicar las variaciones del gasto y sus efectos, tanto en condiciones de función cardíaca normal, como en la enfermedad o cualquier trastorno cardiovascular.



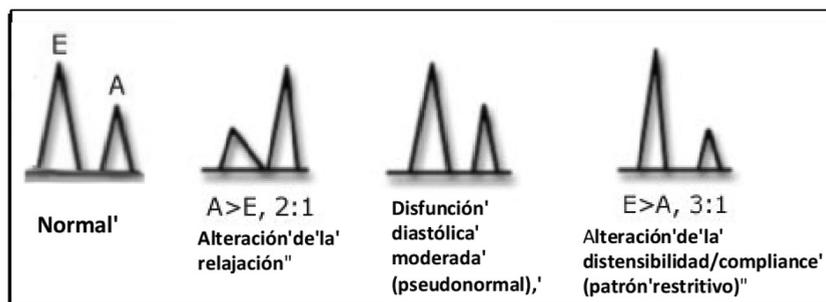
La contractilidad es la variable fundamental de la función cardiaca. Es la capacidad de acortamiento de los miocitos ventriculares para una precarga (elongación o llenado diastólico) y postcarga (tensión intramiocárdica) determinadas. La diferencia entre el volumen que alcanza en el llenado y el volumen residual al final de la sístole es el volumen de eyección. La forma más común de expresar el estado contráctil es la **Fracción de Eyección**, que se calcula como la relación entre el volumen residual (volumen al final de la diástole menos el volumen del ventrículo al final de la sístole) respecto al volumen tele diastólico. ($FE = (VTD - VTS) / VTD$). Normalmente es de un 60%. Conforme el corazón va deteriorando su contractilidad, va aumentando el volumen al final de la sístole, lo que hace que la diferencia telediastólico menos telesistólico vaya siendo progresivamente menor, con lo que esa menor diferencia en relación al volumen diastólico final significa una menor fracción de eyección. Cuando por determinadas circunstancias que analizaremos el estado contráctil aumenta, el volumen al final de la sístole se reduce mucho, la diferencia entre diástole y sístole se agranda, lo que hace que la fracción de eyección aumente. Con tres ejemplos dejando un volumen diastólico final fijo se puede entender fácilmente. Un VTD de 100 cc, con una contractilidad normal, deja un volumen al final de la sístole de 40, es decir el volumen



de eyección ha sido 60 cc. La FE será $100-40/100 = 60\%$. Si la función ventricular se ha deteriorado severamente, el volumen al final de la diástole ha aumentado, y el volumen de eyección se ha reducido, $VTD = 100$ cc. $VTS = 90$ cc., el volumen de eyección es de 10 cc. $FE = \frac{VTD - VTS}{VTD} = \frac{100 - 90}{100} = 10\%$. El tercer ejemplo para el mismo volumen telediastólico es una situación hipercontráctil. El Volumen al final de la sístole se ha reducido mucho, y el volumen de eyección ha aumentado. $FE = \frac{VTD - VTS}{VTD} = \frac{100 - 20}{100} = 80\%$.

La fracción de eyección mide pues la función sistólica ventricular, y la forma clínica más común de valorar la fracción de eyección es por estudio ecocardiográfico (ECO-CG), por ser esta técnica de imagen, incruenta, sin someter al paciente a radiación y fácilmente reproducible, lo que además de un diagnóstico permite un fácil seguimiento.

Además de medir la función sistólica de forma incruenta con el ECO-CG, hoy en día también se puede valorar el estado de la función diastólica por el mismo método. Antes del advenimiento del ECO-CG, hace ya

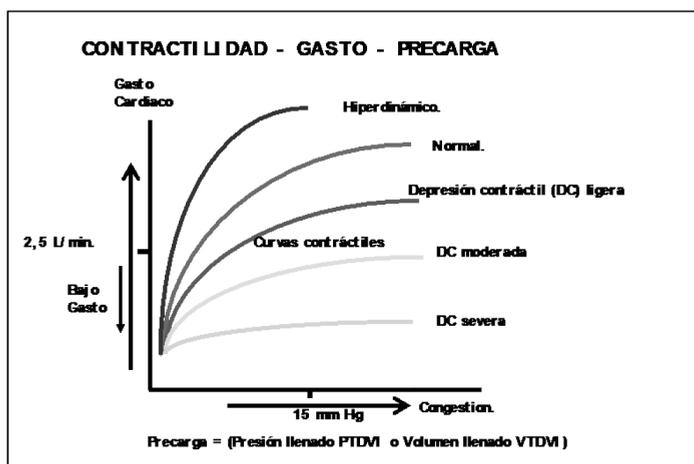


varias décadas, para valorar ambas funciones ventriculares había que recurrir al estudio hemodinámico midiendo las presiones y realizando una ventriculografía.

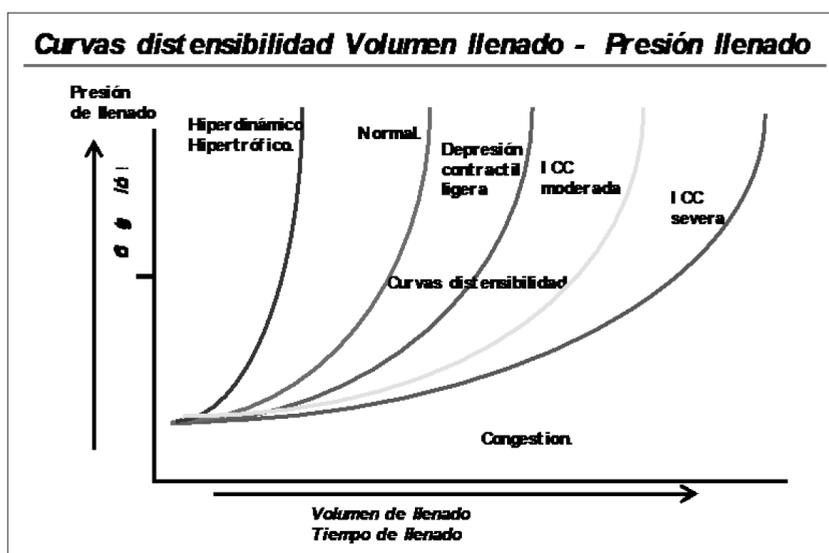
Los cuatro patrones que se muestran en la gráfica son los más habituales a la hora de diagnosticar la normalidad del llenado diastólico o la alteración en la misma, con alteración en la relajación donde la onda A es superior a la onda E ($A > E$ 2:1) que es el patrón invertido del normal. El patrón restrictivo tiene una onda E prominente pero con un llenado muy rápido, un tiempo de deceleración muy corto, con onda A sensiblemente inferior a la onda E.

Para que una fibra miocárdica se acorte, previamente tiene que haberse elongado. Con el máximo estiramiento alcanza el mayor acortamiento, la mejor contractilidad. Esta relación entre la distensión en diástole, la capacidad contráctil y el volumen que expulsa para cada estado contráctil es lo que se conoce como Ley de Frank Starling. Cuanta más fuerza contráctil tiene una fibra con menos volumen de llenado alcanza mayor volumen de eyección. En situación fisiológica normal, no necesita el ventrículo izquierdo aumentar la presión de llenado por encima de 15 mm Hg, (con lo que no presenta congestión retrógrada) para alcanzar un GC superior a los 2,5 l/min (normal), y aumentar varias veces el gasto cardíaco en situaciones de aumento de demanda como ocurre en el ejercicio.

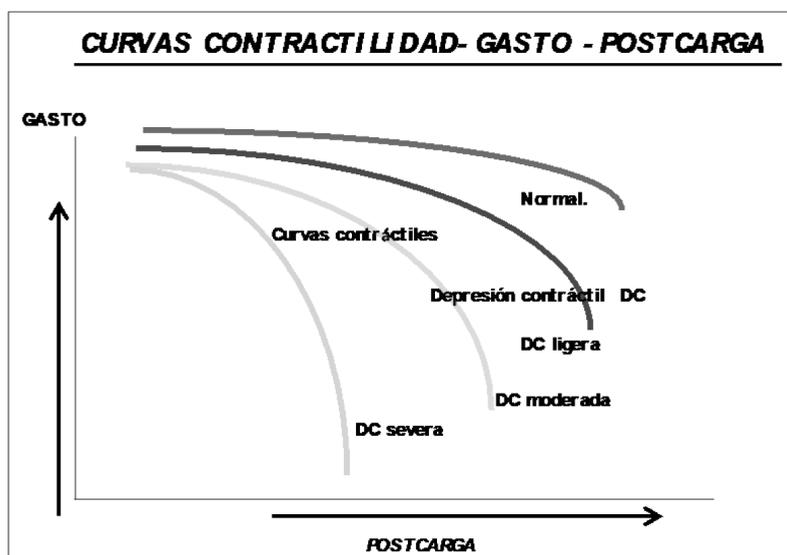
Cuando la depresión contráctil es muy severa, para tratar de mantener el gasto cardíaco, la fibra se elonga en diástole aumentado el volu-



men de llenado y la presión, lo que condiciona la congestión pulmonar. Sin embargo este aumento de la presión de llenado no es capaz de mantener con esta depresión contráctil un GC adecuado. El paciente mantendrá situación de bajo gasto y congestión, la expresión fisiológica y clínica de la insuficiencia cardiaca congestiva. Desde la depresión más severa hasta las situaciones hipercontráctiles, en las que con pequeña variaciones del volumen de llenado se alcanzan rápidamente volumen elevados de eyección, hay toda una familia de curvas para cada momento contráctil que presenta un determinado ventrículo.



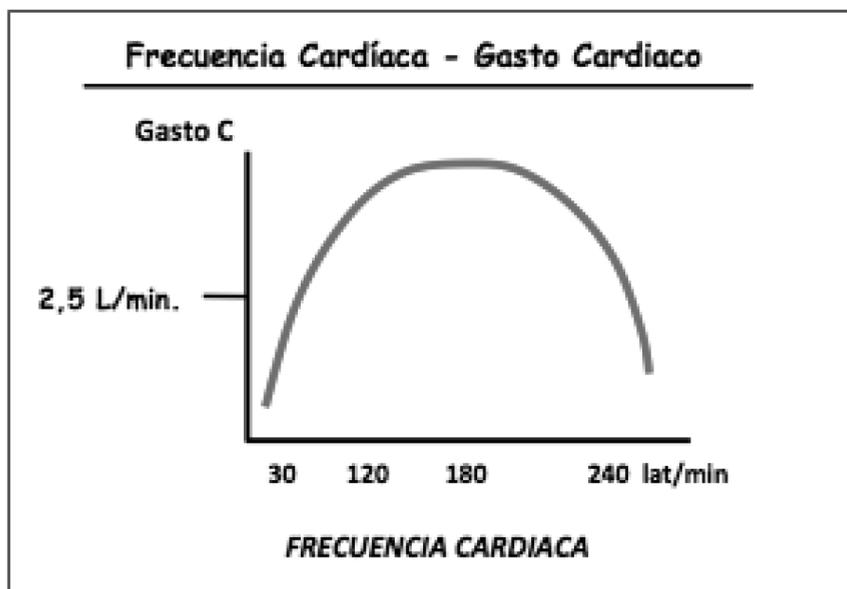
El GC por tanto depende de la contractilidad y del llenado ventricular. Sin embargo la presión en diástole del ventrículo depende no del estado contráctil sino de la capacidad de distensión de la fibra miocárdica en el corazón intacto. Así en una situación de distensibilidad normal, como se comentó más arriba al explicar la curva de Starling, con volúmenes capaces de mantener una fracción de eyección de 60% un corazón con contractilidad y distensibilidad normal, no alcanza en reposo la presión de llenado en Ventrículo izquierdo superior a 15 mm Hg. Sin embargo en situaciones de insuficiencia cardiaca congestiva, es decir con fracción de eyección baja, para mantener el gasto cardíaco la curva de volumen de llenado - presión de llenado, se desplaza hacia la derecha. Maneja altas presiones que justifican la congestión retrógrada. Sin embargo cuando el



ventrículo presenta una rigidez diastólica como ocurre en las hipertrofias importantes y en las miocardiopatías restrictivas pequeños aumentos de volumen de llenado producen presiones que pueden superar los límites de la normalidad justificando los datos de congestivos con volúmenes pequeños.

El tercer determinante del GC es la postcarga. Concepto que expresa la resistencia que tiene que vencer el ventrículo para acortarse en una situación contráctil determinada. La tensión intramiocárdica la define la Ley de Laplace. ($T = P \times R / 2h$). Donde la P es la presión que genera el ventrículo al contraerse. La R el radio de la cavidad, y 2h el doble del espesor de la pared ventricular. Quiere decir que el ventrículo tiene más postcarga, más dificultad para acortarse cuando tiene que generar más presión, y está más dilatado, también cuando la pared es más delgada. Por contra se contrae con mayor facilidad cuando tiene que generar menos presión, la cavidad es de tamaño pequeño y es además hipertrófica. Cuando el estado contráctil es normal la variación de la postcarga no modifica el GC, mientras que si es dependiente de la postcarga en situaciones de reducción de la contractilidad. Cuando está muy deprimida, pequeños aumentos de la postcarga reducen el GC.

Por lo que llevamos señalado podemos concluir que en situación de contractilidad normal, el GC es dependiente del llenado, de la precarga, mientras que en la insuficiencia cardíaca o ventricular con baja fracción



de eyección, el aumento de la precarga, no modifica significativamente el GC. En relación a la postcarga, un corazón normal soporta variaciones significativas de la misma sin variar el gasto, mientras que si queremos aumentar el GC en una insuficiencia cardíaca deberemos reducir la postcarga. Es decir en ICC el GC es dependiente de la postcarga.

El cuarto parámetro que es fundamental en el control del gasto cardíaco es la frecuencia cardíaca. Dado que el volumen minuto es el volumen latido por la frecuencia cardíaca. El aumento de frecuencia permite el aumento del gasto, al realizar ejercicio. Durante el mismo se produce un aumento de tono simpático, que además de aumentar la frecuencia hace aumentar la contractilidad. Esto permite aumentar el gasto algo más que la simple relación entre de frecuencia por volumen sistólico. Sin embargo cuando se sobrepasa un determinado nivel de frecuencia, dependiendo del entrenamiento previo, del volumen circulante y del estado inotrópico, se reduce de tal manera el tiempo diastólico que es determinante a la hora de reducir el llenado y con ello el GC. Si se sigue aumentando la frecuencia y reduciendo el gasto tiene implicaciones porque se habrá comprometido severamente el llenado coronario que se efectúa durante la diástole. Reducción de llenado, reducción del gasto y aumento de demanda energética miocárdica y reducción de flujo coronario es una mala combinación a la hora de mantener un rendimiento adecuado. En

ocasiones límites y con esfuerzos extremos el GC puede caer a límites cercanos al vaciamiento absoluto, lo que puede ser letal para el sujeto.

En este resumen de conferencia presentaremos casos clínicos que no tenían un trastorno estructural cardíaca, sino trastornos con corazón estructuralmente normal, aunque con un trastorno del ritmo o la conducción o padecían una hipertensión cuyo manejo les llevó a presentar la clínica de Cansancio.

Dividiremos pues los casos en pacientes que manifiestan cansancio por frecuencia elevada o frecuencia baja. En segundo lugar cansancio por manejo inadecuado de la HTA.

CANSANCIO POR RITMO RÁPIDO

Primer caso

Pte. de 46 años. Sin FRCV. Deporte regular —bicicleta— desde hace 4 años. Ingresos por síncope (?) mientras subía un puerto de montaña. En el primer coche en parar un médico, el segundo una enfermera. Inician RCP. Al llegar el SAMUR, DC por FV + Adrenalina). Sale a RS. a 150 x'.

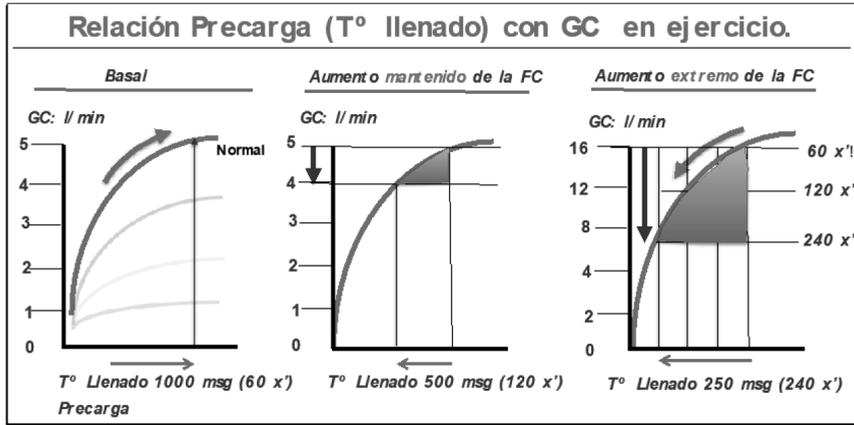
Estudio hospitalario: ExpFac anodina CV. Coronariografía sin lesiones. TAC craneal normal. Electroencefalograma: encefalopatía difusa leve. ECG en RS. Normal. QTc normal. T (-) V1-V6. Test de procainamida, negativo para Brugada.

Estudio electrofisiológico no existen trastornos de la conducción. No se inducen ritmos idioventriculares. Analítica, normal salvo CK 1964 y Troponina t 1,94. Cr 0,9. ECOG: VI y VD de tamaños y función normales.

Se implantó DAI. A los seis meses. Asintomático. Hace ejercicio no exhaustivo. No ha tenido descargas de DAI. En realidad se trató de una **Parada cardiorespiratoria o Muerte Súbita recuperada por sobreesfuerzo.**

Segundo caso

Pte. 72 años. Dos meses de cansancio progresivo. Ingreso ICC con shock cardiogénico. Requiere inotrópicos ev y Balón CIA. ECO: Disfunción sistólica muy severa (FEVI 5%). Se diagnostica de Bajo gasto severo, hipotensión (TA 80 mm Hg) y taquicardia sinusal o auricular para-sinusal

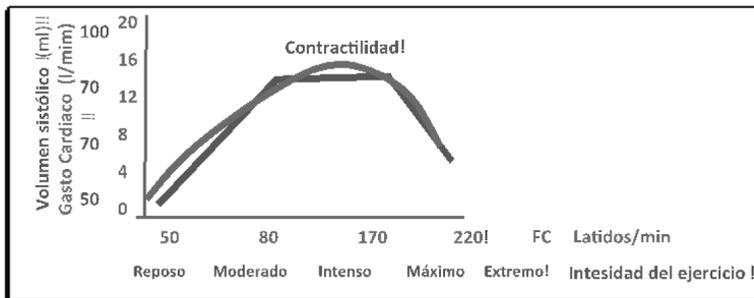


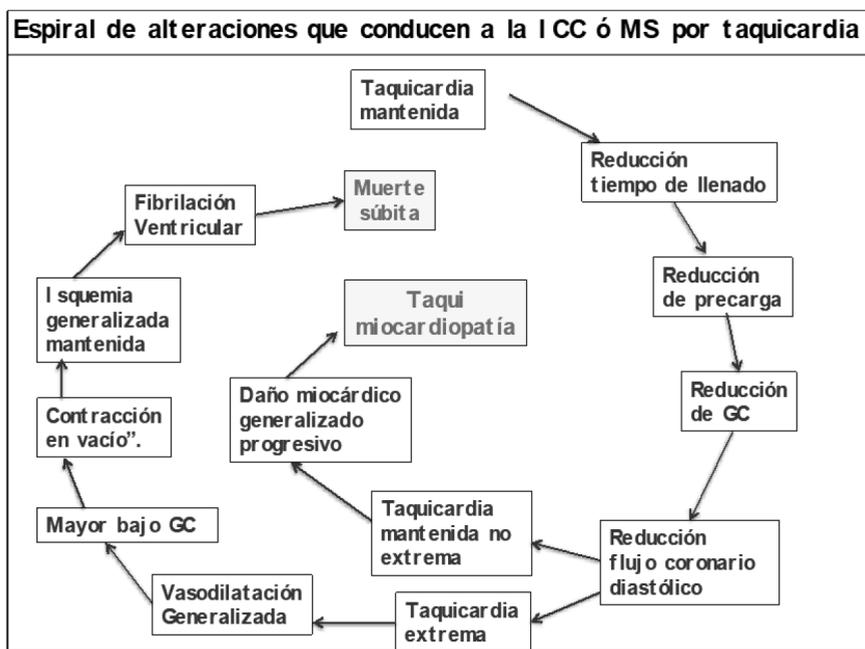
a 130-140 x'. Solo toleró 3,1 mg de Carvedilol y 400 mg de Amiodarona. No se pudo añadir IECAS.

Se consideró un **caso terminal**. Normalización de pruebas metabólicas.

A los 20 días, se añadió Ivabradina 5 mg c/12 h. (Bloqueante de canales If sinusales. Enlentece la fase lenta de despolarización diastólica). Al cuarto día la FC bajó a 70 l/min, en RS. TA ascendió a 110-120 mm Hg, con mejoría clínica. No se realizó estudio electrofisiológico por la mejoría y normalización del ritmo sinusal. Al alta 3R, y FE 15%. **Al año, la FEVI normal.** Vida normal, activa, camina y jardinería. El diagnóstico es **Taquimiocardiopatía por taquicardia sinusal inapropiada, con disfunción sistólica muy severa, shock cardiogénico y muy buena respuesta al tratamiento con ivabradina oral y resto de tratamiento médico.**

La taquicardia mantenida bien en un sobre esfuerzo extremo o en una taquicardia menos importante sostenida durante semanas o meses,





produce una serie de cambios en las relaciones de determinantes del GC que explican el deterioro final.

En primer lugar el aumento de frecuencia reduce el tiempo de llenado, que por sí mismo puede reducir el volumen de llenado, por tanto la precarga y el GC.

En el caso del ejercicio mantenido en la persona entrenada el aumento de la Frecuencia Cardíaca, se debe a un aumento de tono simpático que también es responsable del aumento de contractilidad, que permite aumentar el volumen sistólico a pesar de esa reducción del tiempo de llenado. Esto determina que se produzca una meseta en el aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio que permite el sostenimiento del esfuerzo. Sin embargo llega un momento en el que el superior aumento de la frecuencia no puede ser compensada por el aumento de contractilidad y el gasto comienza a reducirse en vez de aumentar. La reducción del GC compromete el flujo coronario por ver reducido además el tiempo de llenado diastólico en el que se produce el llenado coronario. La vasodilatación que acompaña al ejercicio en los lechos musculares, hace que incluso en la fase inmediata de reposo la frecuencia no baje de forma inmediata. En ese momento tendremos baja precarga, exceso de

vasodilatación, bajo gasto relativo para la vasodilatación excesiva y caída de la presión ante la reducción progresiva de la contractilidad al parar el ejercicio. La frecuencia cardiaca será difícil que pueda acompañar su reducción ante la vasodilatación y baja precarga por lo que mantiene frecuencia muy elevada. No habrá mejorado la perfusión coronaria, y se convierte en una situación comprometida en la que pueden producirse muchas de las muertes súbitas tras el esfuerzo extremo como le ocurrió al griego Filípides tras anunciar la victoria de los atenienses en el año 490 AC.

Cuando la taquicardia en vez de ser extrema es una taquicardia en principio bien tolerada, con frecuencias que no inducen insuficiencia cardiaca en su inicio, pero mantenida en el tiempo durante semanas o meses, conduce a una reducción del GC y del flujo coronario. Esta situación mantenida en el tiempo sitúa al corazón en un déficit energético como el que sucede en la situación de hibernación en la cardiopatía isquémica. Una situación de deterioro contráctil o miocardiopatía isquémica reversible cuando se recupera el flujo tras la reperfusión coronaria por angioplastia o pontaje aorto coronario. Del mismo modo en la taquimiocardiopatía la disfunción sistólica se recupera al cabo de un tiempo de reducir la frecuencia cardiaca.

Sin embargo ambas situaciones son situaciones extremas una por la alta frecuencia mantenida en el tiempo y la otra por la extrema frecuencia mantenida durante un esfuerzo extenuante, lo que no debe ocurrir cuando se realiza un esfuerzo controlado. De hecho el ejercicio reduce la mortalidad en la población general frente a la vida sedentaria, como lo demuestran numerosos grandes estudios (1) y también en cualquier tipo de enfermedad, cardiovascular, respiratoria, tras un ictus o en enfermedades cancerígenas (2). Sin embargo tanto en los estudios de población general como los que analizan el comportamiento en pacientes de distintas patologías, la ganancia de años de vida con el ejercicio se pierden con el ejercicio extremo, lo que produce una curva en J en la relación sedentarismo, ejercicio y mortalidad, por el repunte en el ejercicio más intenso. De hecho en el estudio de Duck-chul Lee citado, los componentes del estudio ganaban años de vida conforme aumentaban el número de minutos de actividad física regular semanal, siendo la mayor ganancia en los tiempos de ejercicio entre 96 y 150 minutos, pero aumentaban cuando los corredores aumentaban sus carreras por encima de los 150 minutos a la semana. Esto lleva a concluir que el entrenamiento de alta intensidad plantea problemas, especialmente a personas de edad avan-

zada o con enfermedades cardíacas y a recomendar el entrenamiento de alta intensidad a intervalos porque induce un remodelado inverso del VI y mejora la función cardíaca (mayor fracción de eyección y la reducción de presión y volumen telediastólico, por lo que comparado con los programas tradicionales de ejercicio continuo, el entrenamiento intermitente, produce mejoría significativa en la capacidad del músculo esquelético para la oxidación de ácidos grasos, aumento de la capacidad oxidativa muscular, la presión arterial basal y el perfil de riesgo CV. (3).

CANSANCIO POR RITMOS LENTOS

Suele presentarse en pacientes que tienen bien una bradicardia constitucional o como manifestación que acompaña a trastornos metabólicos como es un hipotiroidismo.

Pero hay dos tipos de trastornos de la condición que pueden cursar con bradicardia y cansancio y pasar inadvertidas hasta el diagnóstico tardío, posiblemente cuando asocian mareo o síncope.

La primera es la Enfermedad del nodo sinusal o síndrome bradicardia taquicardia (aunque existe formas clínicas de ritmos rápidos /lentos, muchas veces inducidos por el mismo tratamiento del ritmo rápido sin tener necesariamente daño del nodo sinusal, como ocurre con pacientes con flutter o fibrilación auricular rápidas con un estrecho margen para el tratamiento con bloqueantes del nodo AV, lo que obliga a asociar el tratamiento con marcapasos, para su control.

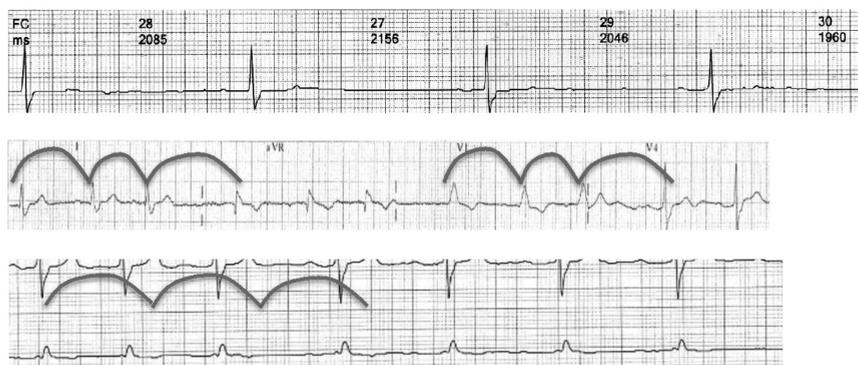
Pero la enfermedad del nodo sinusal suele cursar con bradicardia, y distintos grados de bloqueo sino auricular (BSA), bien completo o de tercer grado con escapes auriculares o nodales o de segundo grado tipo Mobitz o Wencikebach sino auricular, identificados por pausas sinusales, es decir situaciones en las que tras la pausa es el propio nodo sinusal el que reinicia el ritmo. En caso de BSA tipo Wenckebach se reconoce una variación rítmica del ritmo sinusal en el que tras una pausa más prolongada que 2RR precedentes comienza un ciclo donde el PP (o RR) va progresivamente acortándose hasta que llega la pausa siempre sinusal, más prolongada que reinicia el ciclo de PP (o RR) progresivamente acortándose. La conducción AV (el PR) no varía, y no tiene porqué estar alterada. En el BSA tipo Mobitz la pausa sinusal es siempre múltiplo exacto del PP (RR) precedente. En realidad significa que ha desaparecido al menos un complejo PQRS y se reinstaura después de que se han producido uno,

dos o más latidos sinusales bloqueados en las células de su corona sinoauricular. Siempre la pausa es múltiplo del RR basal.

Estos BSAs de segundo grado pueden cursar como ritmos lentos y con el único síntomas de cansancio. Lo mismo puede ocurrir con los bloqueos aurículo ventriculares (BAV) de segundo grado (Mobitz o Wenckebach) o completos con un ritmo de escape alto y no muy lento. La bradicardia puede ser relativamente bien tolerada y como único síntoma presentar cansancio.

Primer caso:

JGF. Pte. 79 años. Dislipemia. Cansancio y cuatro síncope de perfil cardiogénico en los últimos meses. Exp Fca, TA 137/70. Anodina desde el punto de vista CV. ECG: RS a 75 con periodos de bradicardia sinusal a menos de 30 x' PR 240 mseg Bloqueo de rama derecha (BRD) y bloqueo de la subdivisión anterior de rama izquierda (BSARI). Además períodos de pausas con acortamientos progresivos de los RR hasta llegar a la pausa más larga para reiniciar el ciclo. Los PR son fijos. Holter: Bradicardia sinusal y BSA tipo Wenckebach y tipo Mobitz. Se Implantó de Macapaso endocavitario VDD por vía subclavia, normofuncionante al alta, con mejoría sintomática.



El segundo caso:

Josefa ... 86 años. HTA. ACVA lacunar 2015. Astenia - cansancio los dos últimos meses por lo que consulta. Exp fca, TA 172/73. Sin IC. Sin



soplos. ECG: RS 40 x'. Ondas P bloqueadas por BAV 2:1. Se implanta MPS VDD con rápida mejoría.

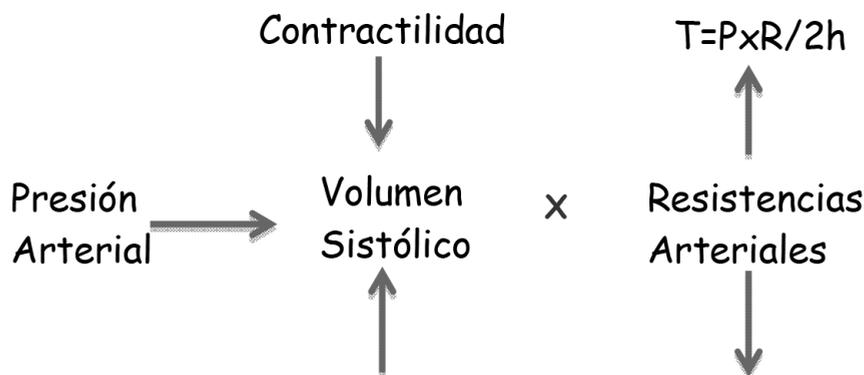
EL cansancio en estas situaciones es fácil de explicar. El llenado puede estar muy prolongado y por tanto debería aumentar el volumen sistólico, sobre todo cuando la contractilidad es normal, pero este aumento no es capaz de compensar la reducción de la frecuencia y por tanto el otro factor del gasto cardíaco (volumen sistólico x frecuencia cardíaca).

Dos situaciones más podemos encontrar en los que el ritmo determina cansancio, uno es el ritmo de marcapasos, cuando este tiene una respuesta fija. En este caso la reserva cronotrópica estará limitada, por lo que durante el ejercicio no será posible aumentar el gasto por aumento de la frecuencia. La otra es la fibrilación auricular con bloqueo AV avanzado que hace innecesario el tratamiento con fármacos bloqueantes de nodo AV. En este caso, la caída del gasto depende de la falta de contracción auricular, que se estima en una reducción del volumen de llenado de un 30%, y en la misma cuantía el gasto cardíaco. Además pueden tener un déficit cronotrópico con incapacidad de aumentar de forma suficiente la frecuencia en ejercicio.

MANEJO INADECUADO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA:

El último capítulo que vamos a tratar es el del control inadecuado de la hipertensión arterial. No es infrecuente en pacientes de edad avanzada que se realicen tratamientos que deterioran no solo la capacidad física de los pacientes, sino también la capacidad intelectual y función renal

Nos vamos a referir a situaciones en los que el control de la TA con los potentes fármacos y asociaciones de los mismos consiguen una reducción que produce síntomas y deterioro clínico, además de presentarse principalmente en pacientes de edad avanzada, muchos por encima de los 80 años.



Primer caso.- Eduardo OG. 93 años. HTA sistólica del anciano. Neuralgia del trigémino Carbamacepina Afectación hepática. Colelitiasis:. Hipertrofia benigna de próstata. Acude con gran cansancio y deterioro mental. Desde el punto de vista CV la exploración es anodina, pero las TA son inferiores a 120/70. Está en tratamiento con ARAII, BCCa y como ha presentado edemas (efecto secundario del BCCa) se la ha añadido Torasemida. Se produce mejoría al dejar las TA más elevadas (alrededor de 180), vuelve a pasear y comunicarse sin restricciones y solo con ARA II.

Segundo caso.- SMA. 79 a. C. Isquémica con ACTP stent x 4 en 2013. Estable asintomática. FEVI normal. Antecedentes de Ca. de mama tratado con IQ, RT y Hormono terapia en 2009 sin recidiva. Prótesis bilateral de rodillas (70 a).

HTA en tratamiento. A raíz de fallecimiento de un familiar aumento de HTA («crisis hipertensiva»= Urgencia HTA). Se aumentó tratamiento. Fármaco con 3 drogas. Desde entonces muy cansada y con cifras regulares de TA por debajo de 100 - 110 mm Hg. EF: TA 120/60. Mastectomía izquierda. Anodina CV. ECG RS 63 x'. Normal, sin hipertrofia ventricular. JC: CI estable grado I. FEVI normal. Hipotensión iatrogénica por sobredosificación del tratamiento tras episodio descompensación transitoria de la HTA. Tratamiento: Reducción de anti HTA a 2 fármacos a menos dosis Olmesartan /Hctz 20/12,5, volviendo a las dosis previas a la estimada como urgencia hipertensiva, que debió haber sido etiquetada de pseudocrisis hipertensiva, y haber sido manejada con ansiolíticos sin modificar de forma crónica los antihipertensivos.

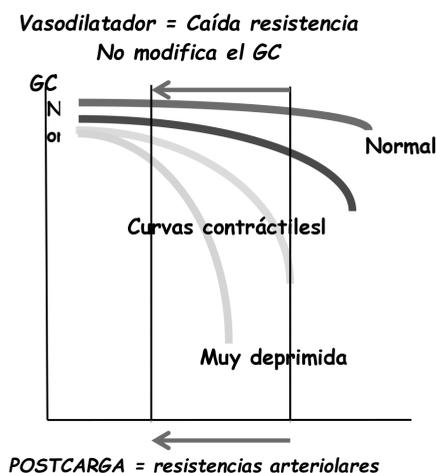
Hay que recordar que las Crisis Hipertensivas, se clasifican en Emergencias hipertensivas, o elevaciones agudas de la TA que se acompañan de alteraciones de órganos diana, con riesgo de lesión irreversible, y que requieren medicación endovenosa. En segundo lugar las Urgencias hipertensivas, en las que la elevación no conlleva daño de órganos diana y que por tanto no presenta riesgo inmediato, y que pueden ser manejadas con medicación por vía oral, sin necesidad urgente de reducción aguda de la HTA. La HTA acelerada o maligna en realidad más que una crisis es una forma severa de HTA y presenta afectación retiniana, encefálica, renal o cardíaca, se la considera una urgencia y debe tratarse en el hospital. Por último la falsa Crisis Hipertensiva o pseudo crisis es una elevación aguda de la TA, asintomática y sin repercusión orgánica, normalmente como reacción a situaciones agudas de estrés, ansiedad o dolor. Estas formas, deberían ser valoradas en el interrogatorio para no confundirse como en este caso con una auténtica urgencia hipertensiva. Podría haber requerido un ansiolítico pero no un reajuste de los medicamentos anti-hipertensivos.

Más llamativo fue **el caso 3.**

AVM 58846? Pte. 78 años. HTA. FA. Hipopotasemia e Intox. Digitálica 2015. Sind. Ansioso – Depresivo. Ingresó x mareo con caída, gran astenia, reacción vegetativa severa y deterioro general. Refiere que tiene cansancio, mareos frecuentes ortostáticos y que incluso caminando se le cae de lado la cabeza. Visión borrosa cuando está en el ordenador. Exp. Fca ingreso: **TA 60/40** FC 110 x'. Arrítmica sin IC. ECG: ACXFA controlada. HVI. ECO FEVI >70%. HVI.

La paciente toma furosemida a dosis elevadas (80mg/24h) además de haber restringido la ingesta hídrica y de sal, (su nieta dice que no bebe nada) para reducir los edemas y controlar la TA. Se le han suspendido algunas veces, pero no se sabe quien comenzó el tratamiento anti HTA con furosemida. Aumenta la dosis porque a veces nota edemas. La Cr basal anterior era de 0,83 aumentó a 1,44 a su ingreso. Proteínas totales 5,2. Albúmina 3,1 a su ingreso. Se suspenden diuréticos, en 48 h. y se administra S° Salino. Alta con mejoría. EL cuadro fue un shock hipovolémico iatrogénico por diuréticos de asa a dosis depletivas con reducción severa de la TA y gasto cardíaco.

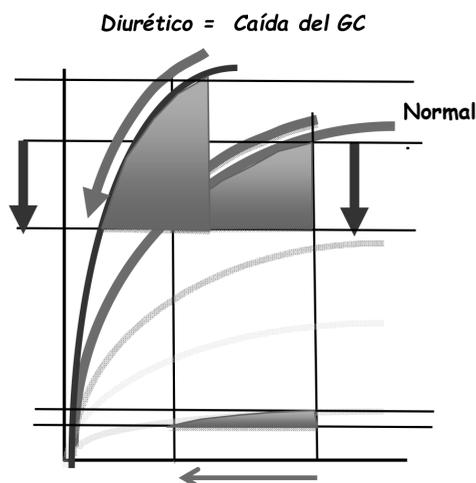
En este caso fue el manejo inadecuado, con diuréticos de asa como tratamiento fundamental de la HTA, en vez de como acompañante a dosis bajas de un tratamiento vasodilatador de cualquier grupo (IECAS,



ARA II, Bloqueantes de Canales del Calcio, alfabloqueantes y betabloqueantes).

Cuando actúan en pacientes con contractilidad normal, la reducción de resistencias no reducen el gasto cardíaco que se ve afectado tanto más con las dosis más elevadas en pacientes con contractilidad normal o hiperdinámica, dado que reducirán fuertemente la precarga y con ello el gasto. Lo que no ocurre cuando se emplean en dosis similares en pacientes con contractilidad muy deprimida, en cuyo caso reducen la congestión pero al no ser la precarga la determinante del gasto en estos pacientes en insuficiencia cardíaca apenas si tienen efecto sobre el GC. Esto no se tiene en cuenta muchas veces por los médicos que tratan hipertensiones y someten al paciente a dosis excesivamente elevadas de diuréticos.

Además no se tiene en cuenta otras veces hasta donde se deben reducir las cifras de tensión arterial. Se deben reducir efectivamente en términos generales por debajo de 140/80, pero en ocasiones se reducen muy por debajo de estas cifras cuando determinados trabajos no lo respaldan. Así, en pacientes diabéticos el estudio ACCORD (4) dividió a 4733 diabéticos hipertensos en dos grupos, uno con tratamiento intensivo para alcanzar presiones sistólicas (TAS) de menos de 120 mm Hg, y el de tratamiento standar para alcanzar cifras de menos de 140 mm Hg. El objetivo compuesto primario fue la aparición de infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y muerte de causa cardiovascular. El seguimiento medio 4,7 años. Se encontró que alcanzar una TAS de menos de 120 mm Hg, en



comparación con menos de 140 mm Hg, no redujo la tasa de resultados de eventos cardiovasculares compuestos fatales y no fatales.

En pacientes hipertensos no diabéticos, el estudio SPRINT (5), mostró que entre los adultos con hipertensión, pero sin diabetes, bajar la presión arterial sistólica a menos de 120 mm Hg, en comparación con el objetivo normal de menos de 140 mm Hg, se tradujo en tasas significativamente menores de eventos cardiovasculares fatales y no fatales y la muerte de cualquier causa. Por tanto en los diabéticos no parece que se deba ser tan exigente como en los que no tienen esta complicación, aunque salvo que tenga un riesgo CV elevado, en pacientes con riesgo intermedio no hay diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de resultados secundarios y ni primarios, en la mortalidad total, en la incidencia de diabetes de nueva aparición, o en el resultado post hoc de los eventos cardiovasculares totales (6).

Otro parámetro que modifica el volumen circulante es el consumo de sal. Sin duda importante su control en pacientes hipertensos sensibles a la sal o en pacientes con insuficiencia cardiaca, renal o hepática (7), pero la restricción excesiva del consumo de sal no se correlaciona con menos complicaciones. En un estudio en 49 países que midió la excreción de sodio en 133.118 personas siendo la mitad hipertensos (63 559) y la mitad normotensos (69 559), se encontró que el aumento de la ingesta de sodio se asoció con mayores aumentos en la presión arterial sistólica en individuos con hipertensión (no en pacientes sin HTA). La ECV y la muerte se incrementaron con la baja ingesta de sodio (< 3 g/día) fueran o no hipertensos y la ingesta de más de 7 g de sodio aumentó el riesgo CV

y muerte solo en hipertensos. La ingesta de 4-5 g sal al día no incrementa el riesgo CV en HTA ni en no HTA, por lo que considera que la reducción de la ingesta de sodio en la población debe dirigirse a una minoría (aproximadamente el 11%) de la población con HTA que consumen altas cantidades de sodio. Reducir la ingesta de sodio podría ser perjudicial para las personas con una baja ingesta de sodio y bajas TA. (8).

Por último en todos los estudios son muy pocos los pacientes octogenarios incluidos. Se sabe que la hipotensión arterial en ancianos muy mayores puede inducir o acelerar el deterioro cognitivo al disminuir el flujo sanguíneo cerebral. Estos resultados apuntan la posibilidad de que la reducción de la tensión arterial en edades avanzadas sea uno de los primeros indicios del inicio del proceso demencial en el anciano, además de producirles síntomas de deterioro físico evidente (9).

Estos efectos secundarios sobre todo en pacientes muy ancianos con hipertensión sistólica por aumento de rigidez arterial de vasos grandes produce fácilmente el cansancio y deterioro que imposibilita la bajada de la tensión arterial sin causar más daño que el que trata de resolver. A este concepto que se denominaba hipertensión de necesidad se refiere el caso último que presento.

Caso 4.- Angelita EO. Fue seguida desde los 75 años, por HTA sistólica. Vida Normal, salvo hipoacusia no tenía ninguna otra anomalía que deteriorara su calidad de vida. Cuando se le trataba de reducir la tensión por debajo de cifras de 150 de sistólica siempre manifestó cansancio por lo que se resistió a tratamientos más potentes. La Exp. Fca. anodina: TA 180/80. ECG: PR prolongado 0,28». QRS 0,12». AQRS - 30°. Bloqueo no troncular de RI e HVI. La FEVI era normal, con HVI. Se trató como últimos fármacos con ARA II, (Candersartán 8 x 3) manteniendo siempre las tensiones sistólicas entre 180 y 150. En alguna ocasión se empleó nifedipina circunstancialmente para reducir cifras por encima de 200 mm Hg. A los 100 a. presentó un síncope por Bloqueo AV completo. Se Implantó MP VVI. A los 103 años. Muerte súbita.

No hay estudios del comportamiento de grupos hipertensos en pacientes a partir de la novena década, por lo que es la clínica y la respuesta individualizada de cada paciente al tratamiento la que debe guiar al médico al instaurar el mejor tratamiento para el paciente. Por encima de la expectativa de vida, uno debe procurar la calidad de vida tanto en el tratamiento de la HTA como en cualquier otro trastorno. La longevidad ya la alcanzaron.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schnohr P *et al.* Dose of Jogging and Long-Term Mortality: The Copenhagen City Heart Study J Am Coll Cardiol. 2015;65:411-419. doi:10.1016.
2. Duck-chul Lee, Carl J. Lavie, Rajesh Vedanthan. Optimal Dose of Running for Longevity: Is More Better or Worse? JACC 2015 65: 420-422.
3. Kokkinos P, Myers J. Exercise and Physical Activity. Clinical Outcomes and Applications. Circulation. 2010; 122: 1637-1648.
4. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus N Engl J Med 2010; 362:1575- 1585.
5. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood- Pressure Control. The SPRINT Research Group. N Engl J Med 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1511939. 6.- Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P *et al.* for the HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2016. DOI: 10.1056/NEJM oa1600175).
7. Mills KT, Chen J, Yang W, *et al.* for the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. JAMA. 2016;315(20):2200-2210. doi:10.1001/jama.2016.4447.
8. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, *et al.*: Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. Lancet 2016; undefined.
9. Maule S, Caserta M, Bertello C, Verhovez A, Nasso D, Bisbocci D, *et al.* Cognitive decline and low blood pressure: the other side of the coin. Clin Exp Hypertens 2008; 30: 711-9.

**ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS.
LA POLIPÍLDORA CARDIACA**

***DRUG COMBINATIONS.
THE CARDIOVASULAR POLYPILL***

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO LORENZO FERNÁNDEZ

Académico Correspondiente

Resumen

Las asociaciones medicamentosas tienen como objetivo potenciar el efecto terapéutico y reducir los efectos adversos de cada uno de los fármacos asociados. Las asociaciones a dosis fijas tienen el mismo objetivo con el inconveniente de que no permiten ajustar las dosis de cada fármaco.

Son frecuentes las asociaciones de fármacos cardiovasculares en la modalidad de polipíldora compuesta por fármacos con distintos mecanismos de acción

La ventaja principal de la polipíldora es que facilita el cumplimiento terapéutico, evitando la recurrencia de la enfermedad por abandono de la medicación si se prescriben los fármacos por separado. Su principal inconveniente es la falta de flexibilidad en la dosificación, ya que la polipíldora está compuesta a dosis fijas que pueden no ser válidas para todos los pacientes.

Abstract

The purpose of the available drug combinations is to potentiate the therapeutic effect and to reduce the adverse reactions of these drugs. Fixed dose combinations do not allow different dosage adjusting for each drug. Cardiovascular drug combinations, known as *polypill*, are frequently available in pharmacopeias, consisting of drugs with different mechanisms of action. The main advantage of these *polypills* is the therapeutic adherence, preventing disease relapses due to omission or oversights of two or three separate pills. Their main disadvantage is the lack of dosage flexibility, since *polypills* have fixed doses of each drug, which might not be acceptable for all patients.

El Diccionario de Términos Médicos de la RANM define las asociaciones medicamentosas como:

«Combinación de 2 ó más fármacos o medicamentos para potenciar su efecto terapéutico, reducir los efectos no deseables de cada uno de ellos o ambas cosas a la vez».

Asimismo define las asociaciones a dosis fijas como:

«Asociaciones de 2 ó más principios activos en dosis fijas en un mismo medicamento. Tiene el inconveniente de que no permite ajustar la dosis de cada fármaco por separado».

Como no siempre las asociaciones medicamentosas han respondido a criterios basados en el uso racional de los medicamentos, en los años 80s el Ministerio de Sanidad creó un programa de defensa del medicamento y de los monofármacos, denominado PROSEREME (Programa Selectivo de Revisión de los Medicamentos Españoles), programa en el que participaron: el Centro Nacional de Farmacobiología, Profesores universitarios de Farmacología Clínica, la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas, la Real Academia de Farmacia y representantes de la Industria Farmacéutica, valorando el impacto económico negativo que suponía este Programa, pues se retiraron muchos medicamentos (111 el 1^{er} año) y se adecuaron otros.

Los principales objetivos del Prosereme, fueron:

- Poner orden en la caótica oferta de medicamentos existente en España (1950-1980) y
- Limpiar el Vademecum Español de medicamentos de utilidad dudosa,
- medicamentos superados por otros más eficaces o con menos efectos secundarios,
- asociaciones medicamentosas irracionales;
- exceso de fármacos innecesarios y en dosis inadecuadas.

Hubo hasta 5 Proseremes a lo largo de varios años que fueron clarificando el panorama farmacéutico español, manteniendo como postura más correcta, la administración de los medicamentos como monofármacos, que es, por otra parte, la más coherente desde el punto de vista farmacoterapéutico, ya que cada fármaco tiene unas condiciones específicas en cuanto a farmacocinética, farmacodinamia, posología, interacciones, etc.

A pesar de la defensa del monofármaco hay que admitir que existen asociaciones medicamentosas terapéuticamente útiles en todas las áreas de la farmacología, pero en los últimos años es a la Farmacología y Terapéutica Cardiovascular a la que se ha puesto más atención para conseguir asociaciones medicamentosas con la llamada polipíldora cardíaca.

La polipíldora cardíaca es «*la combinación de varios medicamentos en una sola píldora, cápsula o comprimido con diferentes efectos terapéuticos sobre los factores de riesgo que puedan desencadenar una enfermedad cardíaca*».

De hecho, existen en el Vademecum español muchas asociaciones medicamentosas (más de 30), orientadas a la terapéutica cardiovascular que pueden considerarse polipíldoras (bipíldoras, tripíldoras, etc.). Pero fueron los Dres. Nicholas Wald y Malcom Law, del Instituto Wolfson de la Universidad de Londres, los que consagraron el término polipíldora (polypill) y confeccionaron la siguiente polipíldora con 6 fármacos para pacientes con peligro de enfermedad cardiovascular.

Polipíldora (N. Wald y M Law 2003).

- Estatina (Sinvastatina 40 mg) ----- ↓ Colesterol (LDL)
(Inhib. HMGCoAR)
 - Tiazida 12,4 mg (HCTZ)
 - β-bloqueante (Metoprolol 50 mg)
 - I.E.C.A. (Enalapril 10 mg)
 - Acido fólico (0,8 mg) ----- ↓ Homocisteína
 - Aspirina (75 mg) ----- ↓ Agregación plaquetaria
- } ↓ Presión arterial

Esta polipíldora fue sometida a duras críticas por las siguientes razones:

La Sinvastatina no parece la estatina más adecuada, dadas sus características farmacocinéticas, especialmente su metabolización (95%) por CYP3A4, lo que ocasiona interacciones con muchos fármacos metabolizados por el mismo citocromo; mención especial merece el zumo de pomelo, inhibidor del CYP3A4, que al competir con la Sinvastatina, eleva los niveles plasmáticos de ésta con incremento de las reacciones adversas.

El Metoprolol se metaboliza por deaminación oxidativa, desalquilación, oxidación e hidroxilación.

Por razones de polimorfismo genético, los metabolizadores de Metoprolol se dividen en: metabolizadores intermedios 17%; Metabolizadores rápidos 75%; Metabolizadores ultrarápidos 3,3% y Metabolizadores ultralentos 3%.

Al ser los metabolizadores rápidos, la mayoría (75%), con semivida plasmática de 3 a 4 horas, se requiere el establecimiento de pautas posológicas adecuadas.

Por otra parte, aunque el Metoprolol es, en teoría, bloqueante específico de receptores β_1 cardíacos, puede producir en determinados pacientes y circunstancias un bloqueo de los receptores β_2 broncopulmonares con peligro de complicaciones asmáticas.

Asimismo el exceso de fármacos en una polipíldora crea problemas de formulación, de estabilidad físico-química, solubilidad, posibles incompatibilidades y de patentabilidad y utilidad clínica.

Según N. Wald y M. Law, esta polipíldora estaría indicada en la prevención primaria en personas mayores de 50 años, en la llamada estrategia de vacunación para evitar los accidentes cardiovasculares.

Según estos autores, con datos de metaanálisis y aplicando determinadas fórmulas (modelos de Markov), se puede predecir el % de reducción del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares con la utilización de la polipíldora y hasta se puede deducir el número de años que podrían vivir los pacientes sin enfermedad cardiovascular, tomando la polipíldora.

En los últimos años (2007), el Prof. Valentin Fuster, Director del Centro nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC), ideó una polipíldora integrada por 3 medicamentos:

Aspirina 100 mg ----- Antiagregante plaquetario
Atorvastatina 20 mg ----- (Inhib. De HMG CoAR) ↓ colesterol
Ramipril 2,5-5 mg ----- IECA ↓ PA y evita remodelado cardíaco postinfarto.

Esta polipíldora, presentada en el CNIC el 27/02/2015, en colaboración con Lab. Ferrer, con el nombre de Trinomia, estará indicada, como prevención secundaria, para el tratamiento de pacientes que hubieran sufrido un infarto de miocardio.

Los 3 compuestos de esta polipíldora mostraban, en principio, incompatibilidades química y variabilidad de los parámetros farmacocinéticos (Cmax, Tmax, y semivida plasmática), pero parece ser que con una

tecnología especial en el ámbito de la farmacia galénica, se consiguió la bioequivalencia entre los 3 componentes.

Esta polipíldora está autorizada en 15 países de la UE y se espera que en el plazo de pocos años esté autorizada en 90 países.

Según el estudio SECURE, una comisión europea cuantificará coste/eficacia y evaluará los resultados en 7 países europeos, incluida España y se ha solicitado a la OMS la inclusión de Trinomía en el grupo de medicamentos esenciales.

Ventajas e inconvenientes de la polipíldora cardíaca:

- VENTAJAS:

- La polipíldora facilita en el paciente cardiovascular la adherencia y el cumplimiento terapéutico.
- Evita los infartos de miocardio recurrentes, por abandono de la medicación, cuando se toman los fármacos por separado. (El 60% de los pacientes abandonan la medicación a los 6 meses de tratamiento).
- La posibilidad de tener un 2º infarto en 5 años es del 30%. Con la polipíldora se evitarían 2/3 de este 30%.
- El porcentaje de adherencia a la medicación con la polipíldora es 22% superior a la toma de los medicamentos por separado (Focus, J. of American College of Cardiology).
- La polipíldora es especialmente útil en pacientes polimedcados por otras enfermedades, en los que el cumplimiento terapéutico, con fármacos por separado, es muy difícil.
- La polipíldora es una medicación barata y reduce el coste al Sistema. Nacional de Salud. Además de eficaz y efectiva, es eficiente.
- Es útil en pacientes o poblaciones con bajos recursos, (3^{er} mundo.)
- Es segura, bien tolerada, efectiva, compatible física y químicamente entre sus componentes y no tiene demasiadas contraindicaciones.

- INCONVENIENTES:

- Carece de flexibilidad en la dosis, ya que la polipíldora es a dosis fijas. Una píldora a dosis fijas puede no ser válida para todos los pacientes.

- Un principio básico en Farmacología Clínica es la terapéutica individualizada, condicionada por los polimorfismos genéticos.
- Produce mayor número de efectos adversos sin posibilidad de aumentar la eficacia.
- Obliga a los pacientes a la exposición a más de un fármaco, cuando pueden necesitar menos.
- Peligra el abandono de las medidas higiénico dietéticas que deben asociarse a la medicación. (Esta pastilla no puede sustituir al ejercicio y una dieta equilibrada como forma de prevención)
- Puede ocasionar Interacciones farmacológicas inesperadas.
- No se puede sustituir un fármaco componente de la píldora por otro en caso de reacción adversa (Hay que retirar la píldora completa).

La polipíldora tiene defensores, pues hay datos favorables por estudios predictivos, estudios poblacionales y algunos ensayos clínicos, pero también tiene detractores.

Sus componentes son moléculas antiguas y a falta de nuevas moléculas, se piensa a veces que haciendo de la necesidad virtud, se introducen variantes nuevas con medicamentos antiguos para mantener la competitividad.

Los estudios postcomercialización en próximos años y la experiencia de los cardiólogos nos dirán si la polipíldora es una auténtica innovación terapéutica o una variante más del «*me too*» tan frecuente en la aportación terapéutica de nuevos medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

- American Heart Association & American Stroke Association. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45:00-== (2014).
- Becerra V, *et al.* Cost-effectiveness and public health benefit of secondary cardiovascular disease prevention from improved adherence using a polypill in the UK. *BMJ* 5e007111 (2015).
- Castellano JM, *et al.* A polypill strategy to improve adherence: results from the focus project. *J Am Coll Cardiol* 64(20) 2071-82 (2014).
- Castellano JM, Bueno H & Fuster V. The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. *International J Cardiol.* 201, S8-S14 (2015).
- De Cates AN, *et al.* Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4* N° CD009867 (2014).

- Folgarait A. La polipíldora gana adherencia. Recuperado el 19/12/2014 (2014).
- Hoffman M.D. The polypill: From promise to pragmatism. PLoS Medicine D01.10.1371/journal.pmed. 1001862. August 11 (2015).
- Lonn, E. *et al.* The polypill in the prevention of cardiovascular diseases. Key concepts, current status, challenges and future directions. Circulation 122: 2078-2088 (2010).
- Raina Elley C, *et al.* The efficacy and tolerability of polypills: Meta-analysis of randomised controlled trials. Plos One vol. 7, Issue 12, e52145 (Dec. 2012).
- Spence J.D. A single fixed-dose combination for all patients is Bad Medicine. Canadian J Cardiol. 30, 513-516 (2014).
- Tamargo J, Castellano J.M. and Fuster V. The Fuster-CNIC-Ferrer cardiovascular polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention. International J Cardiol. 201 S15-S22 (2015).
- Wald DS, Morris JJ and Wald NJ. Randomised polypill crossover trial in people aged 50 and over. Plos One 7(7) e4 1297 (2012).
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 326 (7404) 1419 (2003).

INTERVENCIÓN DEL PROF. LÓPEZ TIMONEDA

También quiero unirme a las felicitaciones al Prof. Pedro Lorenzo por su magnífica conferencia.

Me gustaría preguntarle: ¿si está convencido de la utilidad de la polipíldora en la prevención cardiaca secundaria, es decir, para evitar nuevos ataques en pacientes que ya han sufrido un infarto o un ictus? En segundo lugar: ¿se podría administrar como emergencia, de inmediato, tras sufrir un infarto agudo de miocardio? Muchas gracias.

CONTESTACIÓN A LA INTERVENCIÓN DEL PROF. LÓPEZ TIMONEDA

Solo una dilatada experiencia postcomercialización nos podrá demostrar la utilidad de la polipíldora en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. En la actualidad no hay experiencia suficiente para considerar la polipíldora más eficaz que otras asociaciones de medicamentos cardiovasculares.

No hay experiencia sobre la posible utilidad de la polipíldora como tratamiento de emergencia de accidentes cardiovasculares.

XVI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 7 DE JUNIO DE 2016

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

**LA BIOPSIA LÍQUIDA EN CÁNCER:
UNA NUEVA APUESTA DE PROGRESO**

***LIQUID BIOPSY IN ONCOLOGY: AN OPTION WITH
A FUTURE***

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

Académico de Número

**PROTONES EN RADIOTERAPIA DEL CÁNCER:
EVIDENCIAS Y OPORTUNIDADES**

***PROTON CANCER THERAPY:
EVIDENCES AND OPPORTUNITIES***

Por el Ilmo. Sr. D. FELIPE A. CALVO MANUEL
Académico Correspondiente

D.^a ANDREA BOBO
Hadrontherapy Unit. Cancer Center. University of Heidelberg

D. HUGO MARSIGLIA
Fundación Anticáncer Arturo López Pérez, Santiago de Chile, Chile

D. CLAUDIO V. SOLE
Instituto de Radiomedicina, Santiago de Chile, Chile

D. CARLOS FERRER
Instituto de Oncología, Consorcio Hospitalario de Castellón

LA BIOPSIA LÍQUIDA EN CÁNCER: UNA NUEVA APUESTA DE PROGRESO

LIQUID BIOPSY IN ONCOLOGY: AN OPTION WITH A FUTURE

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

Académico de Número

Resumen

La biopsia de tejido es fundamental para el diagnóstico de cáncer, pero tiene sus limitaciones que vienen derivadas por el hecho de que los tumores son heterogéneos (haría falta una biopsia de cada lugar) y dinámicos (se precisaría múltiples biopsias a lo largo de la enfermedad). La alternativa es la biopsia líquida (mediante extracción sanguínea) a través del análisis de las células tumorales circulantes o a través de la determinación del DNA tumoral circulante. Ambos permiten análisis genómicos de gran importancia pronóstica y predictiva.

Abstract

Tissue biopsy is of great importance for cancer diagnosis being essential in all cases. In addition it serves to perform biomarker determinations in order to use many targeted therapies. Nevertheless this procedure has several limitations due to the fact that tumours are heterogeneous (it would be necessary to practice a biopsy from each metastatic site) and also dynamic (indicating the need to have up-to-date information over the course of the disease). The challenge and the opportunity is to achieve effective liquid biopsies (from blood extraction) analysing circulating tumor cells and circulating tumor DNA. In both cases it allows us to make genomic analysis that are crucial in order to perform modern medicine based on the knowledge of prognostic and predictive factors.

INTRODUCCIÓN:

Con la eclosión de la biología molecular se ha producido una verdadera revolución para el tratamiento del cáncer, gracias a que los conoci-

mientos genómicos han motivado el desarrollo de una gran cantidad de fármacos basados en dianas moleculares e incluso al hallazgo de diversos biomarcadores. Lo anterior está dando lugar a la denominada medicina de precisión (Garraway 2013) donde la caracterización del genoma tumoral permite la identificación de alteraciones moleculares «drivers» que orientan hacia un determinado tratamiento. Varios ejemplos en la clínica ilustran lo anterior (ver tabla I). *Por lo tanto el estudio biopsico debe permitir el análisis de dichas alteraciones moleculares.*

Tabla I: Nuevas dianas disponibles en Oncología: Tumores Sólidos

FÁRMACO (18)	DIANAS (11)	TUMOR (7)	BIOMARCADOR (11)
Imatinib Sunitinib	KIT, BCR-ABL, PDGFR	GIST	C-Kit, PDGFR
Trastuzumab	HER-2	Mama, Gástrico	HER 2
Pertuzumab TDM-1	HER-2, HER3	Mama	HER-2
Lapatinib	TKI HER2	Mama	HER-2
Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib	EGFR TKI	Pulmón (adenocarcinoma)	EGFR
Crizotinib	EML4-ALK	Pulmón (adenocarcinoma)	ALK, ROS 1
Cetuximab Panitumumab	EGFR MA	Colorrectal	K-RAS, NRAS
Vemurafenib Dabrafenib Trametinib Cobimertinib	BRAF	Melanoma	B-RAF
Olaparib	PARP	Ovario	BRCA1, BRCA2

EDR2016

Por otro lado hoy conocemos que los tumores malignos presentan una clara heterogeneidad tumoral (Gerlinger 2012) no solo inter-paciente, sino intrapaciente e incluso en el propio tumor primario y en las diferentes metástasis obedeciendo a un modelo darwiniano evolutivo. *Por ello la biopsia de un solo lugar es insuficiente, ya que no informa de dicha heterogeneidad.*

Finalmente está claramente establecido que los tumores son dinámicos y que las alteraciones moleculares cambian de acuerdo al concepto de evolución clonal, de modo que bajo la influencia de un determinado tratamiento aparecen resistencias adquiridas (Diaz y Bardelly JCO

2014). Lo anterior significa que *la biopsia realizada en un solo momento no informa del devenir posterior* y es por tanto insuficiente para conocer la aparición de nuevas alteraciones moleculares y la generación de fenómenos de resistencia a fármacos.

En definitiva que para realizar una medicina de precisión, tener información de la heterogeneidad de los tumores y para conocer si se está produciendo una resistencia secundaria, es preciso tener información de todos los lugares tumorales y en todos los momentos, por lo que sería necesario disponer de biopsias múltiples. *La alternativa son las biopsias líquidas, realizadas con punciones venosas.*

LIMITACIONES DE LA BIOPSIA DE TEJIDO:

Las biopsias de tejido son procedimientos invasivos que no están exentos de complicaciones (1%-17%), por lo que en la medicina moderna nos conformamos con la realizada en un momento dado y en un único lugar. Con ello se lleva a cabo el diagnóstico anatomopatológico correspondiente y en su caso la caracterización molecular que puede permitir una medicina personalizada. Sin embargo en ocasiones las dificultades para la realización de una biopsia determina que el material que se puede obtener es claramente insuficiente (PAAF) como ocurre frecuentemente en el cáncer de pulmón, cáncer de hígado, y cáncer colorrectal metastásico, etc. Pero es que además la biopsia no informa de la heterogeneidad tumoral (salvo que se hicieran múltiples biopsias), ni tampoco del dinamismo de los tumores ya que tampoco se repiten a lo largo de la enfermedad. Por lo tanto una biopsia genera una foto fija a lo largo de la evolución de paciente con cáncer y en consecuencia no permite realizar análisis en la respuesta o en la progresión y en la resistencia a fármacos. Por último el tejido parafinado tiene sus limitaciones para los estudios genómicos.

LAS BIOPSIAS LÍQUIDAS:

Los tumores irrumpen en la circulación sanguínea donde desprenden células tumorales (CTC: células tumorales circulantes) o fragmentos de DNA (ctDNA: ADN tumoral circulante) que gracias a las nuevas tecnologías pueden ser estudiados y analizados. Dado que se encuentran en

la sangre, la simple realización de una punción venosa (biopsia líquida) puede permitir estudiarlas cuantas veces sea necesario a lo largo de la enfermedad (Díaz y Bardelli 2014). Sus beneficios se pueden extender al «cribado», a la enfermedad localizada, a la enfermedad refractaria y en la progresión y por tanto poder establecer una intervención terapéutica definida (Haber 2014). De esta manera se puede conocer el número de células tumorales circulantes, estudiar las alteraciones moleculares del DNA, del RNA y de las proteínas. En definitiva se pueden hacer análisis de amplificaciones y deleciones, mutaciones puntuales, translocaciones, análisis de anormalidades cromosómicas y alteraciones en genes supresores (Alix-Panabieres 2016) (Gingras 2015).

LAS CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES (CTC):

La existencia de CTC se conoce desde 1869 en que fueron descritas por Ashworth, si bien no ha sido sino muy recientemente cuando el desarrollo tecnológico ha permitido avanzar en su papel pronóstico y predictivo. Las CTC son células tumorales desprendidas del tumor primario y que para entrar en la circulación sanguínea deben sufrir una transformación epitelio-mesénquima (EMT) durante la cual pierden marcadores epiteliales y adquieren propiedades y formas de células mesenquimales. El nivel de CTC se correlaciona en sangre directamente con la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en tumores como el cáncer de mama, próstata o colorrectal.

La detección de CTC en sangre periférica se ha basado en el análisis de marcadores superficiales que dichas células expresan o en el estudio de su genoma. En cualquier caso requiere utilizar métodos que presenten una alta sensibilidad y especificidad, ya que no debe olvidarse que en 1 ml de sangre puede haber una pocas células tumorales frente a 10 millones de leucocitos y 5 billones de eritrocitos. Los métodos utilizados en general se componen de dos pasos: el enriquecimiento celular y la detección. Estos métodos pueden ser indirectos (inmunomediados y moleculares) y directos (análisis histopatológico y análisis genómico).

Hoy por hoy el único sistema estandarizado y validado por la FDA es el «Cell Search» (Veridex, Raritan, N.Y.) y está basado en la utilización de técnicas de bandas inmunomagnéticas que utilizan anticuerpos frente a moléculas de adhesión celular de tipo epitelial (EpCam), de modo que solo las células que presentan dichas moléculas son separadas (fase de

enriquecimiento). Posteriormente con el «Cell Spotter Analyzer» se añaden varios reactivos para identificar que dichas células presentan núcleo (DAPI) y anticuerpos frente a las citoqueratinas 8, 18 y 19. Además se hace una selección negativa añadiendo CD45 para identificar los leucocitos. El observador puede así a través de una pantalla de ordenador diferenciar según las tinciones y formas, las células candidatas a ser CTCs.

En el cáncer colorrectal metastásico tres grandes estudios prospectivos (Americano: Cohen JCO 2008; Holandés: Tol Ann Oncol 2009; y el español del TTD (Oncologist 2012) han puesto de manifiesto el papel pronóstico de las CTC para la respuesta, SLP y SG con un punto de corte de 3 CTCs. En definitiva una evidencia de tipo I, con un grado de recomendación de naturaleza C, derivado de que se precisa una importante infraestructura y alto precio de los reactivos. Es a considerar por otro lado que un 50-60% de los casos no presentan CTC en la sangre y que las células con expresión EMT no son contabilizadas (falsos negativos). El grupo TTD (Clin Col Cancer 2012) (Oncologist 2012) ha puesto de manifiesto que los pacientes en tratamiento con bevacizumab que mejor pronóstico tienen, son los que presentan <3 CTC y además son KRAS wt, y por el contrario los de peor pronóstico cuando hay ≥ 3 CTC y son KRAS mut. Con base en lo anterior el grupo TTD está realizando el ensayo clínico VISNU, un estudio único en su género en el que los pacientes son estratificados de manera prospectiva en función del número de CTCs.

Sin embargo este papel pronóstico no ha sido confirmado en los estadios localizados (III) de cáncer colorrectal de acuerdo a resultados de nuestro grupo (Ann Oncol 2015), probablemente debido a que en esta situación el número de pacientes con CTCs elevadas es muy bajo.

El papel pronóstico de las CTC en el cáncer de mama está bien establecido desde 2004 (Cristofanelli), con estudios recientes multinacionales que lo refuerzan (Bidard, Lancet Oncol 2014), y con al menos 6 ensayos en marcha en el que las decisiones terapéuticas son tomadas con base en la numeración de las CTC.

En cuanto al cáncer de próstata (Bono 2008) su situación es similar para el pronóstico. Un interesante estudio (Antonarakis NEJM 2014) ha mostrado además el papel predictivo del análisis del mRNA en CTC en cuanto a la expresión de la variante 7 del receptor androgénico (AR-V7). El AR-V7 genera una proteína sin el dominio del ligando para el AR, con lo cual este permanece constitutivamente activado. De confirmarse estos datos serviría para seleccionar a los pacientes que deben recibir tratamiento con agentes antihormonales (como la Enzalutamida y

la Abiraterona) o bien con quimioterapia al ser más agresivos y menos hormonodependientes.

Diferentes nuevas técnicas están desarrollándose en estos momentos para optimizar la numeración celular y la posibilidad de hacer análisis genómicos en las células aisladas. Una alternativa es la tecnología Isoflux basada en la captura inmunomagnética y en microfluidos a velocidad muy baja; que permite contabilizar mejor las CTC y lo más importante hacer estudios genómicos para analizar mutaciones de genes «accionables». También las modernas tecnologías pueden permitir llevar a cabo la lisis de las CTC y extraer el RNA, lo que abre la puerta a los análisis de expresión de genes.

En definitiva la numeración de las CTC con el sistema «CellSearch» es un procedimiento validado, estandarizado y aprobado por la FDA para cáncer colorrectal (2007), mama (2004) y próstata (2011) cuando son metastásicos. Su papel predictivo está siendo analizado actualmente en estudios prospectivos. No parece tan claro su papel en los estadios localizados. Para aumentar la sensibilidad de la numeración otras plataformas se están desarrollando, mientras que el análisis genómico de estas células está siendo objeto de estudio con las nuevas tecnologías de secuenciación (NSG) (Krebs 2014) (Cai 2014) (Alix-Panabieres 2014).

EL ADN TUMORAL CIRCULANTE (CTDNA):

EL ctDNA no tiene nada que ver con las células tumorales circulantes. El cfDNA (cell free DNA o ADN libre circulante) ya fue identificado por Mandel y Metais en 1948, pero hasta hace poco no se le ha dado la importancia que requiere. Este cfDNA se encuentra en el suero o en el plasma de los individuos normales en una cantidad aproximada de 1 ng/ml. Cantidades superiores pueden hallarse en la inflamación, heridas, menstruación, tras el ejercicio y en el cáncer. El ctDNA o ADN tumoral circulante tiene su origen en las células tumorales, por secreción, necrosis o apoptosis estando en una concentración que varía entre el 0.01% al 60% del cfDNA. Así mientras en un individuo sano suele haber entre 3.000-5.000 equivalentes genómicos/ml en un paciente con cáncer se pueden sobrepasar los 10.000 equivalentes/ml. Esta constituido por fragmentos de DNA de una longitud habitualmente menor de 120 pares de bases, se elimina por el riñón y en él se pueden estudiar alteraciones moleculares presentes en el tumor como mutaciones y translocaciones.

Dado que se encuentra en cantidades muy bajas para su análisis se precisan técnicas ultrasensibles como es el caso del BEAMing que detecta una sensibilidad del 0.01% o incluso menos, lo que es claramente superior a una PCR que detecta el 1%, una NSG 2%, una pirosecuenciación 10% y la secuenciación clásica Sanger <10%. Esta tecnología permite estudiar mutaciones en la sangre periférica, mediante un proceso de amplificación, emulsión, hibridización, y de citometría de flujo.

El estudio de Bettgowda (2014) ha puesto de manifiesto que utilizando la PCR digital el ctDNA se puede encontrar en la sangre en más del 75% de los tumores avanzados, siendo algo menor en los tumores localizados. Es interesante señalar que el ctDNA se encontró incluso en pacientes que no tenían CTCs presentes, lo que sin duda señala que son dos entidades diferentes. La sensibilidad de esta técnica para analizar mutaciones en KRAS (en CCR metastásico) fue del 87.2%, y se mostró válida para detectar la aparición de nuevas mutaciones a lo largo de la evolución de la enfermedad. Identificar la aparición de nuevas mutaciones que no habían sido encontradas en el tumor primario, es en definitiva conocer la resistencia secundaria que se puede inducir con los tratamientos al uso y es crítico para poder introducir nuevas estrategias de tratamiento. Estos cambios mutacionales a fármacos anti-EGFR y que son generadores de resistencia ya habían sido descritos por Missale (2012) y Diaz (2012). De esta manera el análisis del ctDNA puede servir para monitorizar el volumen tumoral, la respuesta y las resistencias (Siravegna 2015).

La concordancia de la detección de mutaciones en RAS (KRAS y NRAS) en el CCR metastásico en tejido y sangre, ha sido objeto recientemente de diversos trabajos utilizando la tecnología Beaming, y llegando a ser del 92-95% (Schmigel 2016). En nuestra opinión estamos en condiciones de tomar decisiones clínicas basados en la biopsia líquida, al menos para el inicio de un tratamiento anti-EGFR (Thyerry 2014).

En cuanto al cáncer de pulmón el análisis de las mutaciones del EGFR presentan concordancias entre tejido y sangre enormemente elevadas para la delección del exón 19 (93%), de la mutación L858R del exón 21 (100%) y de la mutación de resistencia T790M (71%) (Thress, Lung Cancer 2015). Estos datos son de un enorme interés ya que en el cáncer de pulmón la obtención de tejido para hacer estudio de alteraciones moleculares es muy limitada en una gran cantidad de casos, por lo que la determinación en sangre es una excelente alternativa. Por otro lado en los pacientes con mutaciones en el EGFR y que están recibiendo un tratamiento antidiario (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib), frecuentemente

(hasta en un 60%) se generan mutaciones de resistencia al cabo de varios meses (caso de la T790M). Su análisis en sangre permite la introducción de un fármaco activo en esta situación (Osimertinib) que ha sido aprobado recientemente por la FDA.

Algunas plataformas novedosas (como la de Biocartis-Idylla) basadas en la PCR cuantitativa, presentan como ventajas el ser enormemente sencillas, rápidas y totalmente automatizadas, por lo que en el futuro próximo pueden convertirse en la plataforma de cabecera para el oncólogo clínico. Un ejemplo es el análisis de las mutaciones de BRAF en biopsia líquida para el melanoma que informa no solo del estado mutacional sino incluso del porcentaje de éstas, permitiendo llevar a cabo un seguimiento del paciente (Schreurer 2016).

Tanto la PCR digital (tipo Beaming) como la PCR cuantitativa (tipo Biocartis) permiten hacer estudios de mutaciones puntuales en oncogenes («hot spots») y son enormemente útiles para acompañar a las decisiones clínicas (tabla 1) basadas en fármacos antitumorales. El siguiente paso es estudiar además todo el gen, no solo en cuanto a mutaciones en oncogenes, sino también estudiar amplificaciones, deleciones, genes de fusión (reordenamientos) y genes supresores, lo que puede hacerse analizando un panel de genes con las técnicas de secuenciación masiva paralela (NGS). Estudios recientes (Schwaederle 2016) demuestran que en ctDNA hasta en un 58% de los casos se encuentran más de una alteración, y que frecuentemente estas alteraciones son «accionables» y por tanto susceptibles de que el paciente sea tratado con un fármaco comercializado («companion test») ya en esa misma indicación o en otro tipo tumoral (por uso compasivo).

La tabla II nos muestra las alteraciones genómicas que pueden ser detectadas en ctDNA y el valor predictivo que poseen en una pléyade de tumores que cada vez es más amplia.

Las ventajas de la biopsia líquida analizando el ctADN se resumen en ser un procedimiento no invasivo, el poder disponer de DNA fresco y accesible en más del 75% de los tumores y en el 100% del CCR metastático, vejiga, tumores gastroesofágicos y ovario y en el 70-90% del cáncer de páncreas, mama, melanoma, hígado y cabeza y cuello (Bettegowda 2014). Además analiza la heterogeneidad tumoral, se puede repetir cuantas veces sea preciso, informa del curso de la enfermedad («dynamic picture»), se correlaciona con el volumen tumoral, puede servir para monitorizar la respuesta, para conocer el desarrollo de resistencias y puede ser un indicador de enfermedad mínima residual (figura 2).

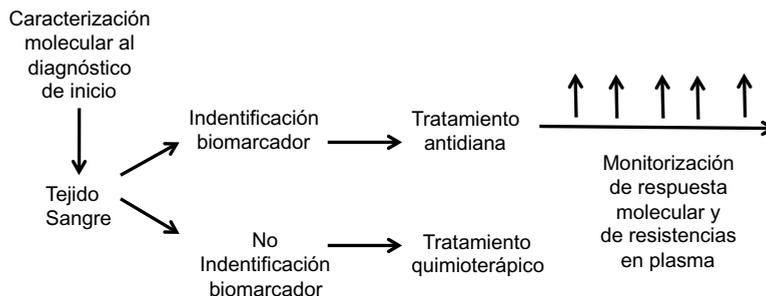
Tabla II: Alteraciones Genómicas que pueden ser detectadas en ctDNA

Tipo tumoral	Alteración Genómica	Predicción
Mama	Mutación ESR1 Mutación PI3CA Amp HER2	Resistencia Respuesta agentes anti-PI3K/AKT Respuesta anti-HER2
Colorrectal	Mutación KRAS, NRAS, BRAF	Resistencia anti-EGFR
Gástrico	Amp HER2	Respuesta anti-HER2
Pulmón	Mutación EGFR, Alteraciones ALK, ROS1	Respuesta anti-EGFR
Ovario	Mutación ERCC1	Respuesta CDDP
Melanoma	Mutación BRAF	Respuesta a anti-BRAF
GIST	Mutación KIT, PDGFR	Respuesta TKI
Neuroblastoma	Mutación ALK	Respuesta inhibidores ALK

EDR 2016

En definitiva la biopsia líquida en cáncer está llamada a ocupar un lugar estratégico en el pronóstico y en la evaluación de la respuesta. El gran desarrollo tecnológico hace previsible que pueda ser una realidad en los próximos años y sin duda revolucionará la oncología médica. Con toda seguridad las dos tecnologías (CTCs y ctDNA) no serán rivales sino complementarias y su utilidad permitirá predecir recidivas en la enfermedad localizada, detectando la enfermedad residual, y un importante papel pronóstico y predictivo en la enfermedad avanzada. Para todo ello serán críticos los estudios de validación y estandarización.

Figura 1: Escenario con fármacos anti-diana para los tumores en que existe biomarcador y su papel en el seguimiento ante la aparición de resistencias

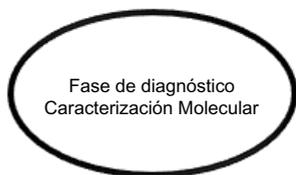


EDR 2016

CONCLUSIONES:

La realización de una biopsia líquida permite obtener información pronóstica con la determinación de las CTC o predictiva con el análisis de la caracterización molecular del ctDNA. Lo anterior permite identificar un biomarcador y por tanto llevar a cabo un tratamiento dirigido anti-diana, así como monitorizar la respuesta molecular y detectar resistencias en tiempo real (figuras 1 y 2).

Por todo ello consideramos se trata de un hito histórico dentro del campo de la oncología médica, que implementará la medicina de precisión y reportará enormes beneficios al paciente.



Enfermedad Residual
Fase posquirúrgica y tras
tratamiento adyuvante

SELECCIÓN BIBLIOGRÁFICA:

- Alix-Panabieres C; Pantel K.- Challenges in circulating tumour cell research. *Nat Rev Cancer* 14: 623; 2014.
- Alix-Panabieres C and Pantel K.- Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discovery* May 2016.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H., *et al.*- AR-V7 and resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *New Engl J Med* 371: 1028-1038, 2014.
- Bettegowda C; Sausen M; Leary RJ., *et al.*- Detection of circulating tumor DNA in early and late stage human malignancies. *Sci Transl Med* 6 (224): 224ra24; 2014.
- Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T., *et al.*- Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a polled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 15: 406-14, 2014.
- Bono J, Scher H, Montmomery B *et al.*- Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 14, 2008.
- Cai L; Ye H; Zheng L., *et al.*- Circulating tumor cells (CTCs) as a liquid biopsy material and drug target. *Current Drug Targets* 15: 962; 2014.
- Cohen SJ; Punt C; Ianotti N *et al.*- Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26 (19): 3213, 2008.

- Cristofanilli M, Budd T, Ellis MJ *et al.*- Circulating tumor cells, disease progression and survival in metastatic breast cancer. *New Engl J Med* 351: 781-791, 2004.
- Diaz L; Williams R; Wo J *et al.*- The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature* 486: 537, 2012.
- Díaz LA and Bardelli A.- Liquid Biopsies: Genotyping circulating tumor DNA. *Journal Clin Oncol* 32: 579, 2014.
- Garraway LA, Verweij J, Ballman KV.- Precision Oncology. *J Clin Oncol.* 20: 1803-5, 2013.
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S *et al.*- Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *New Engl J Med* 8: 883-92, 2012.
- Gingras I, Salgado R and Ignatiadis M.- Liquid Biopsy: will it be the «magic tool» for monitoring response of solid tumour to anticancer therapies? www.co-oncology.com Vol 27,(6), 560-567, 2015.
- Haber DA and Velculescu VE.- Blood-based analyses of cancer: Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Cancer Discovery* 4 (6): 1, 2014.
- Heitzer E; Ulz P; Geigl JB.- Circulating tumor DNA as a liquid biopsy of cancer. *Clinical Chemistry* 61: 1, 2015.
- Ignatiadis M; Dawson SJ.- Circulating tumor cells and circulating tumor DNA for precision medicine: dream or reality? *Ann Oncol* 25: 2304, 2014.
- Krebs M; Metcalf R; Carter L *et al.*- Molecular analysis of circulating tumour cells: biology and biomarkers.- *Nat Rev Clin Oncol* 11 (3): 129-44, 2014.
- Lim SH; Becker TM; Chua W *et al.*- Circulating tumour cells and circulating free nucleic acid as prognostic and predictive biomarkers in colorectal cancer. *Cancer Letter* 346: 24, 2014.
- Misale S; Yaeger R; Hobor S *et al.*- Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 486: 532, 2012.
- Sastre J, Maestro ML, Gómez-España A, *et al.*- Circulating tumor cell count is a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *Oncologist.* 2012;17(7):947-55.
- Sastre J, Vidaurreta M, Gómez A, *et al.*- Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors. Prognostic value of the combination of circulating tumor cells plus KRAS in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer.* 2013 Dec;12(4):280-6.
- Schreuer M, Meersseman G, van Den Herrewegen S, Jansen Y, Seremet T, Bott A, Chevolet I, Wilgenhof S, Maertens G, Neyns B. Applications for quantitative measurement of BRAF V600 mutant cell-free tumor DNA in the plasma of patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 26(2):157-63, 2016
- Schwaederle M, Husain H, Fanta P *et al.*- Detection rate of actionable mutations in divers cancers using a biopsy-free (blood) circulating tumor cell DNA assay. *Oncotarget* 1-11, 2016.
- Schwaederle M, Parker B, Schwab R *et al.*- Precision Oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience. *Molecular Cancer Ther* 15 (4): 743-752, 2016.

- Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M., *et al.*- Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nature Medicine* 21: 795-801, 2015.
- Sotelo MJ; Sastre J; Maestro ML., *et al.*- Role of circulating tumor cells as prognostic marker in resected stage III colorectal Cancer. *Ann Oncol* 26 (3): 535, 2015.
- Thierry A, Moluier F, El Messaoudi S *et al.*- Clinical Validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nature Medicine* 20: 430-435, 2014.
- Thress K, Brant R, Carr H., *et al.*- EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer* 90: 509-515, 2015.
- Tol J; Koopman M; Miller M., *et al.*- Circulating tumour cell early predict progression-free and overall survival in advanced colorectal cancer patients treated with chemotherapy and targeted agents. *Ann Oncol* 21 (5): 1006, 2010.

INTERVENCIONES

Prof. Ramón y Cajal Agüeras

Excelentísimo Sr. Presidente, Excelentísimos Sres. Académicos, Ilustrísimos académicos, Sras. y Sres., lo primero de todo yo quiero felicitar de una forma muy sincera y entusiasta al profesor Eduardo Díaz Rubio por la magnífica presentación y actualización que nos ha hecho sobre la biopsia líquida en cáncer. Su presentación ha sido sumamente didáctica, clara y de una extraordinaria actualidad.

En relación con los estudios de biopsia líquida, que se están implementando cada vez más en nuestros hospitales y que presuponemos serán de uso rutinario a corto y medio plazo, creo que es importante puntualizar algunos aspectos. En primer lugar, tiene en el estudio de ácidos nucleicos circulantes, en la actualidad se están detectando algunas alteraciones oncogénicas, como el EGFR, RAS, BRAF... que son eventuales dianas terapéuticas y sirven para monitorizar la respuesta a los pacientes a tratamientos específicos y muy puntualmente para el diagnóstico, cuando es imposible obtener biopsias del tumor primario.

El estudio molecular en las biopsias líquidas, considero que no debe ponerse fuera del contexto del estudio molecular y anatomopatológico de los tumores primarios. Los patólogos, sabemos que los tumores muestran una marcada heterogeneidad, tanto morfológica, molecular,

fenotípica y proteómica y por tanto el estudio global del tumor en sus diferentes áreas es básico para tener una idea representativa de todo los perfiles moleculares y pronósticos que pueda tener cada tumor y en cada paciente. A nivel de biopsia líquida, especialmente en sangre/plasma, hoy por hoy se pueden detectar alteraciones puntuales y está siendo relevante para monitorizar, como decíamos, la respuesta al tratamiento. No obstante hay que tener en cuenta que algunas alteraciones moleculares pueden ser comunes a tumores de orígenes diferentes, y que es muy importante tener un diagnóstico del tipo de tumor del paciente. Por ejemplo, mutaciones de BRAF, en pacientes con melanoma se pueden detectar en sangre y son muy indicativo de la progresión del tumor y/o respuesta al tratamiento. Pero hay otros tumores que también pueden tener BRAF mutado, como los carcinomas de colon, y en los que hay mala respuesta al tratamiento con inhibidores contra BRAF. Por tanto, es básico tener un diagnóstico anatomopatológico certero previo.

En resumen, considero que la biopsia previa líquida tiene un enorme futuro, que con la aplicación en los próximos meses/años de tecnologías de secuenciación masiva, con una sensibilidad tecnológica mayor al 0.001% y la posibilidad de detectar múltiples secuencias génicas, abre una ventana importante para el estudio de la heterogeneidad molecular, los cambios moleculares que conllevan a la progresión tumoral así como los que se originan tras los tratamientos con quimioterapia, radioterapia y otros. Todo ello, es indicativo de que tenemos que visionar y contemplar el estudio de los pacientes oncológicos en forma de unos equipos interdisciplinares, donde estén representados los patólogos, los biólogos moleculares, los genetistas, radiólogos y cirujanos y por supuesto los oncólogos y o radioterapeutas. Entendemos que el estudio del cáncer, a todos sus niveles y en todas sus fases tiene que ser en forma de equipos interdisciplinares donde se complemente la actividad y la especialización de cada uno de sus componentes.

Quiero terminar reiterando mi felicitación, al Dr. Eduardo Díaz-Rubio, por la brillantez de su exposición.

Prof. García Sagredo

Yo también me levanto para felicitar esta magnífica exposición que me hace recordar la última década del siglo pasado y el inicio de este siglo porque han tenido vidas paralelas la genética y la oncología. La

genética intentaba hacer un diagnóstico prenatal con las células circulantes del feto en el torrente materno y la verdad es que era muy difícil aislar dichas células para hacer un diagnóstico, además algunas células fetales vivían tanto que en el caso de un segundo embarazo se podía estar analizando las células del primer feto. En vista de estas dificultades nos pasamos al ADN fetal circulante en plasma materno y con eso podemos hacer un cribado y un diagnóstico que es la corriente actual en diagnóstico prenatal. Esta es la vida paralela con la oncología. Estoy totalmente de acuerdo en que la biopsia líquida es una herramienta eficaz para seguir la evolución de un tumor y monitorizar el tratamiento algo sobre lo que de alguna forma nosotros tenemos experiencia con los procesos malignos hematológicos. Los métodos cada vez se van refinando más, y ahora hay paneles de genes en NGS, por lo tanto se apunta a esa posibilidad que se decía hace algún momento sobre que en un futuro próximo se pueda diagnosticar un tumor antes de que clínicamente se manifieste. Yo ahí veo un problema muy serio y en este sentido va mi pregunta, a medida que avanzamos en edad empezamos a ser «mosaicos» de tumores, tumores que no van a tener consecuencia ya que no van a llegar al grado de afectación clínica, pero que es posible que lancen ADN circulante y se puedan detectar, lo que haría que se produjera un sobrediagnóstico de enfermedades que no se van a producir.

Otro comentario pensando en el futuro y que usted ha apuntado marginalmente es acerca de los exosomas. En este momento la hipótesis de los exosomas se basa en que la célula tumoral expulsa exosomas con ARN no codificante que estaría preparando el terreno para una metástasis, ¿hasta qué punto cree que estos métodos detectarían cuando un tumor ya establecido tiene capacidad de metastatizar e incluso dónde?

Prof. Ribera Casado

Quiero ante todo agradecer, más que felicitar, a nuestro compañero el Prof. Eduardo Díaz-Rubio por su presentación. He aprendido mucho de un tema que me parece muy novedoso y con el que no estoy familiarizado. Mis preguntas son tres: 1) ¿Existen ya protocolos de actuación establecidos para determinados procesos en relación con estas técnicas?, 2) ¿En qué medida cabe pensar que estemos ante un proceso generalizable para el conjunto de la población en un país con un sistema sanitario como el nuestro?, y 3) ¿Existen estudios que hayan

analizado los aspectos económicos de esta eventual generalización?
Muchas gracias.

Prof. Calatayud

Como siempre ha demostrado el Dr. E. Díaz-Rubio su capacidad docente y científica haciendo llegar, de forma sencilla y fácil de entender la incorporación, de modernas técnicas que ayudan al diagnóstico y tratamiento del cáncer. He visto en algunas de sus diapositivas que hablaba de los gliomas y de los meduloblastomas. Hasta no hace mucho tiempo, siempre que existiese un posible síndrome de hipertensión intracraneal, las punciones lumbares estaban contraindicadas. Hoy la moderna tecnología permite hacer diagnósticos morfológicos de la existencia de un proceso ocupante de espacio en sus fases más precoces. Me gustaría saber si con esta nueva técnica de biopsia líquida se podría hacer el diagnóstico precoz de la naturaleza de algunos tumores cerebrales y en consecuencia iniciar lo más precozmente posible su tratamiento.

Reitero mis felicitaciones.

Prof. González Barón

Sr. Presidente: quisiera en primer lugar felicitar a mi querido amigo y compañero el Prof. Díaz-Rubio por la magnífica exposición de un tema tan actual y difícil con la brillantez a la que, los que lo conocemos desde ya hace mucho tiempo no es una sorpresa sino que es lo habitual a pesar de abordar estos asuntos tan actuales de la Oncología. No deben temer nada ningún colega de otras disciplinas puesto que de momento y por algún tiempo todos somos necesarios cuando de los pacientes oncológicos se trata. De esta forma tenemos que, como no, seguir contando con la Anatomía Patológica imprescindible tanto para la praxis diaria como para la propia investigación. Hace unos minutos me disponía a sacar de una incipiente depresión a un colega y amigo a disuadirle que las especialidades de diagnóstico por imagen también serán muy necesaria como siempre y por supuesto, las distintas cirugías. Todos somos necesarios junto con muchos otros compañeros como los biólogos moleculares y los distintos técnicos. Y como se ha podido deslizar también aquí no debemos temer por el coste de estas técnicas. Ya el propio ponente ha

abordado algo de esto que espero que si hay tiempo lo desarrollara algo mas pero yo desde aquí quiero recordar que esta técnicas hacen que los tratamientos se limiten a, exclusivamente, los pacientes que con certeza, puedan ser respondedores de dichos tratamientos. Excluyendo a muchos otros que con la misma patología no van a ser beneficiarios.

No me quiero extenderme más. Solo reiterar mi felicitación por tan brillante al tiempo que actual y difícil intervención de hoy del Prof. Eduardo Díaz-Rubio.

Prof. Escudero Fernández

Yo también quiero levantarme para felicitar al Prof. Eduardo Díaz Rubio por su concreción y su gran capacidad docente que siempre nos demuestra.

Quiero hacerle solo una consideración semántica. ¿Por qué biopsia líquida? El líquido físicamente es cuando las partículas de un fluido están más separadas que cuando es un sólido y menos que si es un gas. La sangre es efectivamente un líquido, pero lo que hace la biopsia líquida es determinar el ADN tumoral que es una molécula sólida y yo tengo la impresión de que llamarle biopsia líquida a la toma de una partícula sólida como es ácido desoxisribonucleico con su complejidad no es la oportuna definición de la biopsia de un contenido de la sangre.

Yo comprendo que estará sancionado por el uso, pero a mi manera de ver es un apelativo inapropiado.

Quiero felicitar al Prof. Díaz Rubio que ha dado una conferencia extraordinaria.

Muchas gracias.

Prof. García-Sancho Martín

Mi más calurosa felicitación por la magnífica conferencia sobre una cuestión muy actual y oportuna, que nos ha puesto al día de forma magistral. Quiero hacer una consideración, propuesta y ruego y después una pregunta.

La propuesta: dado que en nuestro DTM figuran cuatro acepciones para el lema biopsia, sería de agradecer que el conferenciante añadiese una nueva entrada para definir este nuevo uso de biopsia líquida

La pregunta, ¿cuál es el estado actual del concepto de las llamadas genometástasis?

Reitero mi felicitación por tan excelente conferencia.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Al Prof. Ramón y Cajal Agüeras

Creo que su aportación enriquece sobremanera lo que hemos expuesto. Evidentemente el estudio anatomopatológico es esencial para asegurar el diagnóstico de la enfermedad, y por supuesto los inmunohistoquímicos. La información proporcionada es sin duda de la más alta importancia y esencial. Además los estudios del tumor en tejido pueden proporcionarnos información molecular, lo que hoy en día es crítico para utilizar muchas dianas moleculares. No obstante la información que una biopsia de tejido proporciona está limitada por el hecho de que solo ofrece datos de un solo lugar (los tumores son heterogéneos) y en un momento determinado (los tumores tienen plasticidad y son dinámicos). Por eso afirmamos que la biopsia líquida puede completar e implementar lo aportado por los análisis tisulares. Ambos procedimientos son compatibles y ambos contribuyen a dar una información al clínico de la mayor relevancia. Como dice el Dr. Ramón y Cajal las mismas alteraciones moleculares (pone el ejemplo del BRAF) pueden generarse en tumores distintos y esto es importante porque puede determinar que un mismo fármaco pueda ser activo en distintos tumores. Aunque esto no sea siempre así, es evidente que necesitamos la máxima información molecular, de ahí que actualmente ya estamos considerando el análisis de paneles de genes.

En cuanto a que todas las técnicas moleculares deban de hacerse en un contexto interdisciplinar estamos totalmente de acuerdo. De hecho en nuestro Hospital Clínico San Carlos de Madrid hemos generado una Unidad de Medicina Molecular del Cáncer totalmente transversal en la que participan los oncólogos, patólogos, inmunólogos, hematólogos, y análisis clínicos. Compartir tecnologías, plataformas, recursos humanos y proyectos es esencial en la medicina moderna.

Al Prof. García Sagredo

Los comentarios del Prof. García Sagredo me parecen muy acertados y de una gran trascendencia. Comparto con él, el hecho ya comentado de que debemos trabajar con paneles de genes y no solo con análisis de uno o dos genes, ya que de esa manera tendremos una información más completa. No obstante desde un punto de vista clínico solo tienen interés aquellos genes que pueden ser «accionables» es decir para los que tenemos un fármaco dirigido. Sin embargo más allá de la práctica clínica estándar, el análisis de paneles de genes puede ser enormemente útil para los ensayos clínicos, que además deberían estar diseñados, no tanto por localización de los tumores, como, por las alteraciones moleculares que presenta. Es decir el desarrollo de la medicina de precisión.

En cuanto a la posibilidad de trasladar las determinaciones moleculares en plasma para llevar a cabo un diagnóstico temprano o precoz, es una excelente vía de investigación, pero aún no estamos en ese punto. Tal y como afirma el Prof. García Sagredo, el «mosaicismo» tumoral es una realidad y es una de las dificultades que nos encontraríamos; a lo que se suma el que podríamos diagnosticar tumores que nunca irían a progresar. Por lo tanto en este aspecto hay que ser cautos y llevar a cabo estudios prospectivos que marquen su verdadero límite.

En cuanto a los exosomas, con complejos multiprotéicos que degradan los muy diversos tipos de los ARNs no codificantes, y sin duda son una fuente de información crucial y un factor indirecto de cómo evolucionan los tumores. En el momento actual diversos grupos están trabajando en este aspecto, pero aún no tenemos conclusiones definitivas. Sin duda es un área de desarrollo de enorme interés.

Al Prof. Ribera Casado

El Prof. Ribera Casado plantea unas preguntas de enorme importancia. Efectivamente ya existen protocolos para ciertos tumores que están implementándose en la práctica clínica. Ejemplo de ello son la determinación en plasma del KRAS, NRAF, BRAF, EGFR, etc, en tumores de tanta prevalencia como el cáncer de colon, el de pulmón o el melanoma. En muchos hospitales ya lo tenemos implantado, siendo un reto importante como trasladarlos al resto de instituciones sanitarias para que los pacientes puedan acceder a esta información. A mi modo

de ver no es necesario hacer de todo en todos los sitios, sino que a través de centros de referencia deberíamos de ser capaces de dar una respuesta adecuada. Por lo tanto necesitamos organización, acreditación y financiación. Tres aspectos sobre los que urge que las administraciones tomen postura al respecto. Efectivamente los aspectos económicos son de gran trascendencia, ya que los biomarcadores no están contemplados en el sistema de salud como una contraprestación. La realidad es que cuando un fármaco se aprueba debería llevar una partida acompañante para que se puedan determinar estos marcadores. Hoy por hoy no es así, y son los propios hospitales quienes directamente (con su presupuesto) o indirectamente (a través de convenios con las casas farmacéuticas) lo financian. Es un tema de enorme interés y trascendencia en el que se debe trabajar.

Al Prof. Calatayud

Efectivamente los tumores del sistema nervioso como los glioblastomas y los meduloblastomas plantean importantes retos en la clínica y en su conocimiento. En estos tumores los progresos que se han realizado han sido verdaderamente escasos. La biopsia líquida, realizada en el líquido cefalorraquídeo podría tener interés para determinar las alteraciones moleculares que presentan estos tumores, ya que probablemente en plasma no puedan detectarse. Es un trabajo a realizar, y donde se debe tener presente una vez más que lo importante es que una alteración molecular sea «accionable», y por tanto dispongamos de fármacos dirigidos.

Al Prof. González Barón

Totalmente de acuerdo con las manifestaciones del Prof. González Barón que ya hemos comentado anteriormente. La medicina multidisciplinaria garantiza la participación de todos los expertos, y además deben crearse estructuras funcionales en los hospitales para aprovechar el máximo conocimiento, y las plataformas existentes. En cuanto a la financiación ya hemos dicho que el sistema es mejorable, pero afortunadamente con la colaboración de la industria farmacéutica se está llegando a todos los pacientes en España.

Al Prof. Escudero Fernández

Plantea el Prof. Escudero el porqué de la denominación de la biopsia líquida. Efectivamente las determinaciones moleculares se pueden hacer en tejido, o en líquidos como la sangre, el LCR, la saliva, las heces, la orina, etc. En todos los casos se analiza el ADN tumoral circulante o las células tumorales circulantes o los ARN, etc, es decir todo lo que se puede encontrar en un medio líquido. En definitiva la biopsia líquida corresponde literalmente a los análisis moleculares que se pueden estudiar en una extracción líquida. Es un término muy acuñado en el mundo científico y oncológico y como todo en la vida podría ser definido de una manera más exacta. Desde luego nosotros apostamos por incluirlo en el Diccionario de Términos Médicos.

Al Prof. García-Sancho Martín

Tal y como he dicho en la contestación anterior haremos la propuesta de incluir la denominación de la biopsia líquida en el DTM.

En cuanto a las genometástasis fue un concepto establecido en el año 2001 por nuestro colega García-Olmo y se refiere a que las metástasis son producidas por oncogenes que se generan en los tumores primarios y que circulan por la sangre. Me parece un concepto muy vanguardista y que va en la línea de nuestros conocimientos actuales. Más aún estos oncogenes no solo producen las metástasis sino que además (solos o acompañados) seleccionan el órgano diana al que van a ir tal y como ha demostrado Joan Massagué. Tanto el DNA tumoral circulante, como las células tumorales circulantes contienen estos oncogenes responsables de las metástasis.

**PROTONES EN RADIOTERAPIA DEL CÁNCER:
EVIDENCIAS Y OPORTUNIDADES**

***PROTON CANCER THERAPY:
EVIDENCES AND OPPORTUNITIES***

Por el Ilmo. Sr. D. FELIPE A. CALVO MANUEL
Académico Correspondiente

D.^a ANDREA BOBO
Hadrontherapy Unit. Cancer Center. University of Heidelberg

D. HUGO MARSIGLIA
Fundación Anticáncer Arturo López Pérez, Santiago de Chile, Chile

D. CLAUDIO V. SOLE
Instituto de Radiomedicina, Santiago de Chile, Chile

D. CARLOS FERRER
Instituto de Oncología, Consorcio Hospitalario de Castellón

Resumen

La protonterapia se considera una técnica de radioterapia oncológica que aporta una exacto-precisión dosimétrica extrema. La tecnología disponible requiere inversiones de alto coste pero su ritmo de implantación es exponencial en los últimos 10 años. Se han revisado las evidencias más robustas publicadas a partir de 2010. Entre 50 estudios evaluados, >29.000 pacientes, en 10 variedades de cánceres y 2 recomendaciones de recurso oncológico (re-irradiación, carcinogénesis en pacientes pediátricos) se observan resultados robustos y reproducibles. Su mejor perfil de uso clínico incluye estrategias de *proton-boost* (como componente de sobreimpresión para aumentar la dosis en cáncer macroscópico no resecable) y *proton-best* en pacientes comórbidos con distribuciones dosimétricas muy favorables (menor toxicidad en tejidos normales) comparando protones con fotones. En radioterapia pediátrica (*proton-child*) la exacto-precisión dosimétrica es un valor no cuestionable y la protonterapia se convertirá en el tratamiento de elección en la mayoría de estos pacientes.

Abstract

Proton therapy is an efficient precision radiotherapy technique. Proton units are being installed in an exponential scale in the last 10 years. Reported evidence after 2010 of proton therapy results have been reviewed. Over 29,000 patients published in 50 references (10 cancer sites / histologies types) and 2 alternative recommendations, showed consistent data in terms of results reproducibility. *Proton-boost* (dose-escalation strategies) and *proton-best* (dosimetric comparisons for used in normal tissue distribution from photons and protons in comorbid patients) are specific indications to implement the radiation component in the integral therapeutic index of cancer care. *Proton-child* will become the election in most paediatric cancer patients.

1. GENERALIDADES

1.1. Medicina del cáncer: precisión, interdisciplinariedad y personalización

La protonterapia se enmarca en el contexto del incremento sustancial de la incidencia de cáncer, la progresión vertiginosa del conocimiento en sus fundamentos biológicos e implicaciones clínicas y la necesidad de mejorar los resultados radioterápicos en su índice terapéutico: control tumoral y toxicidad clínicamente relevante. La protonterapia es la oportunidad tecnológicamente más accesible de terapia precisa con partículas aceleradas para su incorporación a una práctica clínica innovada con compromiso en investigación y desarrollo¹. Otras alternativas radioterápicas con haces de hadrones (hadronterapia) requieren inversiones que exceden a iniciativas de operatividad clínica de medio plazo².

La protonterapia emerge y consolida sus datos clínicos en la era de la medicina de precisión³. En Oncología, la medicina precisa tener bien definidos sus pilares asistenciales: Interdisciplinariedad e individualización molecular. Es difícil acercarse a la excelencia tecnológica si no es a través del conocimiento integrador desde la óptica de las especialidades médicas involucradas en el cuidado de cada paciente individual. Los Comités de Tumores son exigencias de la gestión clínica eficiente en oncología asistencial⁴. Un elemento de personalización oncológica es el análisis exhaustivo de la configuración molecular del cáncer en cada paciente y su patrón evolutivo (perfil de expresión y genómica)⁵. La tendencia actual permite aventurar que probablemente cada paciente tiene su tumor y cada componente tumoral dentro del mismo paciente (metástasis, tumor primario, recurrencias) tiene su propia biología de progresión, y adaptación al huésped⁶.

1.2. Vectores en oncología radioterápica: exacto-precisión individualizada

La radioterapia del cáncer contribuye en la actualidad a la curación de 1 de cada 2 pacientes que la necesitan; es eficiente en 2 de cada 3 pacientes en la paliación de sus síntomas; globalmente es un recurso asistencial decisivo para atender el proceso oncológico en 3 de cada 4 pacientes diagnosticados de cáncer⁷. La radioterapia expande sus indicaciones en la preservación de órganos y estructuras tisulares (como alternativa a la cirugía radical extendida y mutilante)⁸ y en la incorporación sistematizada de la enfermedad oligo-metastásica y oligo-recurrente a diseños terapéuticos de intención radical⁹. La estimación para 2020 en un sistema sanitario como el de los Estados Unidos de América calcula un incremento global del 25% en sus indicaciones en el conjunto de las enfermedades oncológicas, alcanzando hasta un 35% de incremento en pacientes con cáncer de origen digestivo¹⁰.

La realidad descrita y las previsiones mencionadas tienen su fundamento en el enorme desarrollo biotecnológico de la radioterapia asistencial de los últimos 30 años. Si en oncología clínica la evolución médica nos ha llevado a la medicina de precisión, en oncología radioterápica (la que específicamente desarrolla el recurso radiaciones ionizantes como agente

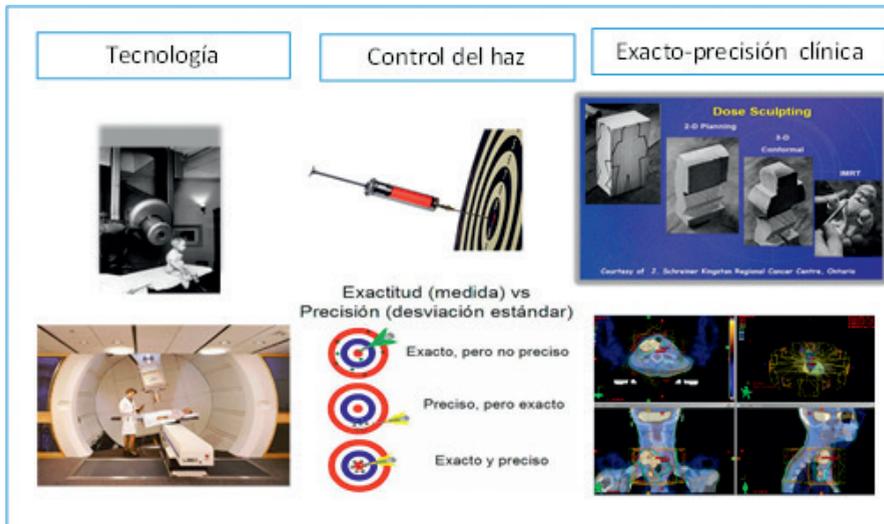


Figura 1: Radioterapia exacto-precisa: tecnología de la generación de la radiación ionizante. Mayor control del haz de irradiación y más coincidencia exacto-precisa dosimétrica y del target en condiciones de irregularidad morfológica y entorno 4D (movimiento).

de control del cáncer) el progreso interdisciplinar de las últimas décadas nos ha llevado a la práctica radioterápica exacto-precisa. (Figura 1).

La radioterapia exacto-precisa es muy eficiente en promover el control local en lesiones de cáncer macroscópicamente identificables (volumen blanco o «*target*» de la irradiación guiada por la imagen) con un excelente índice terapéutico: toxicidad mínima y asumible en tejidos normales dosis-sensibles a la irradiación¹¹. La radioterapia exacto-precisa permite explorar la radiobiología del hipofraccionamiento, la radiobiología del depósito heterogéneo de la dosis en un volumen blanco (adaptados a contenidos bio-heterogéneos) y la radiobiología de la interacción de fármacos inmunomoduladores, radiopotenciadores, radiosensibilizadores y radioprotectores, al interferir mínimamente con las funciones de soporte de los órganos y tejidos en los que asienta el tumor (hematológicos, hepáticos, pulmonares, etc...)¹². Finalmente, la radioterapia exacto-precisa, se adapta con especial valor y potencial de innovación al modelo de promoción de la radio-inmunogenicidad comprobada que induce la radioterapia hipofraccionada en dosis altas por fracción (>8 Gy)¹³. Los fármacos inmunoterápicos inhibidores de la sinapsis de transmisión (*check-point inhibitors*) permitirán explorar el potencial de la combinación de tratamiento sistémico mediado por respuesta inmunológica con radioterapia exacto-precisa¹⁴.

1.3. Protones en 2016-2036: el reto

La protonterapia se posiciona en los próximos 30 años como el desarrollo tecnológico extremo para la generalización de la radioterapia exacto-precisa en la práctica clínica. Su precisión geo-dosimétrica compite al alza con cualquiera de las técnicas consolidadas en el momento actual de radioterapia externa empleando fotones. La precisión geo-dosimétrica es competitiva frente a fotonterapia y sus sistemas de guiado para la práctica clínica será reproducible y equivalente adoptando las tecnologías de imagen necesarias para su implantación asistencial (4D y control cuasi-tiempo-real).

Al margen de las actualizaciones tecnológicas posibles, la protonterapia en 2016 tiene una buena carta de presentación en el entorno sanitario internacional: más de 40 Centros activos (18 en EEUU, 1 en Canadá, 13 en Japón, 4 en China, 1 en Corea del Sur, 21 en Europa, 1 en Sudáfrica). La progresión de la actividad clínica en protonterapia identifica: más de 55.000 pacientes tratados hasta 2006, más de 75.000 en 2010 y se estima que hay más de 100.000 hasta febrero de 2014¹⁵.

2. EVIDENCIAS

2.1. El haz de protones

El protón se obtiene tras eliminar el electrón del átomo de hidrógeno, lo que resulta en un ión de hidrógeno cargado positivamente. Los protones penetran en el organismo a gran velocidad con un depósito de la dosis de entrada relativamente bajo formando una meseta sostenida en su trayectoria inicial. A determinada profundidad/distancia, en función de la energía del haz de protones, se produce un enlentecimiento debido a la acción de frenado de los electrones del medio. Cuando el protón está próximo a detenerse, ceden la mayor parte de su energía bruscamente formando lo que se denomina «Pico de Bragg» (Figura 2). Tras este, la dosis descende bruscamente y pasa a ser prácticamente nula. Asimismo, la penumbra lateral es también muy reducida debido a la escasa dispersión lateral.

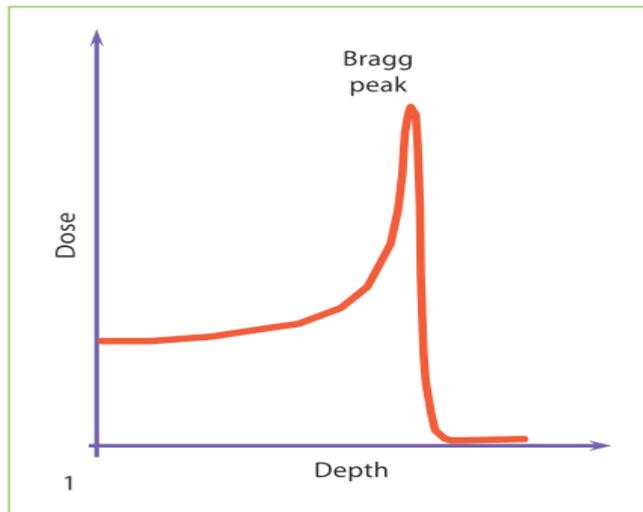


Figura 2: singularidad del proceso dosimétrico en la interacción del haz de protones y la materia, generando un proceso de interacción súbito y densamente ionizante (pico de Bragg) y gradiente de frenación acusado.

Para lograr rentabilidad clínica se debe hacer coincidir la región del pico de Bragg (máximo depósito de energía y área de máximo efecto terapéutico) con la profundidad en la que se encuentra el tumor o vo-

lumen diana radioterápico (*target*). Pero el pico de Bragg, que es muy estrecho, difícilmente podrá abarcar todo el tumor por lo que hay que ensancharlo y adaptarlo a las necesidades clínicas. Esto se logra superponiendo haces con energías decrecientes hasta cubrir el tumor/target o bien introduciendo filtros de espesor creciente en su trayectoria formando el *spread-out Bragg Peak* (efecto de dispersión controlada del pico de Bragg). (Figura 3).

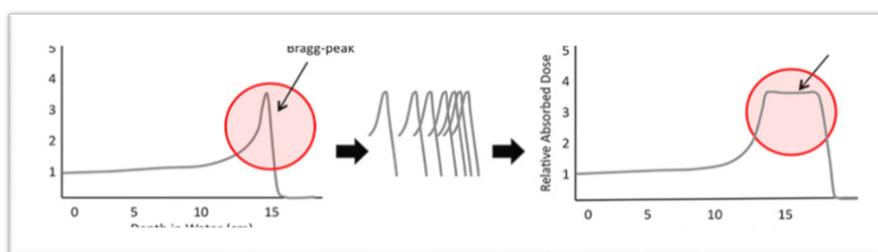


Figura 3: Efecto de dispersión controlada del pico de Bragg.

Para obtener los protones, estos iones de hidrógeno positivos son acelerados a gran energía (70-250 mega electrón voltios) por un sincrotrón o ciclotrón para poder ser conducidos y estar disponibles en la sala de tratamiento del paciente. Son dirigidos a través de un *gantry* y se modulan para adquirir la profundidad necesaria con dos técnicas diferentes: la dispersión pasiva (DP), el barrido activo (BA) o *pencil beam* (haz pincelado, PB). La DP consiste en que la forma del haz de protones es moldeada por dispositivos que se colocan en el *gantry*. Para los márgenes laterales el haz es moldeado al pasar a través de un colimador de un material radiológicamente adecuado con la forma externa del tumor. Para la profundidad del haz, se utiliza un modulador que es un molde customizado con la forma del tumor de un material plástico. Una rotación de los diferentes rangos de profundidad distribuye los picos de Bragg generados en la profundidad del volumen diana, creando lo que se conoce como *Spread-Out Bragg Peak*. En la práctica clínica, suelen ser precisos 1-4 haces. El uso de materiales radiológicamente densos aumenta la producción de neutrones secundarios.

El método alternativo para modular el haz de protones es el barrido activo que consiste en un fino haz de protones (*pencil beam*) que es desviado en los diferentes ejes por un campo magnético para ir «recorriendo/barriendo» el campo de tratamiento produciendo la distribución

dosimétrica deseada. Cada *pencil beam* mide entre 3-25 mm. No precisa de la colocación de ningún cabezal al *gantry* lo que ahorra tiempo y algunos componentes que generan radiaciones secundarias. Consigue una gran conformación lo que hace difícil el uso de esta técnica para *targets* en movimiento. La radioterapia de intensidad modulada con protones (IMPT) se genera al utilizar varias incidencias confluentes para lograr conformaciones óptimas en la distribución de dosis en relación al tumor realizando una planificación dosimétrica inversa. Consigue una distribución dosimétrica robusta, una máxima conformación de dosis (mejor cobertura para casos complejos) y reducción de dosis en los órganos de riesgo adyacentes o incluidos en el *target*.

2.2. Los protones y su interacción con la materia

Los protones son partículas cargadas positivas con una masa determinada ($1,67 \times 10^{-27}$ kg) que propagan su energía por corpúsculos que viajan a través de la materia. Al interactuar con el medio ceden energía de diferentes maneras.

Se han descrito como formas de interactuar con la materia:

- a) Dispersión coulombiana: electrones de capas externas.
- b) Interacciones no elásticas: a altas energías producen partículas secundarias (neutrones, partículas alfa...).
- c) Intercambio electrónico: interactúan con átomos de hidrógeno produciendo radicales libres.

A dosis iguales diferentes tipos de radiaciones ionizantes producen efectos biológicos diferentes sobre la materia viva y los tejidos humanos. La Dosis Biológica Relativa (RBE) de una determinada radiación es la relación entre la dosis de fotones de 250 KV y la dosis de radiación específica estudiada que produzca la misma respuesta biológica. En el caso de los protones es de 1.1 como media, es decir escasamente superior a la de los fotones, rayos X, la radiación gamma y la de los electrones. La RBE de los protones es la media entre la RBE del pico de Bragg (1.2 y 1.4) y la del *plateau* (0.9). Los iones de carbono tienen una RBE de 2- 3. Se postula que los protones también tienen una mayor Transferencia Lineal de Energía (LET) con alta densidad de efecto biológico en su trayectoria y por ello, alto poder tumoricida en situaciones

clínicas de hipoxia celular o radio-resistencia intrínseca a la irradiación con fotones o electrones.

2.3. Tecnología comercial y porfolio para la protonterapia clínica

Existen diversos modelos tecnológicos y configuraciones estructurales disponibles para el tratamiento de cáncer en pacientes oncológicos. Se identifica una progresión exponencial de estas instalaciones a partir del año 2000 (2010, 47 centros de protonterapia; 2015, 20 centros adicionales en instalación). La configuración estructural evoluciona de instalaciones multi-sala de tratamiento (generalmente 4 o más) a instalaciones compactas de sala única y ciclotrones/sincrotrones semi-miniaturizados. En los argumentos para la selección del modelo de instalación pesan más los criterios de eficiencia socio-sanitaria y disponibilidad de espacio e inversión, que los propiamente oncológicos. La protonterapia necesita consolidar su atractivo bio-dosimétrico con datos de beneficio clínico comprobados en estudios metodológicamente robustos (Figura 4).

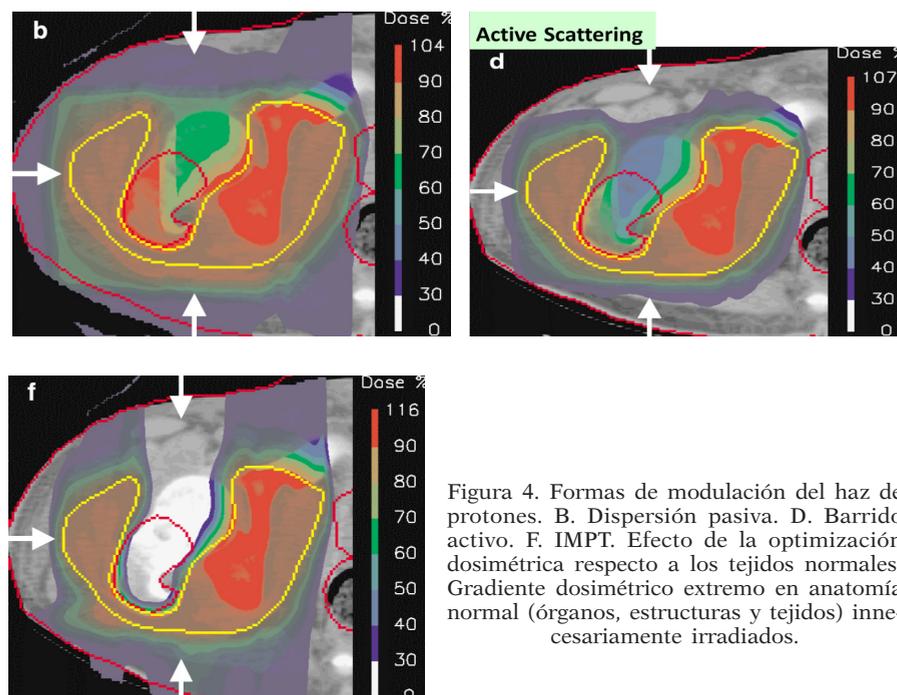


Figura 4. Formas de modulación del haz de protones. B. Dispersión pasiva. D. Barrido activo. F. IMPT. Efecto de la optimización dosimétrica respecto a los tejidos normales. Gradiente dosimétrico extremo en anatomía normal (órganos, estructuras y tejidos) innecesariamente irradiados.

Como ocurre en otras tecnologías de la exacto-precisión radioterápica los ensayos clínicos aleatorizados fase III no son el escenario de investigación más favorable: tiene limitaciones de diseño y análisis de datos intrínsecos que no permite extender las expectativas de valor de los ensayos randomizados con fármacos a los estudios de fase III con tecnología radioterápica. La tabla 1 sintetiza los equipamientos de protonterapia clínica activos en los últimos años y sus características tecnológicas (Tabla 1).

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS AVANZADAS	Configuración A	Configuración B	Configuración C	Configuración D
Equipo aceleración	Sincrotrón	Ciclotrón	Ciclotrón	Ciclotrón
Logística Operatividad (tiempo)	▶ 95%	▶ 95% 2	▶ 95%	▶ 95%
# Operadores	3	2	2	2
Repuestos (piezas)	Almacenadas	Almacenadas	Almacenadas	Almacenadas
Mantenimiento preventivo	Minimizado para operatividad	5 días cada 15 meses (fines de semana)	Nocturno y fines de semana	Nocturno y fines de semana
Tiempo de tratamiento/paciente	30-45 min	20-25 min	30 min	15-45 min
Integración Imagen CBCT *	Disponible	En progreso	Disponible	Disponible
Imagen Ortogonal 4D CBCT	Si No	Si No	Si No	Si No
Control movimiento Gaiting	Si	En progreso	En progreso	En progreso
Respiración sostenida	Si	Si	Si	Si
Pencil beam scanning**	8 años	--	7 años	8 años
Experiencia en uso clínico	1Gy/litro/min	--	1Gy/litro/min	1Gy/litro/min
Velocidad				

Tabla 1. Tecnología disponible en operatividad médica asistencial: características estructurales y de desarrollo terapéutico. *Cone beam computed tomography. **Escaneo con haz pincelado de 20-25 mm.

2.4. Resultados clínicos consolidados

Los resultados clínicos basados en tratamientos emergentes necesitan un tiempo de maduración y una metodología de comparación que permita definir las indicaciones de más valor en el contexto de la radioterapia exacto-precisa disponible actualmente. Existen resultados maduros favorables a uso de protonterapia en indicaciones extremas de cáncer radio-resistente, de evolución indolente, pero de naturaleza muy infiltrativa y lesiones extensas y pacientes con necesidad de re-irradiaciones por oligo-recurrencias intensamente sintomáticas.

Desde el punto de vista metodológico la protonterapia del cáncer puede estudiarse en los resultados obtenidos en las tres indicaciones clásicas para evaluar tecnología radioterapia:

- a) Indicación estándar/convencional: mejor tratamiento disponible
- b) Indicaciones potenciales: mejor índice terapéutico
- c) Indicaciones basadas en modelos: mejoría de la eficiencia clínica

Se describen a continuación los datos obtenidos de una revisión bibliográfica selectiva, favoreciendo el análisis de resultados en indicaciones consolidadas descritos en las publicaciones más actualizadas e influyentes disponibles y los datos comparativos con otras tecnologías de radioterapia obtenidos en revisiones sistemáticas en el periodo 2010-2016.

2.4.1. Melanoma uveal

A pesar de su baja incidencia se trata del tumor intraocular más frecuente en adultos (2.200 casos por año en EEUU). Históricamente el tratamiento se basaba en la enucleación del ojo afecto con la consecuente pérdida de visión y morbilidad. La radioterapia ha explorado la posibilidad de conservar la estructura ocular y la visión útil. La braquiterapia (BT) con placas radioactivas (I, Ru o Pa) que se colocan quirúrgicamente sobre el tumor uveal y se retiran varios días después ha sido una de las opciones de tratamiento. En el estudio randomizado del «*The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)*» publicado inicialmente en el 2001, se observaron tasas de supervivencia a largo plazo sin diferencias significativas comparando esta técnica de BT ocular con la enucleación que era

el tratamiento estándar, por lo que se estableció como opción válida de tratamiento. La BT tiene limitaciones para su aplicación. Es preciso un equipo entrenado de oftalmólogos y oncólogos radioterápicos, radiofísicos, el ingreso del paciente con dos cirugías invasivas, no es carente de efectos secundarios y quedan excluidos cierto grupo de tumores de alto riesgo que, por tamaño tumoral, invasión de mácula o papila o extensión extraescleral no son candidatos a BT.

Paralelamente, el tratamiento con partículas cargadas (RTP) se ha desarrollado aprovechando la masa de las partículas cargadas y las interacciones que llevan a cabo depositando gran energía sobre un volumen pequeño de tejido. Se puede administrar altas dosis de radiación, con márgenes muy estrechos, lo que disminuye el riesgo de efectos secundarios. Además, se pueden tratar tumores más voluminosos (hasta 24 mm) y no precisan técnicas invasivas para su uso. Los resultados de la revisión sistemática y meta-análisis del grupo de la Clínica Mayo en cuanto a recurrencia local (OR, 0.22, 95% CI, 0.21-0.23) muestran mejoría significativa para la RTP¹⁶. Son similares en tasa de enucleación y mortalidad comparada con BT. En cuanto a la toxicidad se demuestra una disminución significativa de la retinopatía post-rádica así como en la aparición de cataratas radio-inducidas. Este beneficio se puede deber a la capacidad en RTP de seleccionar la entrada de los haces evitando su entrada por la lente y disminuyendo el volumen total de retina irradiada por la homogeneidad de la distribución de dosis. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la neuropatía del nervio óptico ni a la necesidad de enucleación. Existe un aumento de neovascularización como consecuencia de la RTP que justificaría esta observación. Estas conclusiones se basan en datos inferidos de revisiones sistemáticas y meta-análisis, que a pesar de la buena calidad científica de los mismos no se generan para comparar específicamente la superioridad de una terapia frente a otra. Dentro de esta revisión sistemática se incluye un ensayo clínico randomizado fase III que compara RTP (helio) con BT mostrando mejoría en la tasa de control local, enucleación y supervivencia libre de enfermedad¹⁷.

El grupo de investigación de tecnologías emergentes de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO)¹⁸ en su informe publicado en 2012 sobre protonterapia incluye el melanoma uveal como patología que se beneficia clínicamente de su uso, sobre todo los tumores más voluminosos.

En el nivel de la práctica clínica óptima hay que ofrecer al paciente el tratamiento más adecuado según las características del tumor (tamaño

y localización), su preferencia acerca de la enucleación o recibir tratamiento local, su capacidad para desplazarse a centros que dispongan de la tecnología y la presencia de equipos médicos con experiencia para el tratamiento local y posterior seguimiento especializado de estos tumores. Se cree que la diferencia en cuanto a los tratamientos será moderada, precisando en futuros estudios un gran número de pacientes para demostrar diferencias estadísticamente reconocibles. Dada la baja prevalencia de estos tumores, datos robustos serán en este perfil de exigencia difíciles de conseguir.

2.4.2. Cordomas y condrosarcomas

Los cordomas y condrosarcomas se han agrupado dadas algunas características comunes (aparición en línea media, imagen radiográfica similar) a pesar de que son dos entidades clínico-patológicas diferentes con historias naturales distintas. Representan <1% de las lesiones intracraneales. Asimismo, por su localización más frecuente en la base del cráneo, representan un reto en su tratamiento por la proximidad a estructuras vásculo-nerviosas de la zona que son dosis-limitantes. Tienen una alta tendencia a la recurrencia local, también influenciada por dificultad de realizar resecciones quirúrgicas radicales. El tratamiento estándar de ambas entidades se basa en la máxima resección posible (con mínima morbilidad) seguida de RT postoperatoria a altas dosis. Esto controla la mayoría de los condrosarcomas de bajo grado y proporciona buen control local y calidad de vida en los pacientes con condrosarcomas de alto grado y cordomas. Se considera que existe una mayor agresividad local en estos últimos. Ambos tumores pueden aparecer en cualquier localización del cuerpo pues nacen de restos embrionarios (el cordoma en particular de remanentes de la notocorda siendo su origen óseo y el condrosarcoma, cartilaginoso). Sin embargo, su localización más habitual es en la base del cráneo, especialmente en la región del clivus, por lo que se analizará en particular en este grupo¹⁹.

El tratamiento con radioterapia postoperatoria (RTPO) es imprescindible para conseguir tasas de control local aceptables. El tipo de RTPO utilizada es controvertido. Inicialmente se recomendó RT convencional con dosis intermedias (50-60 Gy), no pudiendo superar la dosis total por la proximidad de órganos de riesgo, consiguiendo controles modestos de la enfermedad (17-23% a los 5 años). Actualmente la RT con partículas

consigue escalar a dosis por encima de los 70 Gy con aceptable toxicidad para los órganos de riesgo y obtiene unas tasas de control local de la enfermedad excelente. Se considera que se ha alterado la historia natural de esta enfermedad: control local a los cinco años 69% en cordomas y 80% en condrosarcomas. Estos son los datos que consolidan la RT con PT como técnica de elección ampliamente aceptada.

Amichetti y sus colaboradores²⁰ llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura comparando el uso de RT convencional con la RT con protones en este grupo de tumores. La RT ha demostrado ser una modalidad muy valiosa tanto en el contexto postoperatorio de los condrosarcomas como con intención radical en casos inoperables. Evidenciaron tasas de RL a los 5 y 10 años de 75%-99% y 98%, respectivamente. El uso de RT con protones muestra una alta probabilidad de curación a medio y largo plazo con toxicidad mínima.

El grupo de la Universidad de Heidelberg²¹ utilizó las ventajas de los iones de carbono en cuanto a su mayor eficacia biológica relativa, (RBE) (3-5) para el tratamiento de este tipo de tumores (60-66 GyE; 3Gy/día). Evaluaron los resultados a largo plazo en cuanto a seguridad y eficacia, alcanzando tasas de control local excelentes (CL a 3-, 5-, y 10- años 96%, 88%, y 88%, respectivamente) teniendo en cuenta que todos los pacientes tenían tumor macroscópico residual, así como de supervivencia global. En cuanto a seguridad y efectos secundarios, se observó una mejoría del 50% en los efectos visuales (de 12 a 6% en 10 años) y del 30% en neuropatías de los pares craneales. En este estudio se comprueba además que la tasa de recurrencia fue del 4% a 5 años sin mostrar ninguna diferencia en el caso de pacientes en los que solo se hizo biopsia, frente a los que se hizo resección con bordes macroscópicos. Este dato apoya el papel de la protonterapia postoperatoria en el contexto de cirugía de descarga (*debulking*) y preservación funcional. En los análisis posteriores destacan como datos de riesgo de recidiva la necesidad de sobreimpresionar volúmenes >55mL (*boost*) y la edad >45 años. En cuanto a la toxicidad descrita, el síntoma más frecuentemente asociado fue la fatiga (muy relacionado con déficits endocrinos). Se observó mejoría a los 10 años respecto al inicio del tratamiento en cuanto a secuelas en pares craneales (de 73 a 54%) y de la visión doble (de 12 a 6%). Este retraso puede deberse a la respuesta tardía tumoral con disminución del volumen y por tanto descompresión neuropática. No se han descrito hasta el momento casos de segundas neoplasias.

2.4.3. Cáncer de cabeza y cuello

Los tumores de cabeza y cuello representan un heterogéneo grupo de neoplasias con gran variedad en cuanto a su etiología, patología e historia natural de la enfermedad. Comparten su espacio anatómico común que, dada la proximidad con diferentes órganos y estructuras de riesgo, representa un reto para su tratamiento radioterápico. A pesar de que la cirugía es una piedra angular en el tratamiento de estos tipos de tumores, la RT adyuvante a la cirugía o bien como tratamiento definitivo, tiene un papel crucial en situaciones de riesgo. Particularmente destacan aquellas en las que la cirugía resultaría en un importante deterioro de funcionalidad, estético y de morbilidad. La RT es vital en este tipo de enfermedades y es preciso un tratamiento adaptado para evitar efectos secundarios, sobre todo a largo plazo. La IMRT (radioterapia de intensidad modulada, que permite una conformación extrema de los volúmenes de irradiación, un depósito heterogéneo de la dosis total en zonas con mayor riesgo y la generación de concavidades dosimétricas) ya demostró superioridad en cuanto a toxicidad tardía frente a RT convencional, postulándose como tratamiento RT estándar en tumores de cabeza y cuello. La radioterapia con protones pretende lograr un reconocimiento similar, como parte esencial de la terapia o en combinación con fotones (*boost*)²². La extrema exacto-precisión dosimétrica de la protonterapia y su mayor versatilidad para incorporar técnicas de radioterapia adaptativa (ajuste del volumen de irradiación a los cambios intra-tratamiento que puedan deformar la anatomía tumoral o de los tejidos normales) son ventajas tecnológicas que fundamentan las expectativas clínicas.

Dentro de este heterogéneo grupo de tumores cabe destacar los tumores de cavidad nasal y senos paranasales por el amplio uso que se ha hecho de radioterapia de partículas. Se trata de una patología con resultados adversos en cuanto a control de la enfermedad y por ello se postuló si la escalada de dosis con RT con partículas cargadas podría mejorar el control oncológico sin aumentar la toxicidad. En una revisión sistemática publicada en *Lancet* en 2014²³ se comparan los resultados obtenidos en este tipo de tumores tratados con RT convencional frente a RT con partículas cargadas. La supervivencia global fue significativamente superior en el grupo de partículas cargadas (RR 1,27, 95% CI 1,01–1,6; p=0,037). Se describe también mejoría significativa en el control loco-regional en este grupo en los datos más tardíos (1,18, 1,01–1,37; p=0,031) y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (1,51, 1,00–2,30; p=0,052). En un sub-análisis que comparaba específicamente la RT con IMRT frente a la

RT con protones, se señaló una SLE a 5 años significativamente superior en el grupo de protones. En cuanto a los datos sobre toxicidad, los efectos neurológicos fueron significativamente más frecuentes en el grupo de RT partículas ($p=0,0002$), sin obtener diferencias en otras variantes de toxicidad. Esto puede deberse a que menor número de estudios con RT convencional describían los efectos secundarios (92% vs 57%; $p=0,03$) y también al hecho de que los casos más complejos suelen referirse a centros de RT con partículas (*referral bias*).

2.4.4. Tumores radio-inducidos

Los tumores radio-inducidos son eventos muy temidos, aunque poco frecuentes, en los supervivientes de cáncer. Este riesgo depende de múltiples factores como la edad, la dosis recibida, el volumen de tejido sano irradiado, así como la historia familiar del paciente y su propio riesgo biológico de padecer nuevos tumores. Está ampliamente demostrado que la exposición a radiaciones ionizantes en pacientes jóvenes se relaciona con la aparición de tumores sólidos secundarios²⁴. Algunos de estos estudios objetivan un aumento del 7,9% de incidencia acumulada en los niños, lo que significa un riesgo 6 veces mayor de presentar una neoplasia radio-inducida. Dado que la supervivencia del cáncer infantil ha aumentado mucho en los últimos años (hasta el 80% en algunas series), y que estos pacientes tienen toda la vida para experimentar efectos deletéreos de sus tratamientos, tratar de disminuir este riesgo es un tema de vital importancia en oncología. El uso de protonterapia en la población pediátrica pretende disminuir los efectos a largo plazo de la misma²⁵. Por un lado, la protonterapia reduce la dosis de entrada y deposita máxima dosis sobre el volumen a tratar sin precisar de múltiples incidencias de haces para conseguir este objetivo (como en RT convencional IMRT o VMAT). Esto disminuye por tanto la dosis integral recibida en cada tratamiento y produce una disminución drástica del volumen de tejidos normales innecesariamente irradiados que es decisivo en la población oncológica pediátrica²⁶.

Existen múltiples estudios dosimétricos²⁷ que muestran como la planificación con protones para el tratamiento de diferentes tumores pediátricos, mejora significativamente las dosis medias y bajas recibidas ($>2,5\text{Gy}$) en comparación con planificación de RT convencional e IMRT. En el caso de la irradiación cráneo-espinal, necesaria el tratamiento de

varios tipos de tumores con tendencia a diseminarse por el neuroeje (ej. meduloblastoma), esta diferencia de dosis integral es especialmente llamativa, ya que con PT se evita la irradiación de todos los órganos anteriores a los cuerpos vertebrales.

Se han desarrollado modelos predictivos para cuantificar la reducción de riesgo atribuible de presentar un segundo tumor. Destaca el modelo del Massachusetts General Hospital que trata los diferentes riesgos de presentar un segundo tumor según la técnica RT utilizada en tumores pediátricos del sistema nervioso central²⁸. Se realizó para cada uno de los pacientes una planificación con RT convencional (VMAT e IMRT) y con PT. Se aplicó un modelo matemático que calcula la dosis biológica recibida por cada tejido y finalmente se calcula el riesgo atribuible en vida (*lifetime attributable risk*) que es el exceso de riesgo de presentar una neoplasia secundaria. El riesgo aumenta en la RT convencional comparado con RTP. Dentro de la RTP el uso de la técnica de barrido o *pencil beam* también le atribuye un riesgo menor. El riesgo de desarrollar tumores secundarios en tejidos blandos es 1,3-4,6 veces mayor en RT convencional comparada con RT con protones y de desarrollar tumores óseos es 3-10 veces mayor. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios publicados. Los datos comunicados hasta el momento indican que la RTP disminuye el riesgo potencial de producir segundos tumores radio-inducidos comparados con las mejores técnicas de RT convencional. Estos modelos predictivos tienen incertidumbres, pero son el método más plausible disponible para evitar tener que esperar varias décadas a la aparición de estos efectos secundarios.

2.4.5. Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la neoplasia que más pacientes ha tratado la protonterapia (aproximadamente 2000 casos registrados en la literatura). La IMRT convencional consigue excelente control local con tasa de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal aceptable. Por ello para que una nueva técnica como la RTP sea considerada superior tendrá que probar beneficios significativos en control local o en toxicidad²⁹. Hasta el momento existen datos controvertidos sobre ambas. Varios estudios han mostrado beneficio en el control de la enfermedad con escalada de dosis en cáncer de próstata localizado. Zietman y sus colaboradores elaboraron un ensayo clínico randomizaron con 393 pacientes. En un grupo

recibían dosis estándar (80,4 Gy RT fotones + 19,8 GyE boost protones) y en el otro, dosis alta (50,4 Gy fotones + 28,8 GyE boost protones)³⁰. Se evidenció una diferencia significativa a favor del brazo de alta dosis en cuanto a recurrencia libre de recidiva bioquímica y de fallo local. No se observaron diferencias en cuanto a supervivencia global a 10 años ni diferencias en cuanto a toxicidad a largo plazo GU ni GL. Sin embargo, otros estudios no muestran diferencia en cuanto a control de la enfermedad, por lo que los resultados permanecen controvertidos.

La American Society of Radiation Oncology (ASTRO) emitió una lista de recomendaciones basadas en la evidencia sobre la RTP³¹. En cuanto la RTP en cáncer de próstata recomienda su uso solo en el marco de ensayos clínicos para el CP ya que a pesar de existir evidencia de su eficacia no sugiere mejoría respecto al *gold-standard* del IMRT. Existe un ensayo clínico randomizado fase III en marcha que compara directamente la RTP con la IMRT para CP localizado que aportará luz a su potencial.

TRATAMIENTOS CON PROTONES EXCLUSIVOS			
CÁNCER	REFERENCIA	PACIENTES	OBSERVACIONES
Base del cráneo	<i>Radiat Oncol 2012</i>	289 ^a , 9 p.a.	Protones preferibles en dosimetrías complejas
Melanoma uveal	<i>Clin Oncol 2016</i>	15713	7% enucleación, >60% aceptable agudeza visual, 90% CSS
Próstata	<i>J Clin Oncol 2010</i>	393	79,2 GyE@10 ^a . BF 32 vs 18%
Mama	<i>Clin Breast Cancer 2016</i>	299	Toxicidad mínima cutánea, esofágica y cardíaca. APBI y WBRT postop.
Pulmón	<i>Radiother Oncol 2015</i>	134	II-III. 18% SG@5 ^a , 55% CL@5 ^a , MST 40m
Reirradiación	<i>Sem Oncol 2014</i>	69 a	GI, sarcomas, cordomas, SNC, pediátricos
TRATAMIENTOS CON PROTONES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS			
CÁNCER	REFERENCIA	PACIENTES	OBSERVACIONES
Ependimoma	<i>J Neurooncol 2016</i>	50	7 RL, 3 toxicidad G3
Rabdomiosarcoma	<i>Ped Blood Cancer 2015</i>	39	72% SLE @5 ^a 25% RL. 38%, 26% tox. G2

Meduloblastoma	<i>Lancet Oncol</i> 2016	59	Tox. tardía (7 a seg.) Ototoxicidad 12% @5 ^a , Neuroendocrino 55% @5 ^a (GH). No cardíaca, pulmonar, GI
SNC	<i>Nat Rev Neurol</i> 2016	104 ^a . > 150	Calidad de vida, vasculopatía, toxicidad neuroendocrinos, neurocognitivos, audición, cardíaca.
COMPARACIÓN PROTONES vs FOTONES			
CÁNCER	REFERENCIA	PACIENTES	OBSERVACIONES
Melanoma uveal	<i>IJROBP</i> 2013	8809	Menos recidiva, retinopatía, cataratas
Nasal y paranasales	<i>Lancet Oncol</i> 2016	1492	Superioridad en SG, menos efectos neurológicos
Próstata	<i>IJROBP</i> 2015	1243	IMRT mas urgencia y deposiciones
Mama	<i>IJROBP</i> 2015	149a 28p	Mama izq. Dosis media: protones 2,6 Gy, IMRT 5,6 Gy (+MI 8 Gy)
Segundos tumores	<i>IJROBP</i> 2013	558 / 558	5,2% vs 7,5% (p=0.009). Ajustado a edad, sexo, primario y años de tratamiento, PT no aumentan riesgo de 2° tumor

Tabla 2: Actualización de resultados 2010-2016 con protones exclusivos, en indicaciones pediátricas, comparaciones con fotones incluyendo IMRT.

3. OPORTUNIDADES

3.1. El haz de protones: optimización exacto-precisión y 4D

La radioterapia asistencial en sus versiones tecnológicas más avanzadas de exacto-precisión requiere instrumentación adicional para controlar el haz de irradiación en los retos más extremos del depósito de la dosis: volúmenes blancos con contornos irregulares y adaptación al movimiento del *target* en las condiciones del tratamiento (posicionamiento, extensión a órganos adyacentes, etc...). Las cavidades torácica y abdominal son regiones anatómicas donde la movilidad del *target* no debe

ser infravalorada. Los cánceres que afectan a otras zonas anatómicas (cráneo, cabeza y cuello, extremidades y áreas superficiales o semi-profundas de la estructura exterior del cuerpo) suelen tener una movilidad más restringida, siendo el elemento movimiento (4D) una incertidumbre de menor trascendencia para el índice terapéutico final. En prototerapia se están adaptando los sistemas de instrumentación para la optimización geográfica del depósito de la dosis (tomografía computada mediante haz cónico, adaptación al movimiento respiratorio, restricción del movimiento respiratorio, etc...) como puede observarse en la tabla 1. Estas implementaciones tecnológicas están incorporadas tan solo de forma parcial en los equipos comerciales disponibles y representan retos pendientes para la colaboración académica entre usuarios clínicos y socios industriales³².

3.2. Interacción adaptativa en tiempo-real

En el universo de la super-precisión hay que incorporar un sentido dinámico de la morfología del tumor, volumen blanco o *target*, a lo largo del tratamiento. Hay que asumir que un tumor en tratamiento tiene transformaciones moleculares y estructurales que alteran su contorno exterior y morfología interior. Especialmente en tumores quimio-sensibles o tratados con técnicas de hipofraccionamiento. Se han propuesto modelos asistenciales que incorporan un CT convencional en la sala de tratamiento para generar una imagen instantánea antes del tratamiento que permita un re-cálculo rápido sobre la deformación generada y registrada. Existen datos clínicos de registro deformable y adaptación dosimétrica con haces de fotones en cáncer de pulmón³³ y estudios básicos de comparación entre registro de imagen con CT convencional o CT de haz cónico en fantomas dosimétricos para el re-cálculo de dosis³⁴.

3.3. Resultados en modelos clínicos mejorables

3.3.1. Carcinoma hepatocelular

Se dispone de datos que comparan resultados clínicos a 1, 3 y 5 años tanto de supervivencia y toxicidad de tratamientos con radioterapia convencional (RT), con radioterapia con partículas (protones e iones de car-

bono, PT) y radioterapia estereotáxica (SBRT por sus siglas en inglés, *stereotactic body radiation therapy*). En una revisión sistemática³⁵ con 73 estudios y un total de 5204 pacientes tratados, evidencia un aumento significativo de la supervivencia global a 1, 3 y 5 años [RR 1,68, 95% CI 122–231; $p < 0001$; RR 3.46, 95% CI: 1,72–3,51, $p < 0,001$; RR 25,9, 95% CI: 1,64–408,5, $p = 0.02$; respectivamente] en el grupo de PT vs RT convencional. La supervivencia libre de enfermedad y control local también señalan mejoría significativa ($p = 0.013$ y $p < 0.001$, respectivamente). Los datos de eficacia (SG, SLE y CL) son similares en el grupo de PT y SBRT con una tendencia a la mejoría en la cohorte de largo seguimiento para PT sin significación estadística. Los datos de efectos secundarios identifican mejoría significativa para las toxicidades graves (\geq Grado 3) tanto agudas como crónicas en comparación con el grupo de RT convencional y en las secuelas crónicas comparado con SBRT. Esta mejoría clínica se atribuye en parte a la mayor eficacia biológica de la irradiación partículas. Sin embargo, se necesita más evidencia para considerar la terapia con partículas como el «*gold standard*» para el tratamiento de todos los CHC. Los meta-análisis realizados se basan en estudios observacionales, al no existir ensayos clínicos randomizados, con el inevitable sesgo de análisis.

3.3.2. Carcinoma no microcítico de pulmón

El cáncer de pulmón es una de las causas más frecuentes de fallecimiento por cáncer en el mundo. La radioterapia es una herramienta básica para su tratamiento en casi todos los estadios de la enfermedad. Cuando se trata con radioterapia con intención radical, son necesarias altas dosis de radiación, estando los pacientes expuestos a efectos secundarios clínicamente relevantes (neumonitis, esofagitis, etc...), lo que en ocasiones condiciona una limitación para alcanzar la dosis terapéutica necesaria. La terapia con protones tiene un gran potencial en esta patología buscando un mejor índice terapéutico que la RT convencional³⁶.

El reto dosimétrico del tratamiento con protones es la extremada sensibilidad a la densidad electrónica del material con el que interactúan. En el caso de los carcinomas de pulmón, la gran diferencia de densidad entre el mediastino (tejidos blandos) y el pulmón (aire) puede producir inexactitudes a la hora de la planificación que merece un cálculo diferencial. Incluso algunos autores recomiendan radioterapia adaptativa, es

decir, re-planificar durante el tratamiento para re-configurar dosimétricamente la estrategia de irradiación.

En el caso del carcinoma no microcítico (CNMP) en estadios precoces de la enfermedad existen resultados muy prometedores. El meta-análisis realizado por Grutters y sus colaboradores en 2010³⁷, compara la efectividad de la RT convencional, con la SBRT, la RT con protones y la RT con iones de carbono y muestra una supervivencia a cinco años de 19% (15–24%) para RT convencional, 42% (34–50%) para SBRT, 40% (24–55%) para RT con protones y 42% (32–52%) para RT con iones de carbono. El análisis por agrupamiento corregido mostró diferencias significativas entre la RT convencional vs SBRT ($p < 0,001$), vs RT con protones ($p < 0,014$) y vs RT con iones de carbono ($p < 0,001$).

En los últimos años las técnicas de radioterapia estereotáxica ablativa (SART) han adquirido influencia en los tumores pulmonares sobre todo en el contexto en enfermedad estadios iniciales en pacientes inoperables. Aplicando esta técnica en tumores periféricos se alcanza un control local del 90 % con baja incidencia de efectos secundarios. Generalmente se han empleado fotones, pero se ha empezado a investigar su uso con protones y otras partículas. Existen estudios dosimétricos que investigan las diferencias de dosis administradas para SBRT con fotones versus protones sugiriendo la reducción potencial de dosis a los diferentes órganos de riesgo. En la revisión publicada en 2014 por el grupo del MD Anderson concluyen que existe una tendencia a la mejoría del control local de la enfermedad (75-100% a los 4 años), así como de la supervivencia global (64-98% a los 4 años) con bajas tasas de toxicidad ($>G3$: 4-8%)³⁸.

En el caso de la enfermedad localmente avanzada los datos son más escasos. Destaca la experiencia del grupo de Komaki y colaboradores publicada en 2015 sobre resultados a largo plazo en este grupo de pacientes (n: 134). Se administró RT basada en protones con planificación 4D con QT concurrente (cisplatino-paclitaxel) y se evaluó los resultados a largo plazo. Concluyen que es un régimen bien tolerado, con baja tasa de toxicidad grave (G4: 0,7% y G3: 12%). Tras una mediana de seguimiento de 5 años la SG fue de 40.4 meses (estadio II) y 30.4 meses (estadio III). La SLE a 5 años resultó en 17.3% (estadio II) y 18.0% (estadio III)³⁹.

La cuestión emergente es si la RT con protones conseguirá mejorar la supervivencia global en pacientes localmente avanzados. Actualmente está en marcha un ensayo clínico randomizado fase III (RTOG 1308) que compara, en pacientes con CNMP estadios II-III inoperables, RT 3D con fotones versus RT con protones concurrente con quimioterapia.

3.3.3 Re-irradiación con protones

Cuando surge la necesidad de realizar una irradiación por segunda vez en una determinada zona del cuerpo, la preocupación del oncólogo radioterápico se centra en el balance entre control tumoral, control sintomático o posibles efectos a corto y largo plazo. En una encuesta canadiense sobre la decisión de re-irradiar dentro de un grupo de oncólogos radioterápicos mostró que dos tercios de los encuestados no estarían dispuestos a re-irradiar tumores como pulmón, recto o mama en relación a la incertidumbre de los posibles efectos a largo plazo y la complicación de la re-planificación. En los últimos años los avances tecnológicos en oncología radioterápica hacen factible y eficiente la re-irradiación en condiciones de indicación selectas. Los radiosensibilizantes (hipertermia en mama, cetuximab en tumores epidermoides de cabeza y cuello) o las importantes mejorías en el campo de la imagen guiada, hacen posible mejorar el índice terapéutico (a través de precisión dosimétrica extrema) para hacer de la técnica de la re-irradiación una técnica segura con resultados valorables⁴⁰. Los resultados clínicos son difíciles de interpretar dado que se trata de series de pacientes con patología muy heterogénea e indicaciones individualizada, lo que limita la generalización de resultados. La radioterapia con protones ha sido utilizada en estos contextos con resultados iniciales favorables.

La Universidad de Pensilvania ha desarrollado un estudio prospectivo fase II que estudia la viabilidad de re-irradiación de tumores esofágicos, en cuanto a viabilidad del plan radioterápico y efectos secundarios agudos⁴¹. Los tumores esofágicos recurrentes son una entidad con pocas opciones seguras y efectivas para su tratamiento. Su progresión se asocia a intensa sintomatología. La RT convencional puede encontrar dificultades a la hora de producir una dosimetría aceptable en los órganos de riesgo previamente irradiados. La RTP puede ofrecer un adecuado depósito de dosis sobre el tumor con escasa o nula dosis de salida. En esta cohorte de 14 pacientes previamente irradiados se encontró que 13 presentaban viabilidad para la re-irradiación (plan dosimétrico con PT aceptable, <15% del plan con RT fotones, tiempo previsto de RT \pm 10 días de los previsto). La mediana de tiempo hasta progresión sintomática fue de 10 meses (95% CI:7.6-12.4) con un tiempo hasta fallo local 10 meses y mediana de supervivencia 14 meses (95%CI:7-21). Comparado con el tiempo hasta progresión de series de braquiterapia (4-10 meses) y de colocación de endoprótesis (3-4 meses), los resultados fueron favorables. De los pacientes con disfagia sintomática

(10 pacientes): 4 experimentaron resolución y 4 estabilización sintomática. La toxicidad aguda G3, presente en 4 pacientes, fue disfagia, deshidratación, hiponatremia y neumonitis. Hubo un caso de esofagitis G5; en la biopsia se encontraron restos tumorales, por lo que no se puede afirmar que fuera efecto directo de la RT o de la propia progresión de la enfermedad. Tanto la cirugía de rescate post RT como la BT o colocación de prótesis endoluminales tiene tasas superiores de complicaciones. La mediana de supervivencia en esas experiencias se compara favorablemente con estos resultados: BT (4-10 meses), colocación de prótesis (3-5 meses) y QT paliativa (5 meses). La cirugía presenta mejores tasas, pero solo un reducido grupo de pacientes puede optar a esta técnica.

La re-irradiación en el tejido del sistema nervioso central tiene como particularidad la presencia de estructuras adyacentes muy radio-sensibles (tronco del encéfalo, vía óptica, médula espinal...) cuyos efectos secundarios pueden resultar fatales. En un estudio de *Massachusetts General Hospital* publicado en 2015 sobre re-irradiación con protones en ependimomas intracraneales se describe buena efectividad y escasa toxicidad en una serie de 20 pacientes (33 re-irradiaciones)⁴². Es interesante estacar la edad de los pacientes en el momento de la re-irradiación (5 años), la dosis previa recibida (55 GyE) y tratamientos previos recibidos (QT, cirugía, RT). Para estos pacientes el estudio evidencia una tasa de SG a 3 años de 78,6% (95% CI 67,6-89,6); SLE a 3 años de 28% (95% CI 15,6-40,6). La supervivencia libre de recidiva tras RTP a 1 y 3 años fue de 67% (95% CI 55-78) y 28% (95% CI 16-41). Describen una toxicidad relacionada con la RTP en 3 pacientes (cefalea, cervicalgia, parálisis VI par craneal). La principal ventaja comparado con fotones es la reducción de las isodosis altas en tejidos críticos (tronco encéfalo, vías ópticas...) próximas a volumen diana (tumor).

3.3.4. Protonterapia en tumores pediátricos: argumentos y datos bibliográficas

Existe un criterio común en considerar la protonterapia como la mejor alternativa de radioterapia externa disponible para pacientes con cáncer en edad pediátrica que necesite este componente terapéutico. Se trata de extender el beneficio dosimétrico de la protonterapia a la minimización de efectos funcionales, la mejoría de la calidad de vida de los largos supervivientes y evitar el desarrollo de cáncer radio-inducido. Harrabi y colaboradores⁴³ analizaron 74 pacientes jóvenes con glioma de bajo grado

comparando retrospectivamente opciones dosimétricas con radioterapia tridimensional conformacional con fotones y protonterapia. Comprobaron que existe una reducción significativa en las dosis máxima, media e integral en estructuras neurológicas críticas, áreas relacionadas con la neurogénesis y las funciones cognitivas (especialmente en la anatomía cerebral contralateral a la extensión del glioma). Investigadores del MD Anderson⁴⁴ han analizado las diferencias en el coeficiente intelectual (IQ) de cáncer pediátrico cerebral tratados con protonterapia (90 pacientes) o radioterapia con fotones (60 pacientes). El grupo tratado con protonterapia no desarrolló disminución del IQ (en el periodo de seguimiento) mientras que se observó una disminución de 1.1 puntos en el grupo de fotones ($p=0.004$). En el subgrupo tratado con irradiación cráneo-espinal no se observaron diferencias entre los patrones evolutivos de IQ. En los pacientes con irradiación focal la puntuación de IQ se mantenía estable en el seguimiento, mientras que en los pacientes con radioterapia externa con fotones la disminución del IQ es de 1.5 puntos por año ($p=0.026$). Los autores recomiendan monitorizar a los pacientes con supervivencias muy prolongadas para confirmar estos datos. Existen cohortes de pacientes pediátricos oncológicos con largas supervivencias analizados en sus patrones de secuelas tardías relacionables con protonterapia. Un estudio cooperativo japonés describe 343 pacientes (8,1 años de seguimiento medio, 62 más de 5 años). La incidencia de toxicidad grado 2 o superior era de 18%, 35% y 45% a los 5, 10 y 20 años, respectivamente; la incidencia de toxicidad grado 3 o superior fue del 6%, 17% y 17%, respectivamente. No se detectó el desarrollo de nuevo cáncer en los volúmenes de irradiación con protones, al largo plazo. En el análisis univariante los pacientes con cáncer de localización en el área de cabeza y cuello e intracraneal fueron los que desarrollaron con mayor frecuencia secuelas tardías. Tamura y colaboradores⁴⁵ han estimado el riesgo tardío de cáncer radio-inducido en una cohorte de 26 pacientes pediátricos tratados con protonterapia, seleccionada aleatoriamente (sobre 242 disponibles), comparando con re-planificaciones dosimétricas mediante radioterapia de intensidad modulada con fotones (IMXT). En los cuatro modelos dosimétricos estudiados el riesgo de cáncer radio-inducido era significativamente inferior en el escenario de protonterapia: cáncer de cabeza y cuello + intracraneal ($p=0.002$); torácico ($p=0.006$); abdominal ($p=0.04$); cráneo-espinal ($p=0.02$). Se ha especulado con la posibilidad de reducir de forma extrema la exposición de tejidos normales a la irradiación con protones mediante desarrollo tecnológico basado en haces pincelados en movimiento (*pencil beam scanning*)⁴⁶.

La revisión sistemática más reciente y exhaustiva en protonterapia del cáncer pediátrico⁴⁷ actualiza los datos disponibles en las 3 bases de datos bibliográficas más relevantes el periodo 2007-2015. En los 23 artículos seleccionados (aproximadamente 650 pacientes), no existen estudios aleatorizados, 2 eran comparativos y 20 retrospectivos. Identifica limitaciones metodológicas respecto a la comunicación de resultados en 15 variedades histológicas que incluyen subtipos de sarcomas y gliomas.

En cáncer pediátrico los esfuerzos por promover el mejor proceso asistencial posible ha llevado a una cultura de la protocolización que asegura estándares terapéuticos y una tendencia a la innovación en situaciones de cáncer grave, difícilmente curable. La radioterapia es un componente especialmente valorado en términos de contribuir al control del cáncer con mínimas secuelas tardías. Se ha evaluado el beneficio de referir pacientes a unidades de protonterapia. En 24 pacientes consecutivos del periodo 2010-2013 se observó que el tiempo medio para iniciar protonterapia fue de 5 semanas, la dosimetría de la irradiación craneoespinal disminuía significativamente la contribución de la irradiación a pulmones, corazón y tiroides ($p=0.005$) y a cóclea y pituitaria ($p=0.03$) en localizaciones cervicales o craneales⁴⁸.

3.3.5. Comparaciones dosimétricas: fotones versus protones

PROTONES vs FOTONES: I + D + i			
CÁNCER	REFERENCIA	OPORTUNIDAD	OBSERVACIONES
Mama	<i>Ann Oncol 2016</i>	Gating respiratorio	Protones > 3DCRT en cualquier OR (DA)
Pulmón	<i>Radiother Oncol 2016</i>	Dosis cardiaca/pulmonar	Protones menor dosis a pulmón, CTV y toxicidad G3
Re-irradiación	<i>IJROBP 2016</i>	Torácica, NSCLC	Similar IMRT. 11m MST. 59% CL. Toxicidad G3<10%
Radio-inducido (modelo predictivo)	<i>Phys Med Biol 2014</i>	Pediátricos SNC VMAT, IMRT	Riesgo de segundos tumores superior con fotones: tejidos blandos 1.3-4.6, hueso 3.5-9.5
Hepatocarcinoma	<i>Radiother Oncol 2015</i>	SBRT, 3DCRT, protones	Protones mejor SG, SLE y CL @5ª. Menor toxicidad crónica G3 que SBRT

Tabla 3. Oportunidades en investigación, desarrollo e innovación en protonterapia clínica: estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados activos.

3.3.6. Ensayos clínicos prospectivos

ENSAYOS CLÍNICOS ACTIVOS FASE I-II-III (UNIV. HEIDELBERG)			
CÁNCER	HIPÓTESIS	OPORTUNIDAD	OBJETIVOS
Cáncer rectal recurrente	Dosis de boost con C12	Establecer dosis óptima de reirradiación	Fase I: Toxicidad en relación a dosis. Fase II: viabilidad y SLE
Gliomas recurrentes	Reirradiación con C12 vs RTEF con fotones	Comparar con RTEF	Fase I: determinar dosis según toxicidad Fase II: 1º: SG a 12m, 2º: SLE
Gliomas alto grado primarios	Boost de PT vs C12 tras RTE+QT	Comparación con estudios actuales	Fase II: SG y SLE
Meningiomas atípicos	Evaluar <i>boost</i> de C12 tras RTPO	Fase II	1º: evaluar SLE. 2º: SG, seguridad y toxicidad
Condrosarcoma de base de cráneo, grado bajo o intermedio	RT con protones vs C12	Fase III randomizado	1º: SLPL@5ª 2º: SG, SLE, SLM, patrones de recurrencia, CL, morbilidad
Cordomas de base de cráneo	RT con protones vs C12	Fase III randomizado	1º: SL de progresión local 2º: toxicidad y SG
Cordomas sacrococcígeo	RT con protones vs C12	Fase II randomizado	1º: viabilidad y toxicidad 2º: CL y SG
Hepatocarcinoma	RT con C12	Fase I, escalada de dosis	1º: toxicidad y control tumoral 2º: respuesta y SLE
Tumor Pancoast localizado	RT con C12 y QT como terapia neoadyuvante	Fase I	1º: viabilidad y toxicidad 2º: Grado de respuesta
Próstata postoperatoria o RBQ	RT con C12 hipofraccionada	Fase II prospectivo	1º: viabilidad y seguridad 2º: SLPBQ, toxicidad y QoL
ESTUDIOS ALEATORIZADOS FASE III (EEUU)			
CÁNCER	ESTRATEGIA	OPORTUNIDAD	CÓDIGO
Mama	Protones vs protones	Inclusión de la cadena mamaria interna	NTC02603341

Esófago	IMRT vs protones		NTC01512589
Pulmón CNP	Fotones vs Protones	Estadio II-IIB	NCT01993810
Próstata bajo riesgo	Protones vs Protones	Hipo vs fraccionamiento estándar	NCT01230866
Próstata riesgo bajo-intermedio	Protones vs IMRT	Calidad de vida	NCT01617161

Tabla 4. Estudios prospectivos fase I-II y ensayos clínicos aleatorizados activos.

3.3.7. Análisis coste-eficientes

En el periodo de transición de una tecnología radioterápica con beneficios dosimétricos probados e incremento de la inversión y coste por operatividad, existe un lapso en el que solo los resultados clínicos favorables de forma sostenida mantienen la viabilidad de este tipo de proyectos de promoción de la salud. Una reciente revisión sistemática ha analizado coste y coste-efectividad en protonterapia⁴⁹ concluye que existen indicaciones con beneficio probado o potencial en protonterapia en términos de coste-eficacia. De 18 estudios analizados publicados en el periodo 2000-2015 se consideró una indicación con coste-eficiencia probada la irradiación de tumores pediátricos cerebrales y potencialmente coste-eficiente el cáncer de mama, el cáncer no microcítico de pulmón avanzado y el cáncer de cabeza y cuello (disminución de toxicidad aguda y crónica). Se consideró la protonterapia subóptima desde el punto de vista de coste-eficiencia comparado con otras alternativas radioterápicas técnicas en cáncer de próstata y pulmón en estadios precoces.

Curiosamente el melanoma uveal, que acumula la mayor experiencia en protonterapia en cáncer humano, se estima que su coste-eficiencia es similar a la enucleación o la braquiterapia. La evidencia es insuficiente, pero puede existir potencial en la protonterapia del cáncer de esófago, sarcomas de base de cráneo y tumores cerebrales del adulto. Los autores

concluyen que los estudios de coste-eficacia tienen limitaciones metodológicas inherentes a los diferentes sistemas sanitarios y de financiación de la salud, la medida de los costes reales por modelos incompletos (costes indirectos no evaluados), escasez de datos macro-micro económicos y cambio del valor del dinero en el tiempo.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La protonterapia ha generado resultados en el tratamiento del cáncer desde hace 35 años. Sus aportaciones respecto a otras formas de irradiación se basan en la super-exacto-precisión: capacidad de generar distribuciones dosimétricas de máximo gradiente en la anatomía humana. Existe también un diferencial favorable en su efecto biológico con un valor superior en lesión radiobiológica con dosis equivalentes respecto a fotones o rayos X y en transferencia lineal de energía (LET), considerándose una radiación de alto LET. El desarrollo tecnológico ha propiciado un cierto nivel de miniaturización en sus configuraciones estructurales. En los 5 últimos años se han instalado y están operativas versiones de equipos de protonterapia compacta (con sala única de tratamiento y dimensiones asumibles en el seno de un hospital general). La instrumentación que controla la exacto-precisión del haz de protones tridimensionalmente y cuatridimensionalmente está disponible en el nivel de calidad de los aceleradores lineales de electrones avanzados. La precisión de modulación del depósito de la dosis de irradiación con heterogeneidad dosimétrica en volúmenes de tratamiento bio-heterogéneos está validada en niveles de certeza milimétricos (*IMPT intensity modulated proton therapy*). En este contexto tecnológico e instrumental la protonterapia de los próximos 20 años debe apoyarse sobre los pilares de una medicina y oncología de precisión, individualizada, donde el uso de las radiaciones ionizantes muestre su mejor perfil clínico en promover un índice-terapéutico de beneficio extremo en el conjunto de componentes interdisciplinares que definen en la actualidad el tratamiento del cáncer. La exacto-precisión con protonterapia invadirá el espacio que ya ha ganado la exacto-precisión con fototerapia y estará abierta a la búsqueda de nuevos paradigmas radiobiológicos: radio-inmunogenicidad modulada con fármacos inmunoterápicos y la intensificación heterogénea a adaptada a la realidad de cáncer bio-morfomolecular heterogéneo.

Los proyectos clínicos e institucionales que hacen recomendable en 2016 la protonterapia como valor en salud, deben proyectar escenarios de interés para el cambio social y sanitario esperable en los próximos 20 años. Los sub-proyectos de actividad, deben adaptarse a la identidad institucional. En medicina académica se recomiendan, entre otros, definir acciones en protonterapia prospectiva y sistematizada. Se mencionan a continuación algunos contenidos para el desarrollo de proyectos académicos.

1. *Proton-boost*: indicación basada en el valor de la escalada de dosis de irradiación sobre volúmenes de tumor macroscópico con características desfavorables para control radioterápico: tamaño extenso, irregularidad, hipoxia, necrosis, radiorresistencia probada, recidiva, re-irradiación órganos, dosis limitantes estrechamente ligados a la extensión tumoral. Esta estrategia de protonterapia puede ser compartida de forma multi-institucional. El componente de radioterapia externa con fotones puede realizarse en la institución de origen y la superimpresión con dosis escalada en el centro de referencia de protonterapia.

Es una irradiación que explota el índice terapéutico en sus dos elementos esenciales de beneficio: promoción del control local y minimización de la toxicidad en tejidos normales.

2. *Proton-child*: los programas de protonterapia de los próximos 20 años deben ser proactivos en ofrecer optimización dosimétrica en pacientes con cáncer pediátrico. Una considerable mayoría de pacientes pediátricos (>70%) serán supervivientes a largo plazo y la prevención, aminoramiento de secuelas tardías serán decisivas en órganos y estructuras dosis-sensibles a irradiación.

3. *Proton-best*: se trata de una estrategia que promueve la equidad en el acceso a tratamientos potencialmente curativos, pero con secuelas tardías potencialmente graves. Estos programas se basan en las comparaciones dosimétricas inter-centros (fotones vs protones) y son particularmente relevantes en pacientes con comorbilidades graves que pueden ser descompensadas por las secuelas añadidas post-irradiación.

4. *Proton-tic*: las tecnologías de innovación clínica deben estar presentes desde el inicio de instalaciones en protonterapia para ex-

tender más allá el beneficio terapéutico basado en optimización dosimétrica. La mentalidad «tic» busca alianzas de innovación asistencial transversales en oncología interdisciplinaria (nuevos fármacos y dianas biológicas, guiado dosimétrico por la imagen, banco de tejido evolutivo basado en lesión por protones, etc...)

5. **Proton-edu:** el estado del arte de la protonterapia y su realidad emergente en oncología avanzada debe considerar desde su implantación inicial un programa de formación continuada en protonterapia referencia para especialistas en ciencias de la salud e ingeniería biomédica. En regiones geográficas que no disponen de esta tecnología los programas de formación influirán en los especialistas de acceso geográfico o cultural más favorable: en el caso de la península Ibérica, norte de África y América Latina.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Jaffray DA, Knaul FM, Atun R, *et al.* Global task force on radiotherapy control. *Lancet Oncol* 2015; 16:1144-46.
2. Rossi S. The National Centre for Oncological Hadrontherapy (CNAo): Status and perspectives. *Phys Med* 2015; 34:333-51.
3. Collins Fs, Varnus H. A. new initiative on precision medicine. *New Engl J Med* 2015; 372:793-5.
4. Billay B, Wootten Ac, Crowe H *et al.* The impact of multidisciplinary team meetings on patient's assessment, management and outcomes in oncology settings: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2016;42:56-72.
5. Jameson JL, Longo DI Precision medicine: personalized, problematic and promising. *New Engl J Med* 2015; 372:229-34.
6. Lyman GH, Mossess HL *et al.* Biomarker tests for molecularly targeted therapies. The key to unlocking precision medicine *New Engl J Med* 2016; 375:4-6.
7. Thairat J, Hannoum-Levi JM, Sun Mynt A *et al.* Past present and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:52-60.
8. Atun R, Jaffray DA, Barton MB *et al.* Expanding global Access to radiotherapy. *Lancet Oncol* 2015; 16: (11) 53-85.
9. Corbin KS, Hallman S, Weichselbaum RR *et al.* Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31: 1384-90.
10. Smith BD, Haffty BG, Wilson LD *et al.* The future of radiation oncology in the United States from 2010 to 2020. Will supply keep pace with demand? *J Clin Oncol* 2010; 28: 5160-5.

11. Doyen J, Falk AT, Floquet V, Herault J, Hannoun-Levi JM. Proton beams in cancer treatments: clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 43:104-12.
12. Song CW, Kim MS, Cho LC, Dusenbery K, Sperduto PW. Radiobiological basis of SBRT and SRS. *Int J Clin Oncol* 2014;19:570-8.
13. Deloch L, Derer A, Hartman J *et al.* Modern radiotherapy concepts and the impact of radiation on immune activation. *Front Oncol* 2016;6:141.
14. Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, Chang JY. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (SABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:516-24.
15. Calvo FA. Comunicación personal. PTCOG website.
16. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, *et al.* Charged particle radiation therapy for uveal melanoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013; 86 (1): 18-26.
17. Kavita K, Mishra, Jeanne M, Quivey, MD *et al.* Long-term Results of the UCSF-LBNL Randomized Trial: Charged Particle With Helium Ion Versus Iodine-125 Plaque Therapy for Choroidal and Ciliary Body Melanoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015; 92 (2): 376-383.
18. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, *et al.* An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012;103:8-11.
19. Van Gompel JJ, *et al.* Chordoma and Chondrosarcoma. *Otolaryngol Clin N Am* 2015;48:501-514.
20. Amichetti M, Amelio D, Cianchetti M, *et al.* A systematic review of proton therapy in the treatment of chondrosarcoma of the skull base. *Neurosurg Rev* 2010; 33:155.
21. Uhl M, Mattke M, Welzel T, *et al.* High control rate in patients with chondrosarcoma of the skull base after carbon ion therapy: first report of long-term results. *Cancer* 2014;15:120(10):1579-85.
22. Holliday EB, *et al.* Proton Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A Review of the Clinical Experience to Date. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014; 89(2): 292-302.
23. Patel SH, *et al.* Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1027-3.
24. Neglia JP, *et al.* New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study *J. Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1528-37.
25. Eaton BR, *et al.* Secondary Malignancy Risk Following Proton Radiation Therapy. *Front. Oncol.* 2015; 5:261.
26. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, *et al.* A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999; 51(3):257-71.
27. St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, *et al.* Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 200; 58(3):727-34.
28. Moteabbed M, *et al.* The risk of radiation-induced second cancers in the high to medium dose region: a comparison between passive and scanned

- proton therapy, IMRT and VMAT for pediatric patients with brain tumors. *Phys. Med. Biol.* 2014;59:2883–2899.
29. Allen A M *et al.* An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012;103:8-11.
 30. Zietman Al, *et al.* Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAM* 2005;294:1233-9.
 31. Mouw K W *et al.* Clinical Controversies: Proton Therapy for Prostate Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2013;23:109-114.
 32. His WC, Law A, Schreuder AN, Zeidan OA. Utilization of optical tracking to validate a software-driven isocentric approach to robotic couch movements for proton radiotherapy. *Med Phys* 2014;41 (8):81714.
 33. Veiga C, Janssens G, Teng CL *et al.* First clinical investigation of cone beam computed tomography and deformable registration for adaptative proton therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1):549-59.
 34. Landry G, Dedes G, Zöllner C *et al.* Phantom based evaluation of CT to CBCT image registration for proton therapy dose recalculation. *Phys Med Biol* 2015;60(2):595-613.
 35. Wei-Xiang Qi, Fu She, Zhang Qing, Guo Xiao-Mao. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2015;114:289–295.
 36. Berman AT *et al.* Proton Beam Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Clinical Evidence and Future Directions. *Cancers* 2015; 7; 1178-1190.
 37. Grutters JPC, *et al.* Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 95: 32–40.
 38. Grant JD, *et al.* Proton-Based Stereotactic Ablative Radiotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *BioMed Research International* 2014: 1-7.
 39. Nguyen QN, *et al.* Long-term outcomes after proton therapy, with concurrent chemotherapy, for stage II–III inoperable non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2015;115: 367–372.
 40. Plastaras J P, *et al.* Special Cases for Proton Beam Radiotherapy: Re-irradiation, Lymphoma, and Breast Cancer. *Semin Oncol* 2014; 41:807-19.
 41. Fernandes A, Berman AT, Mick R *et al.* A prospective study of proton beam reirradiation for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(1):483-7.
 42. Eaton B E., *et al.* Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiotherapy and Oncology* 2015;116:301-308.
 43. Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, *et al.* Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol.* 2016; 192:759-769.
 44. Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR, Okcu MF2, *et al.* Comparing Intelligence Quotient change after treatment with Proton versus Photon radiation therapy for pediatric brain tumors. *J Clin Oncol.* 2016; 34:1043-9.
 45. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, *et al.* Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: A Japanese national survey. *Cancer Sci.* 2016 Dec 22. doi: 10.1111/cas.13140.

46. Tamura M, Sakurai H, Mizumoto M *et al.* Lifetime attributable risk of radiation-induced secondary cancer from proton beam therapy compared with that of intensity-modulated X-ray therapy in randomly sampled pediatric cancer patients. *J Radiat Res.* 2016 Oct 27.
47. Geng C, Moteabbed M, Xie Y, Schuemann J, Yock T, Paganetti H. Assessing the radiation-induced second cancer risk in proton therapy for pediatric brain tumors: the impact of employing a patient-specific aperture in pencil beam scanning. *Phys Med Biol.* 2016; 61:12-22.
48. Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Van Damme N, De Ruyscher D. Proton therapy in children: A Systematic Review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95:267-78.
49. Munck af Rosenschold P, Engelholm SA, *et al.* A Retrospective Evaluation of the Benefit of Referring Pediatric Cancer Patients to an External Proton Therapy Center. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63:262-9.
50. Vivek Verma MD, Mark V, Mishra MD, Minesh P. A Systematic Review of the Cost and Cost-Effectiveness Studies of Proton Radiotherapy. *Cancer* 2016; 122:1483-501.

INTERVENCIÓN DEL PROF. CARRERAS DELGADO

Sean mis primeras palabras para felicitar al Profesor Felipe Calvo por la extraordinaria comunicación que nos ha traído hoy a la Academia, comunicación de una gran novedad y actualidad y además muy bien preparada y documentada. Difícilmente se puede asistir en España y en Europa a dos presentaciones oncológicas del nivel de las que hemos presenciado esta tarde en nuestra Academia, a cargo de los Profesores Eduardo Díaz-Rubio y Felipe Calvo.

Yo querría hacer un comentario y dos preguntas.

El comentario va dirigido hacia la denominada alta tecnología. Ambas comunicaciones podrían encuadrarse dentro de este campo. Me interesa apuntar cuál es la situación de la alta tecnología en España. Nuestro país dedica alrededor del 7% del PIB al gasto sanitario. Mientras este gasto sanitario crece año a año, el gasto en alta tecnología está decreciendo paulatinamente desde 2009. Esta falta de inversiones nos está llevando a un preocupante y creciente nivel de obsolescencia del parque tecnológico que puede llevar en un corto plazo a una grave crisis del sistema sanitario. Si las inversiones no llegan para ir reponiendo los equipos existentes mucho más difícil va a ser invertir en equipos innovadores como la interesantísima técnica de la terapia con protones que hoy nos ha presentado el Prof. Calvo.

La primera pregunta va dirigida a las ventajas de la radioterapia con protones. Nos ha explicado que una gran ventaja, que podríamos denominar de tipo «balístico», es un depósito de la dosis de radiación más exacto y preciso que con las técnicas habituales de fotones, lo que permite una irradiación correcta del tumor con menor irradiación de los tejidos sanos circundantes. Pero además nos ha explicado que otras ventajas son de tipo biológico como el mayor efecto de este tipo de radiación sobre el compartimento anóxico/hipóxico del tumor o el efecto inmunoestimulante tardío. La pregunta concreta es: ¿qué ventajas son más importantes en su opinión, las balísticas o las biológicas?, o ¿quizás ambas son igualmente importantes?

La segunda pregunta es de tipo económico. Quizás asusta un poco la inversión necesaria para implantar la radioterapia de protones. Pero dado que los tratamientos se pueden realizar en un tiempo corto de irradiación y por tanto podría tratarse a un alto número de pacientes en una instalación, ¿realmente cada tratamiento resultaría mucho más caro que un tratamiento con fotones?

Reitero mi felicitación y agradecimiento al Profesor Calvo por la interesantísima comunicación.

**APERTURA DEL CURSO DE LAS REALES ACADEMIAS DEL
INSTITUTO DE ESPAÑA**

DÍA 6 DE OCTUBRE DE 2016

PRESIDIDA POR SU MAJESTAD
EL REY DON FELIPE VI

PALABRAS DEL SR. PRESIDENTE

Por el Excmo. Sr. D. JOAQUÍN POCH BROTO

**LECTURA DE LA MEMORIA DE ACTIVIDADES
DE LAS REALES ACADEMIAS**

Por el Excmo. Sr. D. LUIS PABLO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Secretario General de la Real Academia Nacional de Medicina

**EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER:
IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Por el Excmo. Sr. D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO GARCÍA
Académico de Número

**PALABRAS DEL SR. MINISTRO DE EDUCACIÓN,
CULTURA Y DEPORTE**

Por el Excmo. Sr. D. IÑIGO MÉNDEZ DE VIGO

PALABRAS DEL SEÑOR PRESIDENTE

Por el Excmo. Sr. D. JOAQUÍN POCH BROTO

Señor:

Al daros la más cálida bienvenida quiero recordar la importancia de las visualizaciones para el común de los mortales, porque nos permite entender mejor los conceptos abstractos y transformarlos en los hechos empíricos, que configuran nuestra realidad tangible.

La importante exposición de microscopios, donados por la Dra. Brunni, que se exhibe en esta Academia, es un símbolo de la aspiración humana por ver las cosas cada vez mejor.

En este sentido, y con vuestra presencia, se visualizan dos hechos importantes, por un lado el Alto Patronazgo de las Reales Academias que la Constitución os encomienda. Y por otro, hoy se cierra una suerte de ciclo octogonal comenzado por vuestros augustos padres, confirmándose así la normalidad sucesoria y, muy importante para nosotros, la continuidad del aprecio de la Monarquía por las Reales Academias.

Este edificio que hoy nos alberga, ya centenario, se construyó por el impulso decidido y directo de vuestro bisabuelo D. Alfonso XIII, pero la vinculación de las Academias con la corona de España viene de mucho más lejos. Son de hecho una creación de vuestra dinastía, primero para preservar la lengua, luego para el conocimiento de la historia y así sucesivamente con el propósito decidido de impulsar las artes y las ciencias en nuestro país.

Pero para entender estas venerables instituciones en el día de hoy es preciso situarlas en su contexto actual, que no es otro que el gran entramado de organismos estatales para la alta cultura. Dentro de esa red, las Reales Academias constituyen un nodo singular en el que se acometen grandes proyectos impensables en otros ámbitos siendo la Real Academia Española ejemplo para todos, pienso por analogía ahora en nuestro.

Diccionario Panhispánico de términos médicos, declarado hace muy poco como obra de interés estratégico en la última reunión de ministros de Sanidad latinoamericanos celebrada en Cartagena de Indias. Obra que solo es posible gracias al apoyo institucional del Ministerio de Sanidad y al apoyo firme y continuado de fundaciones privadas como la Fundación AMA, la Fundación Ramón Areces, la Fundación Mapfre y la Fundación Iberdrola, absolutamente imprescindibles.

En las Academias se conservan importantes patrimonios históricos y se ponen en marcha iniciativas como la del Museo de Medicina Infanta Margarita, creado por el impulso fundamental de nuestro Presidente de honor, el Prof. Manuel Díaz-Rubio.

Las Academias son capaces de trabajar juntas, como pone de relieve el Manifiesto del 9 de febrero de este año, reclamando un gran pacto de Estado para la educación: pero además, y no es menos importante, se configura en ellas un mundo muy abierto de debate y reflexión pluridisciplinar, propiciado por las diferentes especialidades de los Académicos, y por la proximidad física que suponen sus sesiones ordinarias, se fragua así una relación interpersonal, que ya reivindicaba Sócrates en la preciosa fábula sobre la invención de la escritura. Esta relación frecuente, cordial, a veces tensa y siempre exquisita, es algo fructífero y enriquecedor y además en el mundo que nos rodea, y abusando de una expresión física, constituye casi una singularidad.

Vivimos inmersos en los comienzos de una nueva revolución en las ciencias de la materia que tendrá fuerte impacto en las ciencias sociales. Revolución a la que no podemos ser ajenos, ni como Academias, ni como Nación y en la que es imprescindible participar de una forma sustantiva, si no recaeríamos, una vez más, en la decadencia y en la distopía; la computación cuántica, la inteligencia artificial, la edición génica son solo unos pocos ejemplos del mundo de conocimiento disruptivo que nos ha tocado vivir, es decir, aquel que no tiene precedente histórico y por tanto no proporciona experiencia previa que nos ayude a comprender hacia dónde vamos y como se configurará la sociedad de un futuro, que ya está conviviendo con nosotros.

En la actualidad se cree que existen 10.000 millones de dispositivos conectados a Internet y pueden ser el doble dentro de tan solo cuatro años. Los motores de búsqueda pueden manejar cuestiones cada vez más complejas y con velocidad creciente, pero semejante infinitud de infor-

mación y por paradójico que pueda parecer, puede inhibir la adquisición de conocimiento y por supuesto podría desplazar la sabiduría aún más lejos de 10 que ahora ya está.

Extraer algo de conocimiento real del ruido de fondo de información banal o redundante, es una de las tareas que nos imponemos los Académicos de hoy y eso, usando junto con otros sistemas, el método que nos es más propio, el debate pluridisciplinar continuo en un ámbito de relación interpersonal.

Francis Bacon, pionero del pensamiento científico moderno, dejó escrito de forma sucinta y directa que el conocimiento es poder por sí mismo (*nam et ipsa scientia potestas est*). Poder del conocimiento al que aspiramos en esta Real Academia para ponerlo al servicio de nuestros pacientes y en todas las demás al servicio de la Sociedad Española en su conjunto.

Majestad, habéis tomado posesión de vuestra casa, vuestra presencia nos conforta, es decir, nos da fuerza para seguir con nuestros trabajos que son muchos, muy complejos, se reinventan de forma constante y, afortunadamente, parecen no tener fin.

Por ello muchas gracias.

LECTURA DE LA MEMORIA DE ACTIVIDADES DE LAS REALES ACADEMIAS

Por el Excmo. Sr. D. LUIS PABLO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Secretario General de la Real Academia Nacional de Medicina

Señor:

Las Reales Academias (RRAA) del Instituto de España publican anualmente las actividades que han desarrollado. Los académicos secretarios generales de cada corporación han tenido a bien remitirme anticipadamente un resumen de las mismas.

En el tiempo adecuado al acto solo relataré una síntesis, de las síntesis señaladas.

De su conjunto se puede inferir con palabras de Theilard Du Chardin que aun siendo la actividad riquísima y compleja la realidad es única. Ya que de su análisis discernimiento o ante la perspectiva evolutiva o la futura aún bajo distintos prismas, enfoque o intereses o competencias académicas el objeto pertenece a una sola realidad. Implica, por tanto que en número y competencia las RRAA del Instituto de España son las adecuadas.

Por otra parte se puede observar que las Corporaciones han estado inmersas y se han relacionado con la sociedad en que vivimos. Han emitido informes a altas instituciones del Estado. Han mantenido el patrimonio científico y cultural español, y se han extendido hasta constituirse en referentes del debate crítico cultural, social y científico.

Las Corporaciones ante la inolvidable desaparición de alguno de sus miembros han ocluido el vacío con una nueva savia académica y han renovado con eficiencia sus juntas, órganos y direcciones de gobierno.

En resumen una actividad cualitativa y cuantitativamente imprescindible y de excelencia. De este marco global excelente destaquemos unas sucintas pinceladas académicas.

La Real Academia Española (RAE) limpia al ampliar su catálogo lexicográfico con el Diccionario del español jurídico y la publicación de la 3ª

edición del Diccionario del estudiante; así como la vigésimo cuarta edición del *Diccionario de la lengua española* que en su versión electrónica recibe un promedio mensual de 52 millones de visitas.

La RAE fija con diez y siete publicaciones de la colección Biblioteca Clásica, así como del Boletín de la RAE que ya supera los 100 años de vida, ahora también en edición electrónica, y con la participación en el Congreso Internacional de Lengua Española en Puerto Rico.

La RAE da esplendor desarrollando el proyecto de Estado conmemorativo de IV Centenario de la muerte de Miguel de Cervantes, y al finalizar el curso intensivo y fructífero de su continuada labor tricentenaria con la sesión del 2 de junio en el salón de Plenos con la presidencia de SSMM los Reyes D. Felipe y Dña. Letizia.

La Real Academia de la Historia (RAH) *Nox Fugit historiallumen dum fulget Iberis* puede señalar con orgullo que el códice 33. El Beato de Liébana conservado en su Biblioteca ha quedado inscrito en el Registro Internacional de la Memoria del Mundo de la UNESCO.

Participa, presidiendo, y como miembro de los Comités en el VII encuentro Ibérico de cartografía en Barcelona. Presenta las pautas del material cartográfico del Archivo General de Simancas de Valladolid y el de la RAH.

Se ha avanzado, significativamente en la edición electrónica del Diccionario Biográfico español. La informatización y ampliación de su catálogo bibliográfico está en consonancia con miles de las visitas incrementadas.

Ha publicado siete obras de excelencia y permítanme que en este apartado resalte la de «Funcionarios de España en Venezuela» en el que allí fue presidente de la Academia de Historia D. Blas Bruni Celli, y eminente anatomopatólogo, porque su magnífica colección de microscopios de primacía mundial, ha sido donada por su hija D.^a Eugenia, también anatomopatóloga, a la Real Academia Nacional de Medicina (RANM), y precisamente una muestra de la misma, abre su exposición en el día de hoy, al finalizar el acto.

La RAH ha editado los informes oficiales solicitados y ha presentado dos libros de gran relevancia.

Sobresale la actividad de catalogación, investigación y edición del gabinete de Antigüedades, y por último, citar que el ciclo de conferencias sobre el año de Carlos III en la RAH, el acto de la conferencia de clausura fue honrada con la presencia de SM. El Rey D. Felipe VI.

La Real Academia de Bellas Artes de San Fernando *Non coronabitur nisi legitime certaverit* lo enmarca con publicaciones tales como el Anuario la Crónica y el Boletín «Academia». Por su singularidad citemos la monografía dedicada al arquitecto y académico D. Pedro Muguruza Otaño.

La web de la Real Academia recoge los excelentes conciertos celebrados, las inmejorables conferencias y las exposiciones como la *I Segni nel tempo* que se dedicó a los dibujos españoles de la colección del Museo de los Uffizi de Florencia.

Este año lamentamos el fallecimiento del pintor académico D. Álvaro Delgado.

Concedió la Medalla de Honor 2015 de la Academia a la Residencia de Estudiantes la perteneciente a 2016 a la Casa Encendida. D. Antonio Bonet recibió el premio Barón de Farma.

El homenaje a la antigüedad académica del Instituto de España le recibió el presidente de la Sección de escultura D. Venancio Blanco.

La Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales en *observación y cálculo* ha efectuado seis sesiones científicas organizadas por las tres secciones enunciadas y cuatro conferencias plenarias impartidas por especialistas del más elevado valor tanto nacional como internacional.

En el Pleno Cien Años de la Relatividad General, conmemoró, en el mismo día de su centenario la famosa teoría de Albert Einstein.

Magnífica fue la exposición y sesión en su centenario a D. Alberto Dou i Mas de Xexás.

Ha realizado el Programa de Detección y Estímulo del talento matemático precoz (entre 12 y 13 años) inicialmente en la Comunidad de Madrid que se extendía después a otras siete Comunidades Autónomas.

De igual forma ha desarrollado la Décimo Octava edición Promoción de la cultura científica y tecnológica con cuarenta y tres conferencias de divulgación por diez y ocho académicos de la Corporación en ocho instituciones culturales españolas y la Décimo segunda edición Ciencia para todos con diez y nueve conferencias divulgativas.

La Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, realizó la tercera edición de la Reunión de RRAA Nacionales de Medicina, Farmacia y Ciencias, bajo el lema Envejecer sin demencia.

La Real Academia de Ciencias Morales y Políticas, realizó sesiones necrológicas *in memoriam* por D. José María Segovia de Arana y D. Luis

González Seara. Se ha celebrado una sesión especial con la intervención del Gobernador del Banco de España. Se han presentado en su sede tres libros enraizados en el contenido de la Real Academia.

Se ha producido un ciclo de seis conferencias en colaboración con el centro de Estudios Políticos y Constitucionales. Ha tenido lugar un seminario sobre Metodología y antropología dialógico ambiental. Han aparecido en tiempo y lugar las publicaciones relativas a los actos de la academia.

Más queremos resaltar la ingente labor en la Biblioteca, los Archivos objeto de investigación, la hemeroteca y la digitalización que es uno de los principales apartados de la página web de la Academia.

Y todo ello con la magnífica obra de consolidación de la Torre de los Lujanes, que ha permitido reestructurar las colecciones de libros allí ubicados y con la enorme satisfacción del beneplácito en la visita realizada por SM el Rey D. Juan Carlos I. *Verum, justum, pulchrum*.

La Real Academia de Jurisprudencia y Legislación en sus doce secciones constituyentes han tenido lugar seminarios, y conferencias con una enorme acogida como actos públicos.

Ha presentado ocho libros de verdadero interés de jurisprudencia y legislación.

El Instituto de Historia de la intolerancia adscrito a la Real Academia ha celebrado las jornadas sobre elaboración de leyes penales y las X Jornadas de Historia de la intolerancia.

La Real Academia ha otorgado su premio de la Real Academia a la Excelencia en el Jurista y el IX premio San Raimundo de Peñafort.

Tuvo lugar la sesión necrológica *In memoriam* por D. Luis Díaz-Picazo y Ponce de León.

Han existido intervenciones extraordinarias, como la de la conferencia del Ministro de Justicia D. Rafael Catalá, y se han producido diez y ocho sesiones ordinarias en las que se han presentado ponencias atractivas y actuales tales como: La transparencia en la legislación. La codificación de la Iglesia en la génesis de la Universidad. El arbitraje Unipersonalidad Societaria la acción popular. Los pactos fiscales. La reforma de código francés, o El Brexit.

La Real Academia Nacional de Farmacia (RANF) ha mantenido *medicamenta non mella*, con la realización de numerosas sesiones científicas tanto ordinarias como extraordinarias, sobre fármacos y enfermedades.

Además se ha llevado a cabo varias tertulias y reuniones de las distintas Secciones y Comisiones, ha desarrollado varias Mesas Redondas con distinta asociaciones y empresas farmacéuticas, Convenios de colaboración, a la vez que cursos especializados formativos para sanitarios y público en general.

Se han mantenido continuas relaciones con las Academias Iberoamericanas y europeas en especial con Francia, Alemania, Inglaterra e Italia.

Estas actividades científicas han sido difundidas a través del canal RANF-TV, redes sociales, publicaciones en los Anales de la RANF, prensa especializada y radiodifusión.

Ha concedido los premios anuales de la Academia designados tanto a reconocidos investigadores nacionales e internacionales como a la promoción de jóvenes talentos.

La Academia ha creado a su vez dos Cátedras y ha mantenido los encuentros conjuntos señalados con otras Reales Academias.

La Real Academia de Ingeniería

En el primer curso académico perteneciente al Instituto de España ha vertido: *scientia ingenium homini*.

Ha desarrollado numerosas sesiones públicas dirigidas a la difusión de los avances técnicos y tecnológicos, así como su aplicación por empresas y Administraciones públicas.

En esta línea ha entregado los premios en su sexta edición dedicados a profesionales jóvenes y el premio Academia Dilecta a las empresas cuyo desarrollo y éxito surge por la innovación y la diferenciación tecnológica.

Tienen lugar las sesiones *In memoian* por D. Rafael Portaencasa y por D. José Ramón Irisarri Vela.

En el ámbito internacional destaca la participación en el Congreso de la Asociación Europea de la Academias de Ingeniería y Ciencias Aplicadas en Delft. Y en la Conferencia Internacional de Academias de Ingeniería y Ciencias Tecnológicas sobre ingeniería un mundo mejor, celebrada en Londres.

Por último, en el mismo lugar tal como aparece enarbolada la enseña del organizador y beneficiario en los juegos olímpicos. La Real Academia Nacional de Medicina (RANM) ha desarrollado regularmente por los señores académicos 35 conferencias todos los martes.

Además se han celebrado los jueves, aunque también los lunes y los miércoles ciclos y jornadas científicas. Actos conmemorativos a días mundiales establecidos por la OMS y sesiones europeas; así como la se-

mana Cajal. Se ha desarrollado el XIII curso para postgraduados sobre Fundamentos moleculares de la medicina.

Tuvo gran impacto la conferencia dictada por el Ministro en funciones D. Alfonso Alonso.

En resumen, intervenciones científicas con más de doscientos ponentes de rango internacional que al estar abiertos al público, retransmitirse, como en este momento el de hoy por el canal RANTM-TV, al igual que en redes sociales y publicación de sus Anales ha convertido la RANM en lugar de referencia de la actividad médica nacional. *Ars cum natura au salutem conspirans*.

También en esta sede por la dualidad académica tuvo lugar la sesión *in memoriam* de D. José María Segovia de Arana.

Ha emitido informes jurídicos periciales, y a otras instituciones del Estado. Además ha digitalizado obra y documentos de la biblioteca histórica. Ha entregado los premios tanto al mérito de reconocidos investigadores como a las jóvenes promesas.

Pero tal vez merece resaltar dos hitos diferenciadores: por una parte la consolidación del patrimonio instrumental gráfico y material de la medicina que constituye la base del Museo de Medicina Infanta Margarita, que en tanto no tenga sede de exposición propia permanente, ha realizado exposiciones temporales sucesivas, destacando, de la Medicina y el Quijote. Cajal y Madrid. Historia del Parto y la actual antes señalada con la colección Bruni de Microscopios Ópticos.

El otro hito diferenciador ha sido la puesta en acción después de la ejecución del Diccionario de términos médicos el del Diccionario panhispánico de términos médicos en la que la RANM, con la colaboración de todas las academias hispanohablantes y en la diversidad de áreas lingüísticas esta ya realizando Comenzó con un pleno de presidentes y delegados de Academias latinoamericanas que fue clausurado en la Universidad de Alcalá de Henares por su rector y la intervención del presidente del Instituto Cervantes.

Toda memoria porque es básico para la ejecución de la actividad ha de reflejar el aspecto económico.

En este año el presupuesto de Ministerio de Educación, Cultura y Deporte ha aumentado en un 1%, mas es preciso señalar, que por la crisis desde el año 2011 hasta el año pasado disminuyo en un 65% por lo que en el actual la dotación ha sido inferior a un 64%.

Aun así es exigible y muy preciada esta aportación. Pero, no por ello, deja de ser obligado incidir que la cuantiosa y excelente actividad que

el cuerpo académico ha podido desarrollar con la colaboración de una pléyade de reconocidos expertos nacionales e internacionales y con el imprescindible apoyo del personal de administración y de servicios, así como el mantenimiento de las sedes de las corporaciones ha podido sufragarse dado el prestigio y la labor de las Reales Academias, gracias al ejemplar patronazgo que han efectuado Institutos, Instituciones, Fundaciones y Entidades públicas y privadas.

Y en este ámbito económico con la venia, Señor, permítaseme para concluir recordar y utilizar hechos y expresiones similares a los que el académico que fue de esta Docta Casa el Dr. Joaquín Decref adelantado de la especialidad y disciplina que desempeño, la Medicina Física y Rehabilitación, en este mismo salón el 12 de febrero de 1916 hace cien años, presidiendo el acto, con esta misma mesa, su egregio antecesor y bisabuelo Su Majestad el Rey D. Alfonso XIII, e igualmente con la presencia del Ministro de Estado, tuvo el valor de atreverse a solicitar una dotación económica para los médicos que morían por las resoluciones y la curación, con el uso en forma incipiente de los rayos X, que en las circunstancias expuestas actuales, se podría hoy asimilar con la necesidad de que se vuelva a alcanzar unos presupuestos para las RRAA equiparables a los anteriores a la crisis y por otra parte, que estos se mantengan al menos, hasta que exista una ley de mecenazgo que permita su mejor y más fácil patrocinio.

Mas terminaré de igual forma, como concluía el mencionado académico: y si no puede ser ante los comprometidos presupuestos ministeriales que se encierran en vuestro reinado constitucional, sepa Vuestra Majestad que el hecho de venir aquí hoy, y sentir vuestro apoyo, nos servirá de estímulo suficiente, por lo que no dude que el año próximo se le podrá plasmar una memoria académica tan rica y elocuente como la que hoy he podido presentar.

Muchas gracias.

EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Por el Excmo. Sr. D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina

Majestades

Ante todo debo manifestar que para mí es un gran honor y un verdadero placer pronunciar la lección inaugural de la apertura del curso académico 2016-2017, por encargo del Instituto de España y de la Real Academia Nacional de Medicina, y ante la presencia de Su Majestad el Rey de España.

El tema seleccionado, «EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA», lo consideramos de palpitante realidad, y desde luego una preocupación para las sociedades modernas dada la frecuencia y el impacto emocional que provocan las enfermedades malignas.

A modo de preámbulo y para dejar constancia de los progresos que se han realizado en los últimos años en materia del tratamiento del cáncer, quisiera comenzar diciendo que en el año 1951 se llevó a cabo el primer cultivo de células tumorales que fueron obtenidas de una paciente, llamada Henrietta Lacks y que murió con 31 años de un cáncer de cérvix. Desde entonces y en su honor estas células se denominan HeLa siguiendo el acrónimo de su nombre. Son células inmortales, que 65 años después siguen vivas y que se cultivan en todos los laboratorios de investigación del mundo, donde se han llegado a producir más de 20 toneladas. Se trata sin duda alguna de la mayor contribución a la ciencia realizada por un paciente, ya que gracias a las células Hela hoy tenemos la vacuna de la poliomielitis, y numerosos fármacos frente al sida y al cáncer. Si hoy viviera Henrietta Lacks hubiera sido factible llevar a cabo un diagnóstico precoz de su enfermedad y seguramente se podría haber curado. Más aún, el hallazgo de que el cáncer de cérvix está relacionado con un virus del grupo papiloma humano, ha permitido desarrollar vacunas que hoy

se están empleando en las niñas españolas de 11-12 años y que hará que en el futuro las mujeres del mañana puedan estar libres de este tipo de tumor.

Quisiera en este punto subrayar la magnitud epidemiológica del cáncer, ya que en el momento actual uno de cada 3 españoles va a padecerlo, siendo además el determinante del 25% de las muertes de los españoles; con una proyección de incremento para el año 2030, según Globocan 2012, del 36 al 39%. Para entonces se prevé que nada menos que 23 millones de personas tendrán cáncer en el mundo. Siddhartha Mukherjee, escritor y oncólogo clínico de la Universidad de Columbia en Nueva York, y ganador del Premio Pulitzer de no ficción en 2011, definió al cáncer como «el emperador de todos los males».

La parte amable es que la supervivencia global (SG) a 5 años ha aumentado de manera evidente. Así según los datos de la «American Cancer Society» comunicados en 2016, la supervivencia a 5 años en Estados Unidos ha pasado del 49% en 1975, al 69% en el año 2011, lo que supone un incremento de 20 puntos. Por lo que respecta a España según los datos disponibles del estudio EUROCARE 5, la supervivencia relativa a 5 años es del 59% para las mujeres y del 49% para los hombres, muy similar a la media Europea.

Estos datos de supervivencia a 5 años son sinónimos en muchos casos de curación de la enfermedad, pero, deben ser tamizados en función del tipo de cáncer, de modo que hay tumores en los que la SG relativa a 5 años es superior al 75%; y otros en que es menor del 10%.

DEFINICIÓN DEL CÁNCER

El cáncer puede considerarse como un conjunto de más de 250 enfermedades, donde las células presentan una capacidad ilimitada de proliferar, con importantes errores en el control de los mecanismos de división. Estas alteraciones, son consecuencia de profundos cambios en el genoma celular y concretamente en los genes activadores (oncogenes), genes supresores, genes reparadores del DNA y genes promotores. En definitiva en el cáncer se producen cambios en el genoma y en el epigenoma, que se traducen en un fenotipo celular, que provoca ganancias de funciones como la autosuficiencia, la capacidad de división, infiltración, angiogénesis y diseminación a través de los ganglios linfáticos o de la circulación sanguínea provocando metástasis a distancia. Todas estas aberraciones

son consecuencia de la acción de agentes externos carcinogénicos, como los de tipo químico, físico o vivos como los virus y bacterias, y a veces en un entorno de predisposición hereditaria o simplemente motivadas por el envejecimiento.

En definitiva alteraciones provocadas por mutaciones, translocaciones, amplificaciones, deleciones o pérdidas de un cromosoma completo que convierte a las células en inmortales.

Con su libro, el origen de las especies, Charles Darwin, el padre de la teoría evolutiva y de la selección natural, no sólo nos ha hecho entender nuestro significado como seres humanos, sino que sus conceptos son las bases por las que se rigen las células tumorales para llegar a ser inmortales y hacerse resistentes a los tratamientos. Es el concepto darwiniano de la evolución clonal que hoy comenzamos a entender y a enfocar. Charles Darwin decía: «No es la especie más fuerte la que sobrevive, ni la más inteligente, sino la que mejor responde al cambio». Esto es precisamente lo que hacen las células cancerosas.

LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER

Las acciones a emprender frente a las enfermedades malignas, fueron definidas en la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud que fue aprobada por el Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad de marzo de 2006, y donde se marcaron como prioritarios 20 objetivos, 37 acciones y 20 indicadores. En esta Estrategia que tuve el honor de coordinar científicamente, participaron 83 expertos de diferentes áreas relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, 80 consultores externos, 40 sociedades científicas, asociaciones de pacientes y todas las CCAA.

La Estrategia frente al Cáncer del SNS, mantiene su vigencia en todos sus aspectos y comprende: la prevención primaria, el diagnóstico precoz, la asistencia, los cuidados paliativos, la información y la investigación. Su correcta aplicación, especialmente en la prevención y en el diagnóstico precoz, permitiría reducir la incidencia y mortalidad del cáncer en al menos un 20-30%, por lo que es un deber ético y moral implementarla en todos sus apartados y para ello deben implicarse: el estado, las CCAA, los profesionales, y la propia sociedad.

EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Cuando los tumores están localizados, la cirugía sigue siendo el arma más eficaz y sin duda la base del tratamiento oncológico al igual que la radioterapia. En estas dos modalidades se han conseguido en los últimos años progresos notables tanto en eficacia como en seguridad. Aunque tanto una como otra son de gran calidad en España, se necesita optimizarlas, dotando a los hospitales de los más modernos equipamientos y estableciendo niveles de actuación con centros de referencia de acuerdo a la complejidad de los procesos.

Tanto la cirugía como la radioterapia tienen su indicación principal en la enfermedad localizada, aunque también pueden ser útiles para algunos casos con enfermedad extendida. No obstante cuando las células malignas se desprenden del tumor primario y se producen las metástasis, es decir la siembra a distancia, el abordaje comprende la realización de tratamientos médicos que precisan de la participación de los oncólogos médicos, oncólogos pediátricos y hematólogos. Hay que subrayar que la diseminación de la enfermedad, se produce en más del 50% de los casos, y que la mayoría de los pacientes que fallecen por cáncer lo hacen por esta circunstancia.

El desarrollo de fármacos frente al cáncer, se basa en una investigación preclínica sólida que sirve para la realización de ensayos clínicos en el paciente y que se complementa con una investigación traslacional o aplicada. Es evidente que si queremos resultados, la investigación debe orientarse a las preguntas que surgen en la cabecera del paciente para que puedan ser contestadas a la mayor rapidez posible.

LA QUIMIOTERAPIA

El tratamiento clásico de la enfermedad diseminada ha sido la quimioterapia. Su punto de partida comenzó por una serendipia durante la II Guerra Mundial, al observarse que el gas mostaza originaba una grave depresión de la médula ósea. Posteriormente llegó la época dorada de la generación de fármacos antineoplásicos entre 1960 y el año 2000, durante la cual se desarrollaron los modernos citotóxicos y los agentes antihormonales. Esta quimioterapia, que aún seguimos utilizando, ha deparado importantes éxitos en términos de curación de algunos tumores, de aumento de supervivencia en otros, de cronificación a veces, y de

incremento de la calidad de vida. Sin embargo es preciso también admitir que han existido fracasos: a veces con escaso beneficio en la supervivencia, en otras con generación de expectativas no fundadas, e incluso con efectos secundarios que potencialmente pueden ser graves.

LOS FÁRMACOS ANTI-DIANA

El segundo hito del tratamiento médico fue el desarrollo de la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética, es decir la producción de fármacos basados en los conocimientos moleculares de los tumores y en la selección de los pacientes. Son por tanto fármacos de diseño y se les conoce como los fármacos anti-diana que comenzaron a hacer su aparición con la llegada del siglo XXI.

Para que esto ocurriera varios hechos fueron fundamentales. Por un lado la descripción por Hanahan y Weinberg en el año 2000 de las características principales de la célula tumoral; por otro la secuenciación del genoma humano en el año 2001, publicado en dos manuscritos históricos que salieron simultáneamente en la revista Science y en Nature. Este enorme trabajo de investigación fue comparado con el descubrimiento de la rueda o la llegada del hombre a la luna. Sin embargo inmediatamente se comprendió que pasarían años hasta que en el campo del cáncer se pudiera llevar a cabo una verdadera terapia génica. Por eso fue trascendental un tercer hecho: la descripción por Manning en el año 2002 del quinoma humano, donde se encuentran las quinasas que están relacionadas con el proceso cancerígeno.

Todo lo anterior dio lugar al desarrollo de una gran cantidad de fármacos anti-diana que van dirigidos frente a los genes que consideramos como «conductores» es decir capaces de iniciar y mantener la división y proliferación de las células tumorales, y que deben ser diferenciados de aquellos otros que son meramente acompañantes. Un hecho de enorme interés es que las alteraciones de estos genes, ya sean mutaciones, traslocaciones o amplificaciones, pueden ser estudiadas en el tejido tumoral y de esa manera utilizarlas como biomarcadores para seleccionar adecuadamente los pacientes que se van a beneficiar. A esto se le ha llamado medicina personalizada, término acuñado en la revista Science en el año 2006 cuya portada estaba dedicada a este concepto. Se trata de un nuevo modelo, donde las decisiones terapéuticas son guiadas por los atributos moleculares de cada paciente.

En 1892, Williams Osler, considerado como el padre de la medicina moderna, afirmaba que «si no fuera por la gran variabilidad entre individuos, la medicina bien podría ser una ciencia y no un arte». Sin embargo, hoy podríamos decir que este paradigma está en crisis, ya que la medicina clínica comienza a ser una ciencia gracias a esta variabilidad que determina que el tumor de cada paciente tenga un comportamiento peculiar. Al igual que Marañón decía «no hay enfermedades sino enfermos», hoy podemos afirmar que cada paciente es portador de un tumor singular y único que debería tener una aproximación terapéutica personalizada.

En el momento actual son más de 25 los fármacos aprobados y por tanto disponibles, que son considerados como anti-diana y que habitualmente son utilizados en más de 12 tumores. Pero es que además, muchos de estos tumores comparten alteraciones moleculares similares, lo que en la práctica se traduce en que los mismos fármacos pueden ser activos frente a diferentes cánceres, y a eso se le denomina medicina de precisión, término utilizado por Levi Garraway en el año 2013.

LA NUEVA INMUNOTERAPIA

En relación a la inmunoterapia hay que comenzar diciendo que el cáncer se asocia a un fallo del sistema inmunológico, incapaz de detectar y destruir las células tumorales, por lo que un viejo sueño de la oncología es revertir esta situación aumentando las propias defensas del organismo. Durante años este enfoque pareció una quimera hasta que muy recientemente, se han identificado dentro del ciclo inmunidad-cáncer, ciertos puntos de control que intervienen en la fase inicial de la interacción de las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T, o en la fase final en la conexión de los linfocitos T y la células tumorales. Nos referimos a los fármacos inhibidores de primera generación, como el anti-CTLA4 (antígeno asociado al linfocito T) o los de segunda generación frente al PD-1 y PDL-1, ligados a la muerte celular programada. Estos inhibidores, desarrollados en los últimos 3 años, están dando lugar a resultados sorprendentes en algunos tumores, por lo que puede considerarse que estamos entrando en una nueva era terapéutica.

A esta ya realidad de la inmunoterapia, hay que sumar una ingente investigación en vacunas, antígenos quiméricos, terapia celular, y nuevas moléculas que sin duda cambiarán, en un futuro más o menos largo, el modo y la manera en que tratamos el cáncer.

BIOPSIA LÍQUIDA

Las biopsias de tejido son sin duda imprescindibles, si bien es preciso añadir que son procedimientos invasivos que no están exentos de complicaciones, y que además en ocasiones plantean dificultades para la obtención de tejido tumoral. Por otro lado, hoy conocemos que los tumores molecularmente son heterogéneos, y que además de acuerdo a la teoría de la evolución clonal son dinámicos, por lo que harían falta en el mismo paciente biopsias de diversos lugares y a lo largo del tiempo, lo que resulta absolutamente imposible.

La alternativa es la denominada biopsia líquida, que no es sino un análisis de sangre en el que se pueden detectar alteraciones moleculares de las células tumorales circulantes o del DNA tumoral circulante. Lo anterior permite identificar un biomarcador y por tanto llevar a cabo un tratamiento dirigido anti-diana, así como monitorizar la respuesta molecular y detectar resistencias en tiempo real. En un futuro no muy lejano, la biopsia líquida permitirá además estudiar la existencia de enfermedad residual tras la cirugía y así establecer de una manera científica la necesidad de un tratamiento adyuvante o no; e incluso, no es mucho soñar, llegar a diagnosticar el cáncer mediante una simple extracción sanguínea.

Por todo ello consideramos, que la biopsia líquida es otro hito histórico dentro del campo de la oncología, que implementará la medicina de precisión y reportará enormes beneficios al paciente, siendo por tanto un procedimiento complementario a la biopsia de tejido.

UNIDADES DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

Para dar respuesta a todos estos retos precisamos de una investigación traslacional en los hospitales que sea de vanguardia y que esté dotada con los mejores medios tecnológicos y humanos. La oncología clínica no se entiende sin este esfuerzo investigador y no solo realizando los mejores y más sofisticados ensayos clínicos, sino además incorporando tecnología de última generación a la cabecera del paciente. Deben ser unidades multidisciplinarias siguiendo modelos que están instaurados en algunos hospitales de excelencia y que desde luego obligan a una importante inversión, que sin duda dará un gran rédito.

En definitiva, la curación es ya una realidad para más del 60% de los enfermos diagnosticados de cáncer, pero se precisa de manera urgente

mejorar estos resultados en los próximos años. El camino ya está iniciado y para conseguirlo hace falta de manera imperativa una mayor dedicación a la investigación básica, traslacional y clínica. Urge por tanto hacer una llamada a la sociedad y a los gobiernos siguiendo los ejemplos de la declaración de guerra frente al cáncer de Richard Nixon en 1971, la de Jacques Chirac en el año 2000, o las más cercanas de este mismo año en 2016 de las Naciones Unidas y del propio Barack Obama.

Es evidente que como decía Albert Einstein, «si buscamos resultados distintos, no podemos seguir haciendo siempre lo mismo».

Para terminar quisiera resaltar que aunque la medicina moderna es una medicina científica, basada en la evidencia, enormemente tecnificada y garante de resultados, no debemos olvidarnos del paciente. Las misiones del médico, son obviamente curar, cuidar y procurar salud; y todo ello en un entorno de comunicación y transparencia; pero además de las obligaciones éticas de beneficencia, no maleficiencia, autonomía y justicia debemos añadir el componente humanista para que esta medicina sea de excelencia.

He dicho.

PALABRAS DEL EXCMO. SEÑOR MINISTRO DE EDUCACIÓN, CULTURA Y DEPORTE

Por el Excmo. Sr. D. IÑIGO MÉNDEZ DE VIGO

Majestad:

Vuestra presencia en el solemne acto de «Apertura de curso de las Reales Academias» evidencia el riguroso ejercicio de la atribución constitucional que la Carta Magna os confiere en el artículo 62j como el compromiso permanente que la Corona viene suscribiendo con todas las manifestaciones de la cultura en España.

Si su Majestad, el Rey Felipe VI, nos honra con la Presidencia este Acto, creo que a nadie pasa desapercibido el hecho de que justo detrás de esta mesa presidencial se encuentre un Retrato de Felipe V.

Y fue precisamente, bajo el amparo de la Monarquía representada por Felipe V cuando surgieron, en los albores del siglo XVIII, las Reales Academias. Impulsadas en su origen por la Monarquía recién instaurada, e inspiradas en el espíritu de la Ilustración que recorría Europa, hoy, bajo el Reinado de SSMM, la aportación con la que siguen contribuyendo a la cultura española las ocho Reales Academias agrupadas en torno al Instituto de España, continúa siendo de una gran relevancia.

Hoy celebramos este acto en esta centenaria sede de la Real Academia de Medicina por lo que quiero expresar mi gratitud a nuestra anfitriona por el recibimiento que nos dispensa.

Las Reales Academias son de las instituciones vivas, orientadas a la conservación, el desarrollo y transmisión de un legado de conocimiento fruto de una sucesiva y excepcional concentración de talentos, de una sabiduría forjada en el estudio, la investigación, la experiencia y la especialización profesional.

Hoy las Academias forman parte plena de nuestra realidad cultural y social, porque han contribuido, a lo largo del tiempo, a la articulación de la vida intelectual nacional, perteneciendo, por ello, a ese sistema de vigencias sobre el que tanto reflexionó Ortega.

Las Academias son el lugar donde se concita el reconocimiento de acreditadas trayectorias profesionales y docentes cuyo *cursus honorum* desborda el marco del prestigio social y se adentra en los predios de un superior prestigio moral acentuándose con él su contenido cívico y ejemplarizante ante la sociedad.

Porque ser académico no es sólo una merecida distinción o un gran honor, es, sobre todo, una tarea.

En torno a las actividades de la Academia, eminentes pensadores de diferentes disciplinas, en el ámbito de su libertad intelectual y de pensamiento, reflexionan, indagan, investigan, deliberan y debaten sobre los problemas de nuestro tiempo.

Además es costumbre adquirida el que las distintas administraciones públicas, empezando por el Gobierno, recurramos al asesoramiento de las Academias aprovechando su conocimiento y experiencia. En la tarea de sumar esfuerzos para reforzar y avanzar en la continuidad del proyecto nacional que venimos desarrollando desde 1978 es muy útil contar con instituciones que son fuente de conocimiento y de valores como los que representan las Academias.

La diversidad y creciente complejidad de un mundo globalizado que se transforma a gran velocidad por el impulso del cambio tecnológico y digital, y que, al mismo tiempo, afronta distintas graves crisis de notable intensidad, deja una estela de incertidumbre, de inseguridad, que implican un cierto desasosiego ante el futuro.

No debemos cohibirnos ante el miedo al fracaso. Decía un personaje de Charles Dickens que «Cada fracaso le enseña al hombre algo que necesitaba aprender». Sólo se pierden las batallas que no se dan. Una vida noble es una vida poblada de honrados intentos. Sólo intentándolo nuevamente, con innata ilusión, podremos obtener «la fecundidad constructiva» de la que nos hablaba el académico D. Julián Marías.

Pero los grandes avances científicos, técnicos o tecnológicos solamente pueden ser fuertes si su raíz se nutre de valores permanentes.

Cuando se constituyeron las Reales Academias, agrupadas en torno al Instituto de España, llama la atención la coexistencia de los saberes científicos y específicos que distinguen a algunas academias con los saberes humanísticos que expresan los rasgos propios de las otras.

Esta simbiosis entre el desarrollo técnico y el conocimiento de los contextos históricos o socio-políticos en que se producen aquellos es extremadamente útil.

En un mundo que demanda mentalidades globales, hay que tener sentido de la historia para poder analizar con profundidad cada uno de los acontecimientos que se van produciendo sin caer en el derrotismo determinista.

Todo ello, que es materia propia de las Humanidades, otorgará mayor precisión y hondura a la naturaleza de nuestros conocimientos técnicos. Es verdad que el grado de desarrollo de las sociedades, demanda una especialización creciente en los conocimientos, pero estos se empobrecen y ensombrecen la idea de progreso si no van acompañados de una interpretación del contexto en el que se producen.

Y no sólo eso: en una sociedad como la actual, el ser humano necesita hacerse preguntas, encontrar el sentido de las cosas, estimar los valores permanentes que han permitido que la sociedad, con errores y aciertos, avance y progrese. El ser humano necesita volver a «pensar en grande». Porque como decía Baltasar Gracián «Que importa que el conocimiento avance, si el corazón (el alma) se queda».

Hoy en esta sede de la Real Academia de Medicina, al reivindicar la necesidad de fortalecer la cooperación entre Ciencias y Humanidades quiero hacer uso del ejemplo de tres grandes españoles, sabios, patriotas y humanistas que se enfrentaron a los retos de su tiempo e hicieron una gran aportación a la cultura y a la educación nacional.

Me estoy refiriendo a D. Santiago Ramón y Cajal que ocupó el sillón número 38, de esta Academia en la especialidad de Histología. A D. Gregorio Marañón Posadillo que ocupó el sillón número 26 en la especialidad de Medicina Preventiva y Social y a D. Pedro Laín Entralgo que ocupó el sillón número 24 correspondiente a la Historia de la Medicina.

Todos ellos fueron excelentes profesionales de la Medicina pero, a la vez y por eso, la altura de su espíritu y su preparación intelectual les impulsaba a formalizar un compromiso generoso y responsable hacia la resolución de los graves problemas nacionales.

En sus respectivas trayectorias, la máxima de Terencio de «Nada de lo humano me es ajeno», tiene reflejo en su antropocentrismo que entiende al hombre, como «medida de todas las cosas». Esta visión se complementa con un sentido trascendente del ser humano que le otorga un último significado a sus actos. Su fe en el ser humano, su optimismo último sobre los problemas que le afectan les permitieron afrontar desde su conciencia humanística los problemas de su tiempo y no dudaron de aceptar el reto de Horacio en sus Epístolas «Sapere Aude» (Atrévete a Saber).

En sus escritos y actividades públicas siempre mostraron un vivo interés hacia la Educación. La Educación constituía, para los hombres de aquella generación, la prioridad esencial para un programa de regeneración nacional porque sabían que este es el mejor instrumento político para hacer realidad la igualdad de oportunidades y obtener el máximo grado de progreso social.

Hoy la Educación es nuevamente «la cuestión nacional» y en su satisfactorio encauzamiento se juega España su futuro. Creo que en muy amplios sectores sociales se siente la necesidad de llegar a un «Pacto Nacional por la Educación» que dé estabilidad y certidumbre al modelo educativo que precisamos para progresar como Nación en el siglo XXI.

Para ello es necesario sacar a la Educación del conflicto y llevarla al consenso, construido este con la aportación y el compromiso de toda la Comunidad Educativa (profesores, padres, alumnos y directores de Centros) y de todas las instituciones políticas y sociales concernidas en el proyecto de la mejora de la calidad educativa dejándola al margen de vaivenes circunstanciales y de coyunturas temporales y políticas.

Así lo creen las Reales Academias, que por medio de la Junta Rectora del Instituto de España, en su reunión del pasado mes de Febrero se manifestaron a favor de un «inaplazable» Pacto de Estado por la Educación. Quiero agradecer la firmeza y la claridad en la fundamentación de su petición, de tan relevante institución en favor de este Pacto Nacional.

Hoy, en medio del torbellino de azarosos maremágnams, también necesitamos, evidenciar el compromiso de todos con el futuro de España y éste pasa por mejorar la calidad de nuestra educación desde una visión de Estado. Hoy es el tiempo para la claridad de ideas, para las decisiones fundadas en la perspectiva del futuro sin nostalgia por un tiempo ya desvanecido, de mirar lejos estando a la altura de una nueva circunstancia histórica.

Como dijo D. Miguel de Cervantes, cuyo IV Centenario estamos conmemorando este año, «Al buen hacer jamás le falta premio».

Muchas gracias por su atención.

PALABRAS DE S.M. EL REY DON FELIPE VI

Muchas gracias Ministro.

Me corresponde ahora declarar abierto el curso de las Reales Academias y con ello clausurar este acto, pero no quiero hacerlo sin antes agradecer la hospitalidad de esta Real Academia Nacional de Medicina y desear a todos los Académicos un buen curso lleno de éxito para el bien de la ciencia, para el bien del conocimiento en España y para el bien de todos los españoles.

Muchas gracias.



Mesa presidencial. De izquierda a derecha:

- Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García, Presidente de Honor de la RANM.
- Excmo. Sr. D. Iñigo Méndez de Vigo, Ministro de Educación, Cultura y Deporte.
- Su Majestad El Rey don Felipe VI.
- Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto, Presidente de la RANM.
- Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez, Académico Secretario General de la RANM.

De pie leyendo:

- Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio.

XVII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 11 DE OCTUBRE DE 2016

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

**HETEROGENEIDAD TUMORAL.
MÁS ALLÁ DE LOS GENES**
*TUMOR HETEROGENEITY.
BEYOND THE GENES*

Por el Excmo. Sr. D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS

Académico de Número

Resumen

La ingente variedad y heterogeneidad tumoral hace prácticamente inviable que podamos asumir y entender el conocimiento del cáncer con los paradigmas actuales. El cáncer es una enfermedad multifactorial, con múltiples alteraciones genéticas que resultan de una gran heterogeneidad, tanto fenotípica como molecular, y una influencia fundamental del microambiente celular (fibroblastos, histiocitos, células linfoides...). Las premisas actuales de clonalidad, del diagnóstico basado en pequeñas biopsias y los estudios de secuenciación masiva en muestras aleatorias de una tumoración, pueden ser cuestionados. Con los nuevos avances se podría decir que el cáncer es una enfermedad eco-social, eco-molecular, como ya postuló hace años Gloria Heppner.

Abstract

The enormous variety of human tumors and the huge heterogeneity makes practically impossible that we can assume and understand the knowledge of cancer with the current paradigms. Cancer is a multifactorial disease, with multiple genetic alterations that result from a great heterogeneity, both phe-

notypic and molecular, and a fundamental influence of the microenvironment (fibroblasts, histiocytes, lymphoid cells ...). The paradigms of clonality, of the diagnosis based on small biopsies and the studies of massive sequencing in random samples of a tumor, can be questioned. With the new advances, it could be said that cancer is eco-molecular disease where there is a clonal cooperation between tumor clones and cells from the microenvironment, as Gloria Heppner has already posited years ago.

En esta conferencia vamos a comentar secuencialmente los paradigmas actuales y las perspectivas que intuimos a medio plazo.

1. En primer lugar, hablando de tumores malignos, es básico entender que muestran una gran heterogeneidad intertumoral (más de 250 tipos clinicopatológicos y miles de variantes descritas) e intratumoral, con alteraciones morfológicas, fenotípicas y genéticas en áreas diversas del tumor, en las metástasis, tras las recidivas y tras tratamiento. Dicha heterogeneidad conlleva diferencias evidentes clínicas, de pronóstico y respuesta a tratamiento. Si con las características o patrones morfológicos diferentes ya se describen diferencias de pronóstico evidentes (ej. en adena de pulmón, con patrones sólido o micropapilar, la supervivencia es menor) (1, 2). Se está comprobando que hay decenas de alteraciones genéticas que varían mucho de un paciente a otro, pero también la gran variabilidad intratumoral de estas alteraciones genéticas y especialmente en sus metástasis y tras la quimioterapia y tratamiento. Ejemplos paradigmáticos han sido ya publicados en carcinoma renales, de mama, ... (3, 4, 5, 6). a dicho puzzle de alteraciones genéticas hay que añadir y prever la enorme variabilidad proteómica que se vislumbra. Por tanto, dicha variabilidad nos lleva a una reflexión importante, que es cómo interpretar los estudios de secuenciación masiva que se están realizando a partir de muestra únicas de una tumoración. Cómo estudiar dicha heterogeneidad, es una asignatura por desarrollar.

2. En segundo lugar, hoy en día entendemos la marcada variabilidad fenotípica y genética en el contexto de los Hallmarks de Hanahan y Weinberg, en el que diferentes mutaciones o alteraciones genéticas pueden estar implicadas en los, al menos 10 pathways bioquímicos que deben estar alterados en los tumores malignos (7). Dichos pathways, como la senescencia, apoptosis, angiogénesis, self

autonomous cell growth, ..., incluyen muchas alteraciones genéticas que pueden estar afectadas y en el concepto inherente a dicho paradigma, en que lo importante es la pérdida/ganancia de función de dicha vía bioquímica. De ahí que se pueda explicar la redundancia de alteraciones genéticas implicadas, varios miles ya descritas, dado que lo relevante es la alteración funcional. Esta aproximación explica el proceso de transformación maligna de una forma lineal, con la acumulación de alteraciones genéticas.

3. En tercer lugar, la siguiente pregunta que nos hacemos en este contexto de heterogeneidad intratumoral, es qué alteraciones genéticas son relevantes o drivers, o son indiferentes o passengers, y qué importancia tiene que se dé un driver u otro.

Por todo ello, entendemos que es ineludible el estudio topológico de las vías, el análisis bioinformático de las alteraciones descritas en la tumorigenesis, en varias áreas de la misma combinando los estudios moleculares, de expresión (tanto de mRNA como proteómico), para identificar en definitiva los directores de orquesta de la progresión tumoral en cada paciente. El laberinto de circuitos, vías metabólicas, y de los factores que hay activados en las mismas y, especialmente, en el «cross-talk» entre ellos, es básico para entender muchas de las respuestas celulares, tanto a estrés, proliferación, apoptosis... Este complejo laberinto de vías sólo puede entenderse a través de biología de sistemas y en modelos matemáticos que hagan estudios de topología de las vías y que puedan simular el efecto que pueda conllevar los niveles de uno u otro factor. Hay muchos ejemplos (8, 9, 10, 11, 12), como el cross-talk que hay entre los receptores de tirosín-quinasa. El EGFR, que es una de las dianas terapéuticas más relevantes hoy en día, ejerce diversas funciones, tanto si está amplificado o mutado, como a través de la dimerización con otros receptores de tirosín-quinasa. El EGFR es un potente activador de la vía ERK, pero un débil activador de la vía de la PI3k. Cuando se produce heterodimerización con otros receptores, como el HER2 o el HER3, se activan mucho más efectivamente ambas vías. Otro receptor es el AXL, que es transactivado por el EGFR a través de heterodimerización y que puede interactuar con otros receptores como el Met y el PDGFR, diversificando así las vías bioquímicas subyacentes. Otro ejemplo paradigmático es el diferente efecto que ejercen la activación de receptores sobre las vías. Es el caso de las células PC12, que pueden proliferar o diferenciarse en células neuronales, según se active la vía ERK a través del

EGF o del NGF. Ambos ligandos se estimulan en la ruta RAF-MEC-ERK-Quinasa, pero en el factor NGF, causa una activación más sostenida en el tiempo que el EGF, asociándose por tanto con la diferenciación, más que con la proliferación. Por ello, tanto los niveles de los factores y receptores, como el tiempo de activación, pueden estar relacionados con la respuesta celular, muy diversa y, paradójicamente, utilizando aparentemente las mismas vías bioquímicas (9, 13).

Siguiendo estas premisas, una primera estrategia sería descifrar cuáles son los nodos claves de dichos pathways metabólicos, independientemente de las alteraciones o mutaciones genéticas de genes upstream. De las múltiples redes conocidas en la actualidad, se entiende que las interacciones no ocurren al azar y deben seguir una serie de principios. Este tipo de redes contienen unos pocos nodos llamados «HUBS». Son los nodos que interconectan diversa vías y se entienden que son esenciales para el mantenimiento e integridad de la red en su totalidad. Estas proteínas hub son probablemente codificadas por genes muy conservados en la evolución y que funcionan en actividades celulares cruciales.

El siguiente paso es integrar toda esta información más allá de los paradigmas clásicos, ortodoxos, en los que un gen se relaciona con una función, e intentar integrar la función de varios genes entre sí, de sus redes, e identificar aquellos nodos y la interrelación real funcional. Por tanto, estamos ya en la nueva era de las redes en topología (Network topology), redes que son a su vez dinámicas, que van evolucionando y que pueden ser modificadas por nuevas alteraciones genéticas, por los tratamientos oncológicos, etc. Se podrían estudiar todas las interacciones posibles tras la inhibición de un determinado target y la activación/inhibición de otros pathways o vías paralelas. Por tanto, identificando los efectos off-target y las posibles interacciones de redes entre sí. Con los ejemplos anteriores se ve claramente cómo la activación de los pathways es redundante, y el que tengan un efecto u otro depende del tiempo, de la dosis y de otros muchos factores que todavía desconocemos. De ahí, la importancia futura de la aplicación de la Biología de sistemas (14, 15).

Dada la redundancia, heterogeneidad y aleatoriedad en la acumulación de alteraciones genéticas, ¿cómo podemos entender la progresión tumoral?

Las primeras explicaciones apuntan que la transformación maligna y la acumulación de alteraciones genéticas son aleatorias y darwinianas.

Este planteamiento ayuda a entender la progresión tumoral, pero tiene que haber un trasfondo que orqueste y facilite dicha «anómala» proliferación celular. Dicha progresión o selección darwiniana en un contexto de enorme heterogeneidad es difícil explicarlo con los clásicos paradigmas científicos. De hecho, se están empezando a aplicar la teoría del la cooperación clonal, la Biología de sistemas, la teoría del caos, las derivadas de los estudios de diversidad ecológica y también las denominadas propiedades emergentes. (12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

Por tanto, cada vez tenemos más claro que lo que entendemos por cáncer no es una enfermedad de una única célula, una «super-célula», sino la simbiosis de un conjunto de células que adquieren las propiedades necesarias para conjuntamente ser capaces de expandirse, invadir localmente y generar metástasis.

Resulta difícil de entender y sobretodo de demostrar, que una única célula pueda adquirir todas las alteraciones genéticas necesarias para cumplir todos los requisitos requeridos y avalados por los hallmarks descritos por Hannahan y Weinberg (7) (autonomía de crecimiento, resistencia a apoptosis fisiológica, capacidad de invasividad, senescencia, angiogénesis,...). Parece evidente que para el desarrollo final de una tumoración maligna e invasiva, tiene que haber ineludiblemente alteraciones genéticas en diversas poblaciones celulares, que, de una forma conjunta, coordinada y complementaria, puedan comportarse como un «organismo autónomo» con capacidad de invadir y anidar allí donde es más receptivo el tejido. En este sentido, las células tumorales se deben comportar como lo que se conoce a nivel de microbiología, como sistemas eco-sociológicos, donde poblaciones de bacterias adquieren de forma complementaria propiedades de resistencia a determinadas situaciones de stress y que, coordinadamente y con una denominada sociología biológica, son capaces de sobreponerse a situaciones de estrés microambiental, e incluso pasar a estadios de células quiescentes or «dormants» (24, 25). (ver Box).

En el modelo actual, la necesidad de una cooperación clonal tanto positiva como negativa (interferencia clonal), bien sea directa, a nivel de contactos celulares, como indirecta, a través de factores microambientales, citoquinas, exosomas..., es fundamental. (18, 26) En este modelo, entendemos que las células tumorales tienen que adquirir un mínimo de alteraciones genéticas, probablemente muchas menos

de las que se piensa en la actualidad, 3 según Vogelstein (27), pero que son las que les van a generar resistencia a la senescencia fisiológica y una autonomía de crecimiento. Dichas alteraciones podrían entenderse en el contexto de la denominada hipótesis del big-bang tumoral, y pueden afectar a múltiples genes, en las vías de señalización celular; ciclo celular, apoptosis, senescencia... Suponen el primer paso donde las células puedan ser capaces de crecer localmente y mantener autonomía de crecimiento. Pero todo ello no es suficiente para que adquieran las propiedades de invasividad y de generar metástasis, que es lo que observamos en la mayor parte de los tumores en fases avanzadas. Para ello, es necesario que las propiedades de invasividad, de sobrevivir en sangre periférica, así como de ser capaz de anidar y crecer en otro órgano o tejido, sean compartidas y transmitidas por otros grupos celulares tumorales que, de forma «social», facilitan el desarrollo tumoral. (20, 28) En este sentido, la reciente aportación del role de los exosomas liberados por células tumorales que facilitan la anidación de células metastásicas en nichos tisulares concretos. (29, 30).

Por tanto, en esta comunidad social de clones tumorales, habrá clones que confieran resistencia a factores locales microambientales, citoquinas, hipoxia y/o inmunitarios... Dicha cooperación de clones celulares puede ser de tipo darwiniana, seleccionando aquellos clones celulares que aportan la complementariedad necesaria para la progresión tumoral. Como se ha descrito en detalle, en otras reviews (31, 32, 33), la regulación epigenética del grado de adaptación y diferenciación celular se considera esencial y puede ser secundaria a factores microambientales.

En esta concepción de la etiopatogenia y desarrollo y progresión tumorales, pensamos que se abren nuevas vías de abordaje terapéutico en las que, no ya solamente se irá dirigida contra determinados drivers o alteraciones genéticas puntuales, sino contra el concepto de desarrollo tumoral per sé en el que hay que entender por un lado el inter-play que hay entre los diversos clones celulares, la interrelación que hay con el entorno celular y el microambiente e intentar bloquear todas aquellas vías de comunicación intercelular, que pensamos son cruciales para la resistencia tumoral y su progresión.

Un ejemplo de todo eso que estamos comentando se puede extrapolar de modelos murinos de tumorigénesis y de los estudios que desde hace años se vienen haciendo de tumorigenicidad en modelos murinos (ver excelentes reviews de Heppner, Polyak (10, 18, 19, 26, 34, 35), tanto con

xenografts, como con PDX o los avatares. Es obvio que la capacidad de crecimiento *in vitro* de muchas líneas celulares no va en paralelo con la capacidad de crecimiento *in vivo*. (10) No todas las células tumorales derivadas de tumores humanos o inducidos en xenografts son capaces de generar nuevos tumores *in vivo* ni de dar metástasis. Asimismo, es notoria la diferencia que hay incluso dentro de la misma línea celular tumoral respecto a la tumorigenicidad *in vivo* y de un experimento a otro. Todas estas variaciones se entendían hasta ahora como inherentes a la mera variabilidad probabilística, pero pensamos pueden ser fruto de la heterogeneidad y variabilidad de clones celulares que han ido adquiriendo diferentes propiedades durante su crecimiento *in vitro*. Dicha variabilidad es obvia incluso en líneas celulares muy establecidas, como las MCF10A de mama, que pueden tener un aspecto epitelioide y/o fusocelular dependiendo de las fuentes de origen, el tiempo de mantenimiento y las condiciones de crecimiento en el laboratorio. Entendemos que también *in vitro* se van adquiriendo propiedades diferentes en clones celulares que pueden afectar a muchos de los 10 grandes hallmarks descritos hasta ahora, y a los que se añadirán la selección de vías que confieran ventajas de crecimiento *in vivo* y de dar metástasis. Todo ello, en el contexto de la modulación celular mediada por la liberación de exosomas.

Esta intercomunicación «social» de las células tumorales puede producirse a partir de alteraciones genéticas «aleatorias» en las células, que vayan confiriendo ventajas proliferativas y resistencia al stress y a factores microambientales. En este apartado, es básico incluir a las *cancer stem cells*, que pueden tener alteraciones genéticas y estar «dormant» por años, y volver a diferenciarse y expandirse por diversas razones, tanto genéticas como microambientales. Además, como propuso Weinberg (36), podría haber transdiferenciación de células tumorales a células pluripotenciales, y transdiferenciación a células pluripotenciales podría ser una vía de generar y/o acelerar la selección de clones celulares con ventajas complementarias proliferativas, y/o de resistencia y/o de capacidad de generar invasividad o angiogénesis en los grupos tumorales.

Importante destacar que dicha cooperación y suma de efectos genéticos y ambientales también se observan con frecuencia en poblaciones microbianas, en su adaptación a los diversos medioambientales. Asimismo, también parece demostrado en múltiples trabajos, que la complejidad y variabilidad genética morfológica conlleva un peor pronóstico clínico, sugiriendo que la diversidad confiere ventajas proliferativas y de resistencia a los tratamientos actuales.

Hoy en día, por los datos que se van conociendo, es evidente que la expresión génica varía de un paciente a otro, indicando que además de las clásicas mutaciones y mecanismos moleculares descritos anteriormente, hay otras vías alternativas que modulan la expresión, como pueden ser polimorfismos génicos, complejas interacciones gen-gene en TRANS, que pueden ser específicas para cada tipo de tumor. Esta gran variación interindividual puede ser un factor limitante en la identificación de marcadores moleculares que están asociados con la agresividad tumoral, la respuesta a la terapia y con el pronóstico. Con estos estudios «ómicos» (37, 38), se están cambiando muchos de los paradigmas de investigación en cáncer, y dicha información ya se está empezando a utilizar para afinar mucho más en los ensayos clínicos e intentar individualizar al máximo los tratamientos en grupos de pacientes estratificados. Incluso en este sentido, se hallan los denominados N-off-1 Trials, (39) en los cuales, datos de un único paciente representan un ensayo completo. Esta aproximación pensamos que fundamentalmente alterará el modo en que estadísticamente podemos modelizar y evaluar las estrategias del tratamiento, cómo pueden ayudar a identificar factores que son susceptibles de ser inhibidos, y sobre todo pueden impulsar la implementación de nuevos tratamientos, acelerando la validación de los mismos.

Por tanto, tenemos que considerar que:

1. Las interrelaciones entre las vías no son lineales. Pequeños cambios pueden producir cambios desproporcionados de grandes consecuencias (descrito por Hall en la teoría de caos). El medio ambiente y situaciones locales juegan un papel clave mediante cambios epigenéticos.
2. En la progresión tumoral hay acumulación de diversos clones celulares tumorales de propiedades sinérgicas, que contribuyen conjuntamente al desarrollo del tumor invasivo. Aunque, desde el punto de vista retrospectivo, en un sistema complejo pueda parecer ser aparentemente predecible, la realidad es que, desde el punto de vista prospectivo, es muy difícil de prever la progresión o evolución de los mismos, dada la variación de las condiciones externas, que cambian constantemente.
3. Es importante ser conscientes de que un sistema complejo como el cáncer, es diferente a los sistemas «ordenados». En un sistema complejo, los agentes, el sistema per se y sus limitaciones, van su-

cediéndose de forma no predecible sobre el tiempo, lo que hace imposible su previsión. Es un sistema dinámico, donde la totalidad es mayor que la suma de las partes y las soluciones no pueden ser predeterminadas. Se entendería por las denominadas propiedades emergentes.

En resumen, entendemos y proponemos que el cáncer es una «enfermedad ecomolecular», en la que hay colaboración de alteraciones genéticas en diversas células y clones celulares, y cuya suma es la que confiere las propiedades necesarias para que tenga un fenotipo clínico maligno de invasividad y de generar metástasis. Alteraciones que son dinámicas y cambian durante la evolución de la enfermedad. De ahí, la importancia de realizar estudios genéticos en diferentes áreas de la tumoración, durante la progresión tumoral, en las recidivas y metástasis. Pensamos que una única célula, un único clon celular, especialmente en tumores epiteliales, es imposible que pueda adquirir estas propiedades de forma individual. La colaboración con otras células tumorales así como con las del microambiente (linfocitos, células inflamatorias, fibroblastos,...), de forma directa o indirecta a través de factores solubles, citoquinas, exosomas..., abre nuevas vías de investigación para intentar avanzar fundamentalmente en los cánceres avanzados, donde las expectativas de supervivencia en la actualidad no son mucho mejores que las que había hace 50 años.

Y para finalizar, ¿cómo visionamos las estrategias terapéuticas, con todas estas premisas?

A corto plazo, con avances lentos que tiendan a cronificar y disminuir progresivamente la mortalidad del cáncer, por la mejora del diagnóstico precoz, la identificación de nuevas dianas terapéuticas e inhibidores selectivos y por los avances en la inmunoterapia e inmun checkpoints. **A medio plazo, entendemos que habrá una mejoría muy importante cuando** logremos identificar en cada tumor los nodos claves, independientemente de las alteraciones o mutaciones genéticas de genes. (HUBs, embudo,...), cuando logremos identificar los factores claves en la intercomunicación clonal y tengamos equipos multidisciplinares con los diversos especialistas médicos, biólogos moleculares, expertos en redes de topología y de BIOLOGÍA DE SISTEMAS, así como con la industria farmacéutica.

REFERENCIAS

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, *et al.* Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European respiratory society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):668–84.
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Surgical Pathology 10th Edition. 2012.
3. de Bruin EC, McGraham N, Salm M, Wedge DC, Yates L, Jamal-Hankani M, *et al.* Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science* (80-). 2014;346(6206):251–6.
4. Denisov E V, Litviakov N V, Zavyalova M V, Perelmuter VM, Vtorushin S V, Tsyganov MM, *et al.* Intratumoral morphological heterogeneity of breast cancer: neoadjuvant chemotherapy efficiency and multidrug resistance gene expression. *Sci Rep* [Internet]. 2014;4:4709. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3988480&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
5. Martelotto LG, Ng CK, Piscuoglio S, Weigelt B, Reis-Filho JS. Breast cancer intra-tumor heterogeneity. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014;16(3):210. Available from: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3658>.
6. Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, Rowan AJ, Salm MP. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. *Nat Genet.* 2014;46(3):225–33.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011. pp. 646–74.
8. Ding L, Wendl MC, McMichael JF, Raphael BJ. Expanding the computational toolbox for mining cancer genomes. *Nat Rev Genet* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;15(July):556–70. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrg3767><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25001846>.
9. Kolch W, Halasz M, Granovskaya M, Kholodenko BN. The dynamic control of signal transduction networks in cancer cells. *Nat Publ Gr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;15(9):515–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3983>.
10. Liu Y, Devescovi V, Chen S, Nardini C. Multilevel omic data integration in cancer cell lines: advanced annotation and emergent properties. *BMC Syst Biol.* 2013;7:14.
11. Alvarez MJ, Shen Y, Giorgi FM, Lachmann A, Ding BB, Ye BH, *et al.* Functional characterization of somatic mutations in cancer using network-based inference of protein activity. *Nat Genet* [Internet]. 2016;48(8):838–47. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng.3593><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322546>.
12. Saetzler K, Sonnenschein C, Soto AM. Systems biology beyond networks: Generating order from disorder through self-organization. *Semin Cancer Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;21(3):165–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.04.004>.

- 13.Santos SDM, Verveer PJ, Bastiaens PIH. Growth factor-induced MAPK network topology shapes Erk response determining PC-12 cell fate. 2007;9(3).
- 14.Hornberg JJ, Bruggeman FJ, Westerhoff H V., Lankelma J. Cancer: A Systems Biology disease. *BioSystems*. 2006;83(2-3 SPEC. ISS.):81–90.
- 15.Zhao B, Pritchard JR, Lauffenburger DA, Hemann MT. Addressing genetic tumor heterogeneity through computationally predictive combination therapy. *Cancer Discov*. 2014;4(2):166–74.
- 16.Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012;481(7381):306–13.
- 17.Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature medicine*. 2013. pp. 1423-37.
- 18.Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. *Trends Genet* [Internet]. Elsevier; 2009 Jun 13;25(1):30–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2008.10.012>.
- 19.Heppner G. Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 1984;44(6):2259–65.
- 20.Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, *et al*. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;158(5):1110–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.013>.
- 21.Werner HMJ, Mills GB, Ram PT. Cancer Systems Biology: a peek into the future of patient care? *Nat Rev Clin Oncol*. Nature Publishing Group; 2014;11(3):167–76.
- 22.Potts SJ, Krueger JS, Landis N, Eberhard D, Young D, Schmechel SC, *et al*. Evaluating tumor heterogeneity in immunohistochemistry-stained breast cancer tissue. *Lab Investig* [Internet]. 2012;92(9):1342–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2012.91>.
- 23.Epureanu BI, Dowell EH. On the optimality of the Ott-Grebogi-Yorke control scheme. *Phys D Nonlinear Phenom*. 1998;116(1-2):1–7.
- 24.Kovács ÁT. Impact of spatial distribution on the development of mutualism in microbes. *Front Microbiol*. 2014;5(NOV):1–5.
- 25.Escalante AE, Rebolleda-Gómez M, Benítez M, Travisano M. Ecological perspectives on synthetic biology: Insights from microbial population biology. *Front Microbiol*. 2015;6(FEB):1–10.
- 26.Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):323–34.
- 27.Vogelstein B, Kinzler KW. The Path to Cancer - Three Strikes and You're Out. *N Engl J Med* 2015;373(20):1895–8.
- 28.Cheung KJ, Ewald AJ, Massagué J, Obenauf AC, Talmadge JE, Fidler IJ, *et al*. A collective route to metastasis: Seeding by tumor cell clusters. *Science* [Internet]. 2016;352(6282):167–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124449>.
- 29.Tammela T, Sanchez-Rivera FJ, Cetinbas NM, Wu K, Joshi NS, Helenius K, *et al*. A Wnt-producing niche drives proliferative potential and progression in lung adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;545(7654):355–9. Available from: <http://www.nature.com/doi-finder/10.1038/nature22334>.
- 30.Elshamy WM, Sinha A, Said N. Aggressiveness niche: Can it be the foster ground for cancer metastasis precursors? *Stem Cells Int*. 2016;2016.

31. Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*. 2013;501(7467):328–37.
32. Easwaran H, Tsai H, Baylin SB. Cancer Epigenetics: Tumor Heterogeneity, Plasticity of Stem-like States, and Drug Resistance. *Mol Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;54(5):716–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.015>.
33. Qamra A, Xing M, Padmanabhan N, Kwok JJT, Zhang S, Chang X, *et al.* Epigenomic Promoter Alterations Amplify Gene Isoform and Immunogenic Diversity in Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Discov* [Internet]. 2017;(june):CD – 16–1022. Available from: <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2159-8290.CD-16-1022>.
34. Heppner GH, Miller BE. Therapeutic implications of tumor heterogeneity. *Semin Oncol* [Internet]. 1989;16(2):91–105. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=2652316&retmode=ref&cmd=prlinks\papers3://publication/uuid/9666CA38-4116-49C2-85A6-84D735D76F16>.
35. Tabassum DP, Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;15(8):473–83. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc3971>.
36. Weinberg RA. Coming full circle - From endless complexity to simplicity and back again. *Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;157(1):267–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.004>.
37. Fronza R, Tramonti M, Atchley WR, Nardini C. Joint analysis of transcriptional and post-transcriptional brain tumor data: searching for emergent properties of cellular systems. *BMC Bioinformatics* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;12(1):86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3078861&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Chari R, Coe BP, Vucic EA, Lockwood WW, Lam WL. An integrative multi-dimensional genetic and epigenetic strategy to identify aberrant genes and pathways in cancer. *BMC Syst Biol* [Internet]. 2010;4:67. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1752-0509/4/67> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2880289&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
39. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ, *et al.* The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med*. 2011;8(2):161–73.

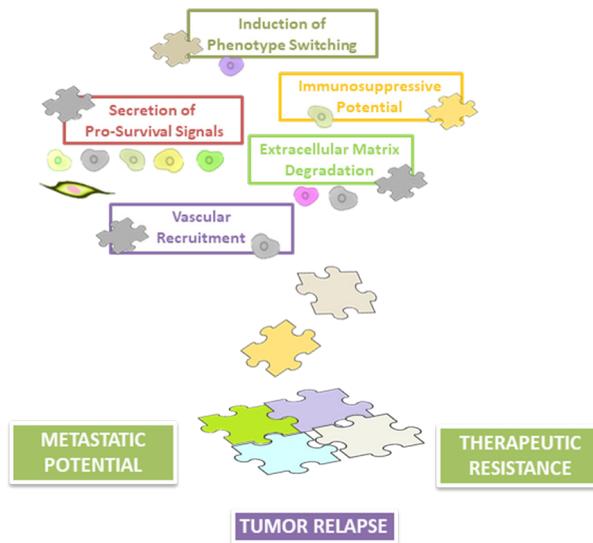


Figura 1.

Los tumores estarían constituidos por diversos clones celulares como las piezas de un puzzle. Cada clon podría conferir ventajas de crecimiento o supervivencia.

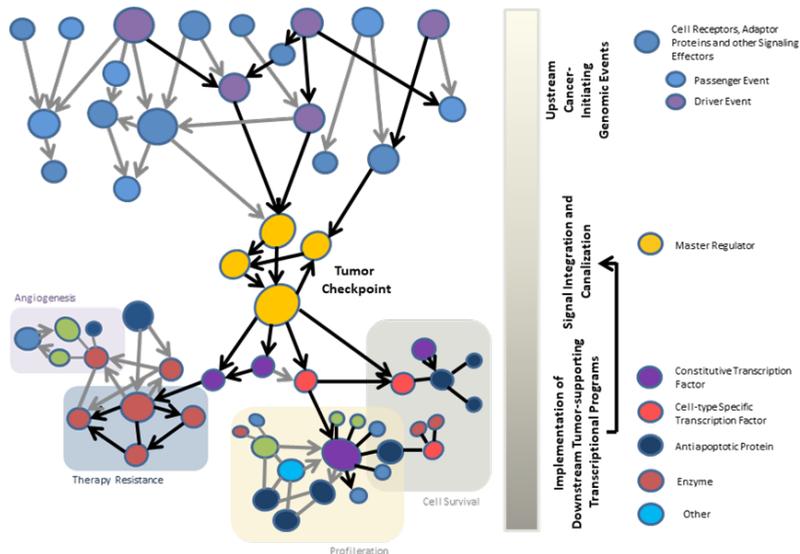


Figura 2.

En las células tumorales se activan múltiples vías bioquímicas. El estudio de aquellos factores centrales que canalizan la señal proliferativa o orquestan la actividad es básico para encontrar nuevas dianas terapéuticas.

INTERVENCIONES

Prof. Carreras Delgado

Vaya por delante mi felicitación al Profesor Ramón y Cajal por traer a la Academia el tema de la heterogeneidad tumoral que es de candente actualidad y con derivaciones a otras ramas de la Medicina. A pesar de la complejidad del tema lo ha expuesto con claridad y maestría y ha presentado varias aportaciones personales de enorme valor.

En la especialidad de Medicina Nuclear estamos trabajando en una de esas derivaciones. La tomografía de positrones (PET) es el paradigma de la imagen molecular y cada vez están apareciendo más aportaciones sobre la heterogeneidad tumoral en estas imágenes. Los radiotrazadores y biomarcadores de imagen PET nos permiten visualizar en imágenes de todo el cuerpo e in vivo características de los tumores como el metabolismo de glucosa, la proliferación celular y de membranas, la existencia de hipoxia, la densidad y afinidad de diversos receptores (de estrógenos, de progesterona, de somatostatina, de factores de crecimiento epidérmico y del endotelio vascular) y la presencia de antígenos de superficie. Además en muchos casos basándonos en estas imágenes podemos intentar terapias cambiando el isótopo marcador utilizado en la imagen, emisor de positrones, por otro emisor β o α , consiguiendo una irradiación de las células del tumor. Es lo que constituye la denominada «teragnosis» o terapia basada en las imágenes diagnósticas. En este mismo año están apareciendo interesantes trabajos en este campo, utilizando biomarcadores dirigidos contra el antígeno específico prostático de membrana (PSMA). Para las imágenes PET se marcan con ^{68}Ga y si se demuestra fijación en el tumor y metástasis en una segunda fase se administran marcados con ^{177}Lu . Se han descrito importantes remisiones en pacientes con cáncer de próstata diseminado y hormono resistente.

El análisis matemático de la heterogeneidad tumoral en estas imágenes parece tener un gran valor a la hora de conocer características del tumor, de establecer un pronóstico y de valorar la respuesta al tratamiento. Es un terreno de trabajo multidisciplinar en el que tienen cabida además de los médicos nucleares, oncólogos, patólogos, matemáticos, físicos, ingenieros, informáticos, etc.

Por estas razones me ha interesado mucho su presentación y creo que se abre un campo de colaboración entre la Anatomía Patológica, la

Oncología y la Medicina Nuclear en el que espero y deseo que tengamos la oportunidad de encontrarnos.

Prof. Seoane Prado

Mi especial felicitación por una conferencia que ha tocado aspectos fundamentales para la comprensión de la enfermedad tumoral en su más amplio sentido. Queda claro que el conocimiento de los factores moleculares que condicionan la diversidad tanto inter como intratumoral será un pieza clave de los avances que comienzan a llegar. ¿Conocemos ya las estructuras químicas de estos factores con detalle suficiente para manipular su funcionalidad?

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 18 DE OCTUBRE DE 2016

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

**EL SISTEMA INMUNITARIO EN EL TRATAMIENTO
DE LOS TUMORES**

IMMUNE SYSTEM IN CANCER TREATMENT

Por el Excmo. Sr. D. EMILIO GÓMEZ DE LA CONCHA

Académico de Número

**¿CONSTITUYEN LOS MÚSCULOS *TENSOR TYMPANI* Y
TENSOR VELI PALATINI UN MÚSCULO DIGÁSTRICO?
ANÁLISIS BASADO EN LA ANATOMÍA
DEL DESARROLLO**

***DO TENSOR TYMPANI AND TENSOR VELI
PALATINI MUSCLES CONSTITUTE A DIGASTRIC
MUSCLE ? ANALYSIS BASED ON THE
DEVELOPMENTAL ANATOMY***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ FRANCISCO RODRÍGUEZ VÁZQUEZ

Académico Correspondiente

EL SISTEMA INMUNITARIO EN EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES

IMMUNE SYSTEM IN CANCER TREATMENT

Por el Excmo. Sr. D. EMILIO GÓMEZ DE LA CONCHA

Académico de Número

Resumen

La transformación neoplásica se origina por la aparición de mutaciones en el ADN de una célula. Estas mutaciones dan lugar a neoantígenos que son reconocidos como extraños por el sistema inmunitario lo que provoca la eliminación de las células cancerosas. Algunas veces, sin embargo, las células tumorales logran eludir la respuesta inmunitaria y llegan a formar un tumor detectable clínicamente que ya avanza sin control. El progreso en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la respuesta inmunitaria anti-tumoral junto con los avances técnicos en secuenciación, bioinformática e ingeniería celular están permitiendo poder ayudar al sistema inmunitario, reforzando su ataque al tumor y logrando el control e incluso la curación de tumores.

Abstract

Cancer is caused by changes in the DNA that makes up our genes. These changes include mutations that give rise to neoantigens recognized by the immune system that destroy the cancer cells. Sometimes, however, tumor cells escape immune control and give rise to clinically detectable tumors. Progress in our understanding of the molecular and cellular bases of T-cell mediated antitumor immune response together with the development of sequencing techniques, bio-informatics and cellular engineering are making possible to help the immune system to control and even cure cancer.

A lo largo de todo el siglo pasado el tratamiento del cáncer se ha sustentado en tres pilares: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Pese a que se han producido avances importantes, la mortalidad sigue

siendo elevada y los tratamientos producen graves efectos secundarios y complicaciones.

Sin embargo, desde hace más de un siglo, se ha venido postulando que la respuesta inmunitaria debería ser útil para combatir los tumores. Se piensa incluso que la mayoría de las células que sufren una transformación neoplásica son eliminadas por una respuesta inmunitaria del organismo que las reconoce como extrañas, y que solo una minoría lograría evadir esa respuesta y desarrollarse hasta hacerse clínicamente visible. Es lo que se ha venido a llamar la edición de los tumores por la respuesta inmunitaria (1).

Durante buena parte del siglo veinte se ha tratado de potenciar esa respuesta inmunitaria para combatir el cáncer sin lograr resultados apreciables. Por fin a lo largo de los últimos años se han producido avances que parecen indicar que va a poderse activar esa respuesta y en el momento actual podemos decir que tenemos un cuarto pilar en la lucha contra el cáncer: la inmunoterapia.

La llegada al arsenal terapéutico, en los últimos cinco años, de medicamentos que actúan no sobre el tumor sino sobre el sistema inmunitario bloqueando señales que lo inhiben y permitiendo por tanto que este se active y ataque de forma muy eficaz al tumor ha demostrado la enorme potencialidad del sistema inmunitario en la lucha contra el cáncer. Los receptores que transmiten esas señales son lo que se viene llamando «inhibidores de la sinapsis inmunológica».

Es verdad que por ahora son una minoría los enfermos que responden a estos tratamientos pero ya se ha visto que tienen tres grandes ventajas:

- 1). Son tratamientos que atacan a muchos tipos de tumores.
- 2). Las respuestas que se obtienen son mantenidas en el tiempo, no desarrollándose resistencias frente a ellos.
- 3). Se pueden seguir administrando indefinidamente en la gran mayoría de los casos.

El cáncer se caracteriza por la acumulación de un número variable de alteraciones genéticas y por la pérdida de los mecanismos normales de regulación celular (2). Esto conduce a la expresión de neoantígenos y de antígenos de diferenciación y a la presentación de péptidos unidos a moléculas HLA clase I en la membrana de las células cancerosas que son reconocidos por linfocitos T presentes en el enfermo, a diferencia de los antígenos de las células sanas (3). Sin embargo no aparece una respuesta inmunitaria eficaz que elimine el tumor. Esto es debido a

que el tumor utiliza en su provecho los circuitos reguladores normales presentes en el sistema inmunitario y los activa de una forma patológica (4). Estos circuitos son una parte fundamental del sistema inmunitario que posibilitan la tolerancia a los antígenos propios y evitan en una respuesta inmunitaria que esta sea excesiva y pueda dañar al organismo.

Entre estos mecanismos supresores activados por los tumores se encuentran las moléculas PD-1 y CTLA-4 en la superficie de los linfocitos. El bloqueo de estos receptores mediante anticuerpos monoclonales ha dado lugar a los primeros tratamientos inmunoterápicos aprobados recientemente.

Pese a que desde los años 60 del pasado siglo se sabe que es la respuesta celular la que juega un papel más importante en la destrucción de los cánceres experimentales (5), el escaso conocimiento de sus mecanismos reguladores hasta hace muy pocos años ha impedido su aprovechamiento para el tratamiento del cáncer. De hecho todos los intentos de vacunación fracasaron, salvo en los tumores causados por infecciones virales, y los tratamientos con interleucina-2 y con linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) tuvieron éxito muy limitado.

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

El desarrollo de las técnicas para la obtención de anticuerpos monoclonales por Milstein y Kohler en 1975 hizo que fueran las primeras herramientas del sistema inmunitario que se empezaran a estudiar para el tratamiento del cáncer. A ello se unieron pronto los progresos en la secuenciación genética que permitieron el estudio de las bases moleculares del cáncer y de las mutaciones específicas que aparecen en los diferentes enfermos.

El primer monoclonal aprobado fue el rituximab para el tratamiento de los linfomas B en 1997 (5). En los años siguientes (primera década de este siglo) otros muchos empezaron a ser utilizados y constituyeron una buena parte de los nuevos tratamientos aprobados por las agencias reguladoras en esos años. Estos tratamientos requieren el estudio de marcadores en los enfermos para seleccionar a aquellos que expresen el marcador adecuado contra el que va dirigido el monoclonal, de ahí que reciban el nombre de tratamientos dirigidos contra dianas moleculares.

Los anticuerpos monoclonales son específicos para antígenos presentes en la superficie de las células tumorales y pueden actuar por diversos mecanismos. Unos bloqueando receptores de crecimiento de las células tumorales, otros por mecanismos de la respuesta inmunitaria, tras unirse a la célula tumoral, facilitando a través de su porción Fc la unión a células citotóxicas (células T o NK) que atacan a la célula tumoral por mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) o través de la activación del sistema del complemento (citotoxicidad dependiente de complemento o fagocitosis). También se emplean anticuerpos biespecíficos (blinatumomab) que se unen a un antígeno en la superficie de la célula tumoral (ej.: CD19) y al CD3 del linfocito T y anticuerpos monoclonales conjugados a toxinas o a sustancias radioactivas para llevar estas hasta la célula tumoral (6). Finalmente se utilizan también monoclonales antiangiogénicos, es decir que inhiben la producción de nuevos vasos sanguíneos que el tumor requiere para seguir creciendo.

Todos estos tratamientos han sido llamados «tratamientos dirigidos contra dianas moleculares» por su especificidad para el antígeno tumoral en contraposición a la quimioterapia que no distingue entre célula tumoral y célula sana, y han supuesto un avance importante en el tratamiento de aquellos tumores que expresan los antígenos tumorales contra los que van dirigidos. Entre otras, tienen la ventaja de ser mucho menos tóxicos que la quimioterapia. El principal problema viene de que, con el tiempo, el tumor acaba por hacerse resistente al tratamiento por lo que la supervivencia del enfermo solo se consigue durante un periodo limitado de tiempo. Esta pérdida de respuesta viene motivada por la evolución del tumor y la aparición de nuevas mutaciones que hacen que la interacción del monoclonal con el antígeno ya no sea buena, o en el caso de bloqueo de factores de crecimiento, que el tumor desarrolle vías de crecimiento alternativas.

Finalmente en 2011 la FDA aprobó el primer anticuerpo monoclonal específico para receptores que regulan la respuesta de los linfocitos T («immune checkpoint proteins») para el tratamiento del melanoma. Se trata del ipilimumab que inhibe, bloquea, el receptor CTLA-4. Este nuevo tipo de tratamiento tiene la particularidad de que el anticuerpo no va dirigido contra antígenos tumorales, sino que es específico para receptores que se encuentran en la membrana de células del sistema inmunitario, activando la respuesta celular que es la que es realmente eficaz contra el cáncer. Este tratamiento es el primero que ha recibido el nombre de «inmunoterapia».

Si bien el porcentaje de enfermos que responden a estos primeros anticuerpos comercializados es pequeño, la diferencia fundamental con las drogas antitumorales que les han precedido (quimioterapia y tratamientos dirigidos) es que la respuesta es más duradera y una parte significativa de los respondedores siguen bien a los tres años, existiendo supervivencias ya de más de diez años en enfermos que se acogieron a los primeros ensayos clínicos.

BLOQUEO DE MOLÉCULAS INHIBIDORAS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

Aunque ya desde hace muchos años se venía intentando estimular la respuesta inmunitaria, para el tratamiento del cáncer, por diversos métodos (vacunas, citocinas etc.) y que desde hace casi 20 años se venían utilizando los anticuerpos monoclonales como tratamientos dirigidos, estos nuevos tratamientos presentan dos importantes novedades: por un lado los anticuerpos no van dirigidos contra el tumor, sino contra moléculas responsables de la regulación de los linfocitos T («immune checkpoints»), y por otro no se pretende estimular directamente la respuesta inmunitaria sino eliminar bloqueos que impiden esa respuesta (7).

Fue James P. Allison hacia 1995 quien observó que para la activación de los linfocitos T no bastaba con que sus receptores (TCR) reconocieran el antígeno presentado por moléculas HLA, sino que se necesitaba una segunda señal coestimuladora sobre sus receptores CD28. Esta señal es transmitida por la molécula B7 (CD80, CD86) presente no en las células tumorales sino solo en las células presentadoras de antígeno (fundamentalmente células dendríticas). Como mecanismo para regular la activación fisiológica de los linfocitos T, llega un momento que estos, una vez activados, comienzan a expresar en su superficie la molécula CTLA-4 que se une a B7 con mayor afinidad que CD28 y lo desplaza para prevenir una activación excesiva. Pero en algunas infecciones crónicas y en muchos tumores, la larga duración de la estimulación promueve una expresión de CTLA-4 exagerada que paraliza la respuesta inmunitaria y la hace inoperante. Esto indujo a J.P. Allison a proponer el bloqueo de CTLA-4 con anticuerpos monoclonales para liberar la respuesta y a demostrar su utilidad en ensayos preclínicos lo que despertó un enorme interés de diversas empresas farmacéuticas, lográndose, tras muchos ensayos clínicos, la aprobación por la FDA del primer monoclonal anti-CTLA-4

en 2011 para el melanoma (7). Posteriormente se ha venido obteniendo aprobación para el tratamiento de otros tipos de tumor comprobándose que pueden ser útiles en muchos cánceres. Sin embargo el porcentaje de pacientes que responde al tratamiento es pequeño (el 20% en los mejores casos), pero con la enorme ventaja de que muchas de estas respuestas perduran en el tiempo. El efecto secundario más importante es la aparición de fenómenos autoinmunes, pero estos suelen ser bien controlados.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA RECEPTORES REGULADORES

Desde entonces otros estudios han revelado la existencia en los linfocitos T de otros muchos receptores necesarios en la respuesta inmunitaria normal para regularla y que son utilizados por las células tumorales para eludir al sistema inmunitario (8). Además de una docena de estos receptores bloqueantes de la respuesta, también se han descrito otros tantos agonistas que, activados por monoclonales, estimulan la proliferación y las funciones efectoras de los linfocitos T CD8 citotóxicos potenciando la respuesta inmunitaria antitumoral. Entre los bloqueantes podemos destacar LAG-3, TIM-3, VISTA, BTLA y TIGIT y entre los estimuladores ICOS, OX40 y 4-1BB, habiéndose ya realizado en todos ellos estudios preclínicos y en muchos casos ensayos clínicos con resultados muy prometedores (7-11). Hay que resaltar que estos receptores pueden aparecer en diversas subpoblaciones de linfocitos T y también en otras células del sistema inmunitario. En particular muchos aparecen en linfocitos T reguladores (que se encargan de suprimir la respuesta). En ellos tienen el efecto contrario al reseñado que tienen en los linfocitos T citotóxicos. Así, por ejemplo, CTLA-4 o LAG-3 aparecen también en linfocitos T reguladores, pero en estos cuando entran en contacto con su ligando, en lugar de bloquear la respuesta de la célula, la activan.

Todos estos receptores que regulan la respuesta inmunitaria no se expresan simultáneamente en la superficie del linfocito T y otras células del sistema inmunitario, sino que aparecen o desaparecen dependiendo del estado de activación de las células. En general se puede decir que al activarse la célula van apareciendo los receptores activadores y cuando ya la respuesta ha cumplido su objetivo, o llega un momento en que puede dañar al organismo, comienzan a aparecer los receptores encargados de suprimir esa activación y comienzan a desaparecer los primeros. Sin

embargo los tumores que logran crecer, lo hacen distorsionando estos mecanismos y consiguiendo que haya un predominio constante de estímulos inhibidores de la respuesta (11).

El bajo número de respuestas clínicas al tratamiento con anti-CTLA-4 se ha achacado precisamente a que esas vías de regulación serían independientes unas de las otras y el tumor en muchos casos sería capaz de activar más de una de ellas por lo que no bastaría con bloquear una sola vía.

Por eso, para muchos de estos nuevos receptores, se están ensayando anticuerpos monoclonales de cara al tratamiento de tumores. Sin embargo a día de hoy solo han llegado a ser aprobados por las agencias reguladores varios monoclonales anti-PD1 y anti-PDL1 para inhibir la acción de PD-L1 que bloquea al linfocito T al interaccionar con la molécula PD-1 de su superficie. Este fue el segundo receptor bloqueante descrito (en el año 2000) y por tanto el segundo en el que se comenzaron los ensayos clínicos.

En contraste con CTLA-4, que actúa inhibiendo la activación de los linfocitos T, PD-1 actúa fundamentalmente bloqueando la acción efectora del linfocito T y por tanto inhibiendo la lisis de la célula tumoral. Su expresión se induce en los linfocitos T cuando estos son activados y también se expresa en células NK y en células T reguladoras por lo que el tratamiento con monoclonales anti-PD1 puede no solo evitar el bloqueo del linfocito T citotóxico y de las células NK sino también evitar la acción supresora de los linfocitos T reguladores sobre la respuesta inmunitaria (12).

PD-L1 se encuentra en la superficie celular de numerosos tumores y su determinación ha sido sugerida para tratar de predecir la respuesta en el enfermo a monoclonales anti-PD1 y anti-PDL1. Y aunque es cierto que estadísticamente la respuesta es mejor en tumores PD-L1 positivos, también se observa respuesta en tumores cuya biopsia ha resultado PD-L1 negativa. Esto se debe a que en muchos tumores su expresión se induce cuando se produce una respuesta inmunitaria activa, y por tanto cuando ya se ha iniciado el tratamiento con el monoclonal. Y esto puede ocurrir muy probablemente también con otras moléculas inhibitoras y sus ligandos en el seno de muchos tumores.

Como solo una minoría de enfermos responden a estos tratamientos, se ha tratado de encontrar algún marcador que indique qué enfermos van a responder, pero sin grandes resultados. Ya vemos que la expresión de PD-L1 augura una mejor respuesta pero no excluye a los negativos.

También se ha visto que responden mejor los tumores con gran infiltración intratumoral de linfocitos T que indicaría un reconocimiento del tumor por estas células y la capacidad para montar una respuesta. Finalmente, también responden mejor aquellos tumores que tienen un gran número de mutaciones lo que indica que expresarán más neoantígenos sobre los que podrá actuar la respuesta inmunitaria.

Dado que CTLA-4 y PD-1 regulan distintas vías inhibitoras y que sus mecanismos de acción no se solapan, se sugirió que su administración conjunta podría beneficiar a un mayor número de pacientes que cada uno por separado. Diversos ensayos clínicos han confirmado que esto es así lográndose respuestas en el 50% de los enfermos con melanoma, con un aumento tolerable de los efectos secundarios.

En los enfermos que responden a anti-CTLA-4 se observa un gran incremento en la infiltración del tumor por linfocitos T lo que confirma la activación de la respuesta inmunitaria celular. Se ha visto también que estos linfocitos T expresan ICOS («inducible T cell costimulator», CD278) una molécula presente en la membrana que se ha visto en modelos animales que si es estimulada por un monoclonal potencia considerablemente el tratamiento con anti-CTLA-4 por lo que se han iniciado ensayos clínicos en humanos con esta combinación (7).

Aunque el porcentaje de enfermos que responden a la inmunoterapia es todavía pequeño y algunos tipos de tumor prácticamente no responden, el hecho de que en los que responden la respuesta perdure en el tiempo existiendo ya enfermos con supervivencias que rondan los diez años, hace que se considere a estos nuevos tratamientos como los más prometedores en el cáncer.

Se piensa que los casos que no responden se deben a dos posibles causas. En muchos casos el bloqueo de la respuesta inmunitaria que consigue el tumor se debe a la activación de más de uno de estos tipos de receptores inhibitoros. Así se ha observado como linfocitos efectores infiltrantes de tumores coexpresan una amplia variedad de combinaciones de receptores inhibitoros, como por ejemplo PD-1 junto con LAG-3 o TIM-3 (13). En este caso el bloqueo del primero con monoclonales no sería suficiente para activar la respuesta. Habrá pues que esperar a conocer todas estas vías reguladoras de los linfocitos T para, mediante tratamientos combinados de monoclonales con diferentes especificidades, poder conseguir que los linfocitos T ataquen a las células tumorales.

También el conocimiento de los receptores que actúan como agonistas, activando la respuesta, y su estimulación con monoclonales, que ya

en muchos casos están siendo objeto de ensayos clínicos, podrá contribuir a la eliminación del tumor.

Finalmente habrá casos, aquellos tumores en cuyas biopsias no se observa infiltración linfocitaria, en que el tumor no tenga poder antigénico para iniciar una respuesta inmunitaria. En este caso será necesario primero un tratamiento que pueda poner en marcha esa respuesta para que luego su modulación, actuando con anticuerpos monoclonales sobre los receptores, pueda hacer que perdure y elimine o mantenga a raya a la enfermedad. Estos otros tratamientos que contribuyan al éxito de la inmunoterapia pueden ser de dos tipos principales: vacunas e infusiones de linfocitos T con especificidad para el tumor. Ambos proveen al organismo con linfocitos T activados capaces de producir la lisis de las células tumorales y sin embargo, pese a que se han venido ensayando desde hace bastantes años, los resultados han sido escasos. Sin embargo en la actualidad se han producido avances que pueden hacerlos muy útiles. Por un lado su asociación a los tratamientos con anticuerpos monoclonales contra receptores puede hacer que se desbloquee la respuesta proporcionada por estos métodos, y por otro las nuevas técnicas de secuenciación, bioinformática e ingeniería genética, que mediante algoritmos y el manejo y análisis de enormes cantidades de datos facilitan el conocimiento de cuales son los neoantígenos frente a los que se puede conseguir una mejor respuesta.

VACUNAS

Se puede decir que el cáncer es una enfermedad genética caracterizada por la presencia de un gran número de mutaciones en el genoma de sus células. Centenares en muchos casos. Estas mutaciones, responsables de la transformación neoplásica y por tanto del desarrollo del tumor, pueden ser también las que faciliten su tratamiento por medio del sistema inmunitario.

Muchas de estas mutaciones producen modificaciones en la secuencia de aminoácidos de las proteínas de las células de las que se derivan péptidos que, presentados por moléculas HLA en la superficie de células tumorales, pueden ser reconocidos por los linfocitos T y desencadenar una respuesta inmunitaria. Sin embargo cuando en modelos experimentales se ha estudiado el número de antígenos inmunogénicos y se ha comparado con el número de mutaciones presentes en el exoma se

comprueba que la proporción es pequeña. Esto sin duda es debido a la suma de muchos factores: no todas las mutaciones dan lugar a una modificación en la secuencia de una proteína. De las que sí dan lugar, solo una parte se pueden unir a moléculas HLA y ser presentados a los linfocitos T y no todos los que pueden ser presentados encuentran células T capaces de reconocerlos. Pese a todo sigue sorprendiendo el que el número sea tan bajo y se piensa que debe de existir una selección negativa de los neoantígenos durante el crecimiento del tumor (1). Esto probablemente sea necesario en sus primeros estadios cuando el tumor aún no ha sido capaz de bloquear totalmente la respuesta inmunitaria y para facilitar su desarrollo (14).

Aún así en la mayoría de los tumores el número de neoantígenos frente a los que aparece una respuesta es significativo y debería ser suficiente para lograr el rechazo del tumor por parte del sistema inmunitario (15).

Otro aspecto importante es la diferenciación entre neoantígenos clonales y subclonales. Los primeros son los que están presentes desde el origen del tumor y por tanto en todas las células del mismo, mientras los segundos aparecen solo en una porción de sus células como consecuencia de mutaciones aparecidas durante el crecimiento del tumor. Si la respuesta inmunitaria quiere atacar a todas las células tumorales, debe de ir dirigida al menos contra alguno de los neoantígenos clonales.

Desde hace muchos años se tiene la evidencia de la existencia de linfocitos que reconocen a antígenos tumorales en los enfermos con cáncer y se han descrito casos aislados en los que la respuesta inmunitaria ha hecho regresar un tumor. Esto ha propiciado numerosos intentos de vacunar a estos enfermos con células o antígenos obtenidos de células tumorales pero los resultados han sido muy pobres.

De hecho el organismo, en la mayoría de los casos, ya ha desarrollado esa respuesta inmunitaria anti-tumoral. El problema en esos tumores radica en que esa respuesta está inhibida o bloqueada. De ahí el éxito de los tratamientos con anticuerpos monoclonales contra receptores en los linfocitos T que posibilitan ese bloqueo y en la necesidad de combinarlo con monoclonales que actúen sobre otros receptores reguladores que están aún en estudio.

Sin embargo sí hay tumores en los que no se observa la presencia de linfocitos T con especificidad para sus antígenos. Son en general tumores con un número bajo de mutaciones y en los que no se aprecian linfocitos T infiltrando el tumor. En ellos sí podría ser necesaria la vacunación para estimular la respuesta antitumoral.

Esto ha hecho que en el momento actual se vuelva a prestar atención a la vacunación aprovechando los grandes avances de los últimos años en secuenciación, bioinformática y síntesis genómica. Se interpreta que hasta ahora no se obtenían buenos resultados debido a que en muchas ocasiones las vacunas no seleccionaban los antígenos tumorales adecuados y a que cuando lo hacían, conseguir una buena respuesta de linfocitos T citotóxicos contra el tumor no era suficiente para que el tumor fuera atacado. De hecho, muchos enfermos, sin necesidad de vacunación con antígenos tumorales tienen espontáneamente una buena respuesta inmunitaria antitumoral, con infiltración del tumor por linfocitos T sin que el tumor se vea dañado. Ahora al comprenderse que la respuesta anti-tumoral se ve bloqueada por la activación de receptores en el linfocito T que suprimen su respuesta, y dado que disponemos de anticuerpos monoclonales anti-receptores que pueden revertir este bloqueo, se piensa que en casos en los que no se observa una buena respuesta anti-tumoral espontánea, la vacunación, siempre que vaya acompañada del tratamiento con monoclonal antireceptores (CTLA-4, PD-1, PD-L1 etc...), puede obtener el efecto anti-tumoral deseado.

Para la mejora de las vacunas, los progresos en la secuenciación de los ácidos nucleicos ha sido fundamental. El abaratamiento de esta técnica (hoy se puede secuenciar todo un genoma por mil euros) permite secuenciar el exoma de una célula tumoral y una normal y comparándolos detectar que mutaciones existen. El potente desarrollo de la bioinformática también permite mediante algoritmos predecir con bastante exactitud cuáles de esas mutaciones producen neo-antígenos que puedan unirse a y ser presentados por las moléculas HLA del enfermo, la posibilidad de que sean reconocidos por los receptores para el antígeno (TCR) de los linfocitos T y su grado de expresión. Así se pueden seleccionar un grupo de neoantígenos con los que confeccionar una vacuna. Estos neoantígenos son los antígenos frente a los que se va a conseguir una respuesta inmunitaria más potente y más selectiva que no dañe a los tejidos sanos en contraposición con el resto de antígenos tumorales (antígenos de diferenciación o antígenos derivados de proteínas expresadas fundamentalmente en tumores pero que pueden existir en células sanas de algún tejido) que son menos específicos del tumor y que provocan una menor respuesta o que pueden dañar a los tejidos normales (15).

Se debe inmunizar con más de un neoantígeno (idealmente entre cinco y diez) para que la respuesta sea más potente y para que el tumor

no pueda escapar mediante mutación y/o selección de una subpoblación celular.

Vacunas con estos neoantígenos tienen importantes ventajas frente a las vacunas con células o extractos de células tumorales de hace unos años, en las que los antígenos tumorales se encontraban muy diluidos y entremezclados con una enorme cantidad de péptidos procedentes de proteínas normales. Los neoantígenos purificados son bien reconocidos por el sistema inmunitario pues este no ha podido hacerse tolerante frente a ellos durante el desarrollo fetal. Los neoantígenos ideales serían los que derivaran de oncogenes que fueran compartidos por un amplio número de enfermos. Desgraciadamente en casi todos los casos estos neoantígenos son específicos para cada enfermo y por tanto la vacuna debe ser personalizada, lo que complica y encarece el procedimiento.

Otro aspecto importante es la forma de administración que puede ser simplemente péptidos sintéticos combinados con adjuvante, vacunas de mRNA sintético o estrategias usando células dendríticas obtenidas a partir de monocitos de sangre periférica del paciente a las que se administra antígeno *in vitro*. Estas células son un componente esencial de toda respuesta inmunitaria, pues son las encargadas de capturar, procesar y presentar los antígenos a las células T para activarlas.

Los avances que permiten una mejor identificación y selección de los neoantígenos junto con las nuevas formas de administración, en un ambiente en el que la inmunosupresión previa ha sido revertida por un tratamiento con monoclonales contra la sinapsis inmunitaria, pueden hacer de las vacunas un procedimiento muy útil que haga responder a aquellos casos resistentes a la administración exclusiva de monoclonales.

Se piensa también que una vez que se logra mediante procedimientos terapéuticos revertir el estado de bloqueo de la respuesta, ésta una vez activada puede proseguir propagándose a otros antígenos para los que existan linfocitos T en el enfermo aunque estos no hayan sido objeto de la inmunización con la vacuna.

INFUSIÓN DE LINFOCITOS T

Hacia 1990, Steven A. Rosenberg y cols., observando que los enfermos con melanoma poseían linfocitos T con especificidad para antígenos tumorales pero no desarrollaban una respuesta inmunitaria que atacara el tumor, pensaron en seleccionar las poblaciones de linfocitos T an-

titumorales (**L**infocitos que **I**nfiltran el **T**umor y que denominan **TIL**), separarlos de las células tumorales, estimularlos y expandirlos in vitro y transfundirlos de nuevo al enfermo. Desde entonces han venido perfeccionando la técnica, fundamentalmente haciendo sitio a los linfocitos en el receptor con ciclofosfamida y fludarabina antes de infundir de nuevo los linfocitos. Así se han obtenido buenos resultados con tumores metastásicos, pero casi exclusivamente en melanoma.

En síntesis, la técnica consiste en reseca el tumor y digerirlo para obtener una suspensión de células que se divide en múltiples muestras que se cultivan con interleucina-2. Al cabo de 2-3 semanas, ya solo se encuentran linfocitos en los cultivos que se ensayan para seleccionar los que tienen respuesta frente a las células del tumor. Tras cultivar otras tres semanas esos linfocitos con diversos estímulos, ya se consigue una cantidad suficiente que es infundida de nuevo al enfermo, después de eliminar sus linfocitos para que los activados in vitro se expandan mejor en el organismo y permanezcan durante más tiempo. Realizando el tratamiento una sola vez, consiguen un elevado porcentaje de respuestas en melanoma metastásico con supervivencias prolongadas (16).

En los últimos años los avances tecnológicos han venido a revolucionar estos tratamientos con linfocitos autólogos seleccionados y estimulados para responder frente a antígenos tumorales y expandidos in vitro. Las modernas técnicas de secuenciación permiten comparar exomas completos de células tumorales y sanas para identificar todas las mutaciones específicas del tumor. Estas mutaciones (mutación flanqueada por 10-12 aminoácidos) se utilizan para sintetizar polipéptidos o minigenes que se introducen en células dendríticas para que sean procesadas y presentadas en el contexto de antígenos HLA. Estas son cocultivadas con linfocitos T del enfermo (TIL o de sangre periférica). Por citometría de flujo se seleccionan las células T que responden a los neoantígenos (por expresar marcadores de activación como 4-1BB o OX40) que se infunden al enfermo portador del tumor. Esta respuesta de los linfocitos T del paciente a los antígenos tumorales es una prueba más de su presencia (15).

CÉLULAS CAR

Los avances técnicos en transferencia de genes han posibilitado uno de los avances más importantes de la nueva inmunoterapia del cáncer a

partir de linfocitos T que pueden obtenerse fácilmente de sangre periférica. Estos se pueden dirigir contra las células tumorales dotándoles de receptores específicos que son introducidos por medio de vectores virales (en general lentivirus o retrovirus) o no virales. Los receptores, llamados CAR, iniciales anglosajonas de **R**eceptores **Q**uiméricos para el **A**ntígeno, se construyen por ingeniería genética uniendo las regiones variables de las cadenas ligeras y pesadas de un anticuerpo monoclonal con especificidad para un antígeno tumoral (que constituyen la región extracelular del receptor) a la cadena zeta de la molécula CD3 que transmite la señal al interior de la célula (fueron los CAR de primera generación). Entre ambas regiones se incluyen uno (segunda generación) o varios (tercera generación) dominios coestimuladores (CD28, CD8, 4-1BB etc...) para una mejor activación de la célula T. A esta ventaja de no necesitar ya otra señal coestimuladora se añade otra muy importante, que es la de que el reconocimiento del antígeno tumoral no necesita presentación por moléculas HLA en la superficie de la célula tumoral, con lo cual se obvia uno de los mecanismos que tienen las células tumorales para evadirse de los linfocitos T, dejar de expresar moléculas HLA. Actualmente se utilizan ya CARs de cuarta generación en los que se añade información genética para que al ser estimulados por el antígeno produzcan IL-12 que amplifica la respuesta y la propaga a otros antígenos tumorales. Están siendo objeto de numerosos ensayos clínicos ya muy avanzados, por lo que es previsible una pronta comercialización.

Los primeros tratamientos con éxito con estas células tuvieron lugar en 2006 con receptores específicos para el antígeno de diferenciación MART-1 en enfermos con melanoma metastásico. Se trata siempre de buscar antígenos que compartan las células tumorales de muchos enfermos para así estandarizar y abaratar la técnica. Antígenos presentes en células sanas no esenciales constituyen buenos candidatos. Los ensayos más avanzados están dirigidos contra CD19 que está expresado en el 90% de las neoplasias de células B así como también en linfocitos B normales. En ellos se están obteniendo resultados muy buenos en diversos tipos de linfomas y leucemias que como daño colateral provocan la desaparición de los linfocitos B del enfermo, por lo que este debe ser tratado con la administración periódica de infusiones de inmunoglobulinas (16). En la actualidad se están haciendo ensayos clínicos con muchos otros antígenos (por ejemplo CD30 presente en la célula de Hodgkin, tiroglobulina para cánceres tiroideos, GD2 para neuroblastomas.....). Se están buscando más antígenos compartidos por diferentes tumores ya que la produc-

ción de CAR contra neoantígenos personalizados no parece viable por el tiempo y los costes que ello conllevaría (16).

Al principio estos tratamientos presentaron graves efectos secundarios provocados en algún caso por reacciones cruzadas con antígenos propios y en la mayoría por la excesiva liberación de citocinas, la llamada tormenta de citocinas. Estos problemas en la actualidad están siendo solventados por una mejor selección de la especificidad de los receptores y controlando bien las dosis de células CAR administradas.

De forma similar, por ingeniería genética, también se introducen «in vitro» en linfocitos T de los enfermos genes de receptores para antígeno (TCR) que han de ser autólogos o HLA compatibles, pues estos receptores reconocen antígenos en el contexto de moléculas HLA. Se consigue así administrar al enfermo grandes cantidades de linfocitos T citotóxicos activados con especificidad para antígenos de tumor. Para que se exprese mayor cantidad del TCR deseado se han ideado vectores que introducen unas secuencias de ARN que inhiben la expresión del TCR endógeno. De esta manera se pretende también poder utilizar células alogénicas, que al expresar como único receptor para el antígeno el específico para el antígeno tumoral no producen enfermedad de injerto contra huésped (17).

En los tratamientos con infusiones de linfocitos manipulados «in vitro», se obtienen mejores resultados si los linfocitos seleccionados están en estadios precoces de diferenciación y si el enfermo al que se infunden es tratado previamente con radioterapia y/o quimioterapia para eliminar sus propios linfocitos.

«CANCER MOONSHOT 2020»

Una prueba más de las esperanzas depositadas en los nuevos tratamientos de inmunoterapia del cáncer fue el anuncio que hizo el Presidente Obama en enero de este año 2016 en el discurso anual del Estado de la Unión en Estados Unidos. Se trata de la formación de una coalición para el progreso en el tratamiento del cáncer. La coalición ha sido denominada «National Immunotherapy Coalition» y estará encabezada por el vice-presidente Joe Biden que recientemente vio a un hijo suyo morir de cáncer. Estará formada por compañías farmacéuticas, biotecnológicas, centros académicos, compañías de seguros médicos y asociaciones de oncólogos. Y entre sus objetivos está promover la cooperación entre sus

componentes, compartir información y facilitar financiación. Pretende que la coalición realice ensayos clínicos sobre una veintena de tipos de cáncer con la participación de 20.000 enfermos entre enero de 2016 y diciembre de 2020.

El gobierno americano piensa que con los últimos avances en inmunoterapia se está ante una gran oportunidad para avanzar en el tratamiento del cáncer, pero que dado que la solución pasa por combinar diversos tratamientos es fundamental fomentar que las diversas empresas compartan información y realicen ensayos conjuntos.

CONCLUSIÓN

Está ampliamente demostrado que el sistema inmunitario reconoce y monta una respuesta frente a neoantígenos presentes en las células neoplásicas. Sin embargo, muchos tumores progresan logrando inhibir esa respuesta. Los avances en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la respuesta inmunitaria están permitiendo en el momento actual la obtención de anticuerpos monoclonales que, actuando sobre receptores de las células del sistema inmunitario, impiden su inhibición por el tumor y activan la respuesta que logra así controlar, y en ocasiones hacer desaparecer, al tumor.

Queda la posibilidad de tumores que, por tener pocas mutaciones en su ADN o por otras causas, no hayan estimulado suficientemente al sistema inmunitario. En ellos será necesario promover la aparición de linfocitos T con especificidad para los antígenos tumorales. Esto se puede hacer de dos formas fundamentales: mediante vacunación o infundiendo células que han sido previamente obtenidas del enfermo y son dotadas «in vitro» de receptores para los antígenos tumorales, los llamados linfocitos T con receptores quiméricos para antígeno (CARs). Esto podrá ser combinado con el tratamiento con anticuerpos que actúan sobre los receptores de los linfocitos T que regulan su respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Schreiber R.D., *et al.* Cancer Immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331: 1565-70.
- 2.- Chen, D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-8.

- 3.- Boon, T. *et al.* Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu. Rev. Immunol.* 1994; 12: 337-65.
- 4.- Munn, D. H. y Bronte V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. *Current Opinion in Immunol.* 2016; 39: 1-6.
- 5.- DeVita V. T., Rosenberg S. A. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med* 2012; 366: 2207-14.
- 6.- Weiner L. M. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. *Lancet* 2009; 373: 1033-40.
- 7.- Sharma P., Allison J. P. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61.
- 8.- Ai M., Curran M. A. Immune checkpoint combinations from mouse to man. *Cancer Immunol. Immunother.* 2015; 64: 885-92.
- 9.- Melero I. *et al.* Monoclonal antibodies against the 4-1BB T-cell activation molecule eradicate established tumors. *Nat Med* 1997; 3: 682-85.
- 10.- Sharma P., Allison J. P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: towards combination strategies with curative potential. *Cell* 2015; 161: 205-14.
- 11.- Chen L., Flies D. B. Molecular mechanism of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nature Rev. Immunol.* 2013; 13: 227-42.
- 12.- Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Rev. Cancer* 2012; 12, 252-66.
- 13.- Nirschi C. J., Drake C. G. Molecular pathways: Co-expression of immune checkpoints molecules: signaling pathways and implications for cancer therapy. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19, 4917-24.
- 14.- Monteiro J. Cancer immunotherapy scores again. *Cell* 2015; 160:1-2.
- 15.- Schumacher T. N., Schreiber R. D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348: 69-74.
- 16.- Rosenberg S. A., Restifo N. P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer *Science* 2015; 348: 62-8.
- 17.- Ikeda H, Shiku H. Adoptive immunotherapy of cancer utilizing genetically engineered lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother* (2015); 64: 903-9.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

Un magnífica revisión del antes y el después de las extraordinarias posibilidades de la inmunoterapia en Oncología. De las posibles interacciones del sistema inmunitario con la célula tumoral ha dejado, entre la destrucción y la proliferación, una tercera: el «equilibrio». ¿Puede aclararnos los posibles variantes y evoluciones de esta situación que cabe imaginar como transitoria?

Prof.^a Villegas Martínez

En primer lugar me gustaría felicitar al Prof. Gómez de la Concha, por su magnífica conferencia. En segundo lugar por el tema elegido, tan actual y básico para la estrategia terapéutica de los enfermos hematológicos.

Los grandes avances en el campo de la inmunoterapia ha hecho posible la introducción de nuevos anticuerpos monoclonales (AcMc), para el tratamiento de las neoformaciones hematológicas producidas por proliferaciones B (LLC y linfomas no Hodgkin), leucemias mieloides agudas o mieloma, entre otros.

Pero por otra parte hoy contamos con receptores antigénicos quiméricos (CAR, según su nombre anglosajón). Son Linfocitos T activados, que reconocen antígenos en las superficies de las células tumorales y las destruyen. Tanto en el Congreso Nacional de Hematología que se celebrará próximamente en Santiago de Compostela, como en el Congreso Americano de Hematología (ASH) que tendrá lugar en Diciembre en San Diego (USA), se abordará ampliamente esta novedosa terapéutica que constituye uno de los mayores avances en la terapia de las hemopatías malignas.

Se ha utilizado como diana al antígeno CD19 en el tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas, leucemias linfáticas crónicas y linfomas no Hodgkin.

Hay resultados de ensayos clínicos de más de 200 pacientes con gran eficacia, ya que permiten alcanzar la remisión completa en un 85-90% de leucemias linfoblásticas agudas infantiles refractarias o en recaída, así como 75% de linfomas foliculares. Todos ellos resistentes a tratamientos convencionales.

Ya se cuenta con el diseño de otras dianas terapéuticas como CD22 o CD123 para el tratamiento de leucemias agudas mieloblásticas, o el linfoma de Hodgkin

De todos modos, como nos ha expuesto espléndidamente el conferenciante, el principal problema es escoger bien el antígeno frente al cual hay que diseñar los linfocitos T-CAR y en ese sentido me gustaría preguntarle como se eligen estos antígenos, en base a sus propiedades biológicas, estructurales o inmunológicas, o al conjunto de todas ellas?

Muchas gracias, y reitero mi felicitación por su magnífica conferencia.

**¿CONSTITUYEN LOS MÚSCULOS *TENSOR TYMPANI* Y
TENSOR VELI PALATINI UN MÚSCULO DIGÁSTRICO?
ANÁLISIS BASADO EN LA ANATOMÍA
DEL DESARROLLO**

***DO TENSOR TYMPANI AND TENSOR VELI
PALATINI MUSCLES CONSTITUTE A DIGASTRIC
MUSCLE? ANALYSIS BASED ON THE
DEVELOPMENTAL ANATOMY***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ FRANCISCO RODRÍGUEZ VÁZQUEZ

Académico Correspondiente

Resumen

Los músculos tensor tympani y tensor veli palatini están relacionados con la tuba auditiva. Durante el desarrollo, se forma una conexión tendinosa entre los músculos tensor tympani y tensor veli palatini, constituyendo un músculo digástrico. Esta disposición muscular permitiría mantener permeable la tuba auditiva para facilitar la expansión y pneumatización del oído medio y contribuir a la elevación de las valvas palatinas.

Abstract

The tensor tympani and tensor veli palatini muscles are both located close to the pharyngotympanic tube. During the development, a tendinous connection was formed between the tensor tympani and tensor veli palatini muscles, constituting a digastric muscle. This muscular arrangement would allow the permeability of the pharyngotympanic tube to facilitate the expansion and pneumatization of the middle ear and contribute to elevate of the palatal shelves.

Los músculos tensor tympani (TT) y tensor veli palatini (TVP) están relacionados con la trompa o tuba auditiva siendo denominados «*peritubal muscles*» (Prades, 1998), o *paratubal muscles* (Rood y Doyle, 1978).

El músculo tensor tympani se origina en la porción cartilaginosa de la tuba auditiva y la región adyacente del ala mayor del esfenoides. El músculo tensor veli palatini, también denominado periestafilino externo, se origina en la fosa escafoidea del proceso pterigoides y posteriormente en la cara medial de la espina del esfenoides. Entre estos dos lugares se inserta en la pared antero lateral de la tuba auditiva, incluyendo el estrecho istmo donde los dos tercios cartilagosos mediales se unen con el tercio lateral óseo.

Estos dos orígenes del músculo tensor veli palatini son en síntesis uno en la base del cráneo y otro en el cartílago de la trompa auditiva (Abe y cols., 2004).

Las descripciones anatómicas en adultos han sido objeto de controversia, con denominaciones que han aumentado la confusión, especialmente en el músculo tensor veli palatini. El origen en la base del cráneo constituye el grupo lateral (Rood y Doyle, 1978) o haz superficial (Terracol y cols., 1949). El origen en el cartílago de la tuba auditiva forma el grupo medial (Rood y Doyle, 1978), porción medial profunda (Prades y cols., 1998), o fascículo profundo (Terracol y cols., 1949). Esta parte del músculo tensor veli palatini ha sido denominada como músculo dilatador de la trompa auditiva (Urbantschitsch, 1878, Rood y Doyle, 1978, Barsoumian y cols., 1998) termino no incluido en la nómina anatómica, para definir la parte específica del tensor veli palatini responsable de la dilatación tubárica.

La discusión se ha centrado en las conexiones entre el TT y TVP. Aunque se han negado la existencia de estas conexiones (Urbantschitsch, 1878; Kolmer, 1927; Wolf, 1934; Graves y Edwards, 1944), según otros existe conexión entre TT y TVP, bien muscular (Kessel, 1869; Lupin, 1969; Kamerer y Rood, 1978), bien tendinosa (Proctor, 1973; Holborrow, 1975; Rood y Doyle, 1978, Barsoumian y cols., 1998; Kierner y cols., 2002; Ramírez Aristeguieta, 2010), otros no especifican el tipo de conexión (Prades y cols., 1998), o incluso describen un delgado tejido conectivo comunicando el TT y el TVP *pseudocommunicating band* (Abe y cols., 2004). La confusión aumenta, cuando la parte del tensor veli palatini que conecta con el TT corresponde a las fibras superiores del grupo lateral (Rood y Doyle, 1978), o a la porción profunda medial (Prades y cols., 1998).

Según Rood y Doyle, 1978 existe una sola masa muscular paratubárica incompletamente dividida en tres fascículos musculares: tensor veli palatini, tensor tympani y dilatador de la tuba auditiva.

Nuestro objetivo fue estudiar la conexión entre el TT y TVP con el fin establecer su relación con la tuba y posible influencia sobre el oído medio y paladar. Se analizaron embriones y fetos humanos comprendidos entre la 6 y 17 semanas de desarrollo pertenecientes a las colecciones de Orts Llorca y Jiménez Collado del Instituto de Embriología de la Universidad Complutense de Madrid.

Rodríguez-Vázquez y cols., 2016 han determinado que en el mesénquima del primer arco faríngeo se forma una conexión tendinosa entre los blastemas de los músculos TT y TVP. En esta continuidad tendinosa fueron identificadas varias etapas:

APARICIÓN DEL TENDÓN DEL TT. ESTABLECIMIENTO DE LA CONEXIÓN ENTRE TT Y TVP

En la 6 semana de desarrollo, a los 16 mm, en el músculo tensor tympani se había desarrollado su tendón, que era una condensación mesenquimal que prolongaba el anlage del vientre muscular y terminaba en el martillo y yunque (Rodríguez-Vázquez y cols., 2016). El extremo craneal de la primera bolsa faríngea se situaba medial al esbozo del músculo tensor tympani. La primera bolsa se había expandido en su extremidad superior para ir constituyendo la cavidad del oído medio.

En este estadio, coincidiendo con la formación de los anlages de los huesecillos del oído medio (Rodríguez-Vázquez, 2005 y 2009), del tendón del músculo TT y el crecimiento ventrodorsal de la primera bolsa, fue observado como los esbozos de los músculos TT y TVP estaban conectados y eran continuos por una condensación mesenquimal. Esta conexión seguía el recorrido del ramo interno del nervio mandibular, que daba inervación a los dos músculos.

ESTABLECIMIENTO DE LAS RELACIONES TOPOGRÁFICAS DEL TENDÓN DE CONEXIÓN TT-TVP Y LA TUBA AUDITIVA

En la 7 semana de desarrollo, la cavidad del oído medio era estrecha, y había alcanzado al músculo del martillo. El músculo TT se continuaba caudo-ventralmente con un tendón. A nivel del ganglio ótico este tendón cruzaba la pared antero-superior de la tuba auditiva y se situaba medial al músculo pterigoideo medial. El tendón se continuaba con el músculo

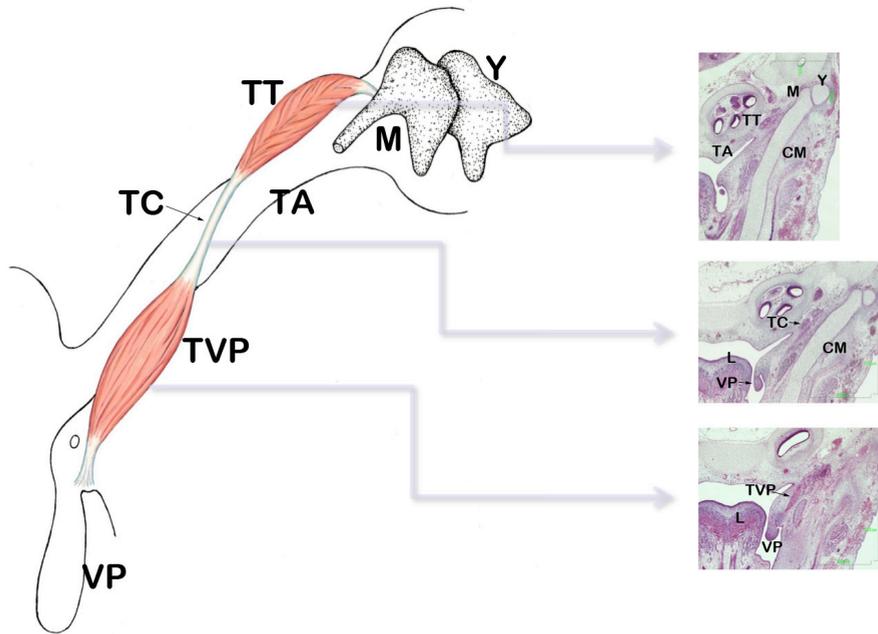


Figura 1: Dibujo esquemático y secciones frontales en un embrión humano de 7 semanas de desarrollo de la disposición de los músculos tensor tympani (TT) y tensor veli palatini (TVP) así como el tendón de conexión que los une (TC) y la relación que mantiene con la tuba auditiva (TA). Las valvas palatinas (VP) adoptan una posición vertical. CM, cartílago de Meckel; L, lengua; M, martillo; Y, yunque.

TVP, que estaba situado lateral al extremo inferior de la tuba auditiva (Fig. 1). El crecimiento del primer arco determinó que la trompa auditiva se alargara. El cartílago de Meckel y la tuba auditiva presentaban una similar dirección. El alargamiento de la tuba iba acompañado también de un alargamiento del tendón.

De la Cuadra y cols., 2012 observaron en este estadio el esbozo del gancho de la apófisis pterigoides. Por otro lado, en este estadio las valvas palatinas tenían una posición vertical. Parece probable un intenso crecimiento del cartílago de Meckel, durante la séptima semana de desarrollo, como preparación de las estructuras antes de la elevación de las valvas a la octava semana. Este rápido crecimiento del cartílago de Meckel fue observado por Diewert, 1985, y parece fundamental ya que la deformación o inhibición del crecimiento del cartílago contribuye al paladar hendido (Diewert, 1986).

ALARGAMIENTO DE LA TUBA Y DEL TENDÓN DE CONEXIÓN TT Y TVP

Durante la 8 semana de desarrollo, final del periodo embrionario, la tuba auditiva se había alargado y estrechado, consecuencia del crecimiento de las estructuras próximas. El músculo TT a nivel del ganglio ótico, cruzaba medio-lateralmente la pared superior de la tuba auditiva para continuarse con un fino tendón redondeado. Este tendón se continuaba con el músculo TVP situado sobre la cara lateral de la trompa auditiva, y medial al músculo pterigoideo medial. Habían aparecido las láminas medial y lateral de las apófisis pterigoides, pero no fue observada inserción en la lámina medial del TVP y si del músculo pterigoideo medial en la lámina lateral. El extremo inferior del músculo TVP conectaba con la aponeurosis palatina en unas valvas horizontales (Fig. 2).

No fue observada ninguna inserción entre la pared de la tuba auditiva y el tendón de conexión entre TT y TVP. Al final del periodo embrionario, aunque había aparecido la lámina lateral y medial de las apófisis pteri-

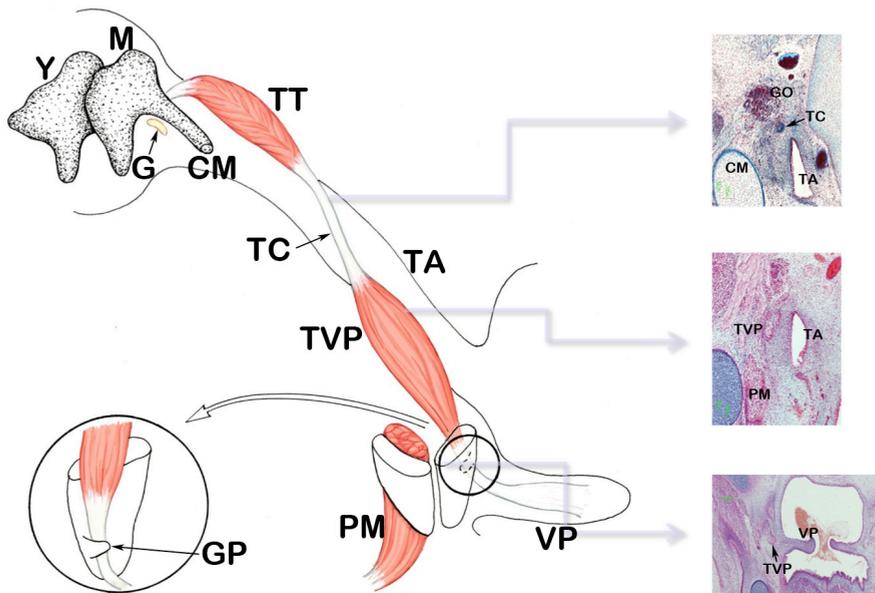


Figura 2: Dibujo esquemático y secciones frontales en un embrión humano de 8 semanas de desarrollo de la disposición de los músculos tensor tympani (TT) y tensor veli palatini (TVP) y el tendón de conexión que los une (TC). Las valvas palatinas (VP) adoptan una posición horizontal. CM, cartílago de Meckel; G, goniale; GP, gancho pterigoideo; M, martillo; PM, músculo pterigoideo medial; TA, tuba auditiva; Y, yunque.

goides, no fue observada la inserción del TVP ya que la fosa escafoidea no estaba formada. Por tanto, el único origen del músculo TVP era en el martillo a través del tendón de conexión que lo unía al TT. Existía una disposición muscular semejante a un músculo digástrico, formado por el músculo TT que se insertaba en el martillo, y el TVP que se continuaba con la aponeurosis palatina, ambos músculos estaban conectados por una formación tendinosa (Fig. 2). Es conocido que el desarrollo de los músculos digástricos es heterogéneo (Katori y cols., 2011). Ha sido reportado que la aponeurosis palatina y el TVP se desarrollaban de manera independiente y que establecían su unión al final del periodo embrionario (De la Cuadra y cols., 2012). En este estadio como ha sido señalado previamente (Diewert, 1983; O'Rahilly y Müller, 1996; De la Cuadra y cols., 2012; Rodríguez-Vázquez y cols., 2016) las valvas palatinas se habían elevado y adoptaban una disposición horizontal.

Aunque existen numerosos factores que pueden contribuir a la elevación de las valvas palatinas como el crecimiento, relaciones cráneo-faciales (Diewert, 1983,1985,1986) y la importancia de la resistencia de la lengua (Walker y Quarles, 1976). Nosotros proponemos que además de estos factores debería existir algún mecanismo que puedan elevar activamente estas valvas, y el complejo muscular TT-TVP descrito, presumiblemente podría hacerlo. Una vez que se han elevado las valvas palatinas, el músculo digástrico TT-TVP mantendría la tuba auditiva permeable permitiendo la expansión y pneumatización del oído medio.

RELACIONES DEL TENDÓN DE CONEXIÓN ENTRE TT Y TVP Y HORIZONTALIZACIÓN DE LA TUBA AUDITIVA

A partir de la 10 semana se identificó una fascia que se disponía sobre la cara cráneo-lateral de la tuba auditiva. La fascia gonial así denominada por Rodríguez-Vázquez y cols., 2016, tenía forma triangular, se insertaba por su extremo posterior en el os goniale (futuro proceso anterior del martillo), desde aquí se dirigía sobre la cara cráneo-lateral del tuba, finalizando anteriormente en el tendón intermedio que unía los músculos TT y TVP. Por ello, la lámina poseía dos bordes uno superior e interno, que corresponde al tendón de conexión intermedio TT-TVP y otro inferior y lateral, menos grueso que se fijaba en el os goniale. Los dos bordes confluían en el TVP. El tracto fibroso que va desde el os goniale hasta el TVP fue descrito por Rodríguez Vázquez y cols., 1991.

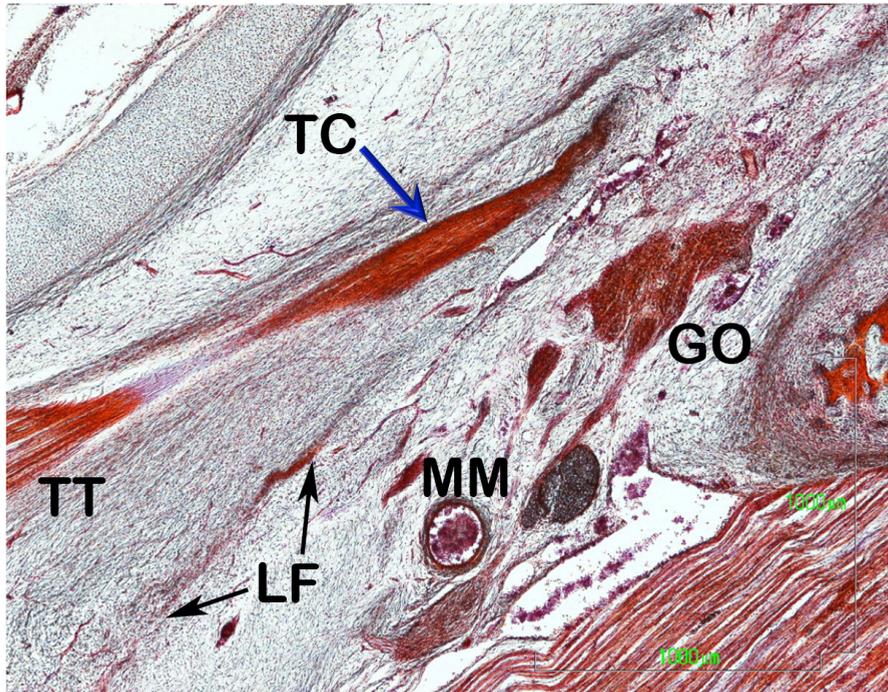


Figura 3: Feto humano de 13 semanas de desarrollo. Sección transversal. Relación del tendón de conexión (TC) con la lamina fascial gonial (LF) y con estructuras vecinas como el ganglio ótico (GO) y arteria meníngea media (MM). TT, músculo tensor tympani.

Entre las 12 y las 15 semanas de desarrollo, la dirección de la tuba se había horizontalizado notablemente. La fascia gonial separaba a la tuba auditiva y músculo del martillo que quedaban por dentro, del ganglio ótico localizado por fuera (Fig. 3). Además era atravesada por el nervio cuerda del tímpano y por el ramo nervioso destinado al músculo del martillo (Fig. 4). Nuestras observaciones son similares a la disposición de la fascia cribiforme descrita por Hovelacque y Virenque, 1913, y fascia esfenofaríngea (Lang, 1995).

Del tendón TT-TVP y lamina fascial había conexiones que alcanzaban la pared superior de la tuba auditiva, que tenía una superficie interna ondulada o rugosa. A las 13 semanas se identificó el inicio de la inserción del TVP en la fosa escafoidea. Este hecho prácticamente era coincidente con la horizontalización de la tuba y de los músculos TT y TVP (Fig. 4).

Por tanto, el músculo TVP presentaba orígenes en el tendón de conexión que lo unía al TT, en la fascia que lo unía a la tuba auditiva y en la fosa escafoidea (Rodríguez-Vázquez y cols., 2016). De esta manera ahora

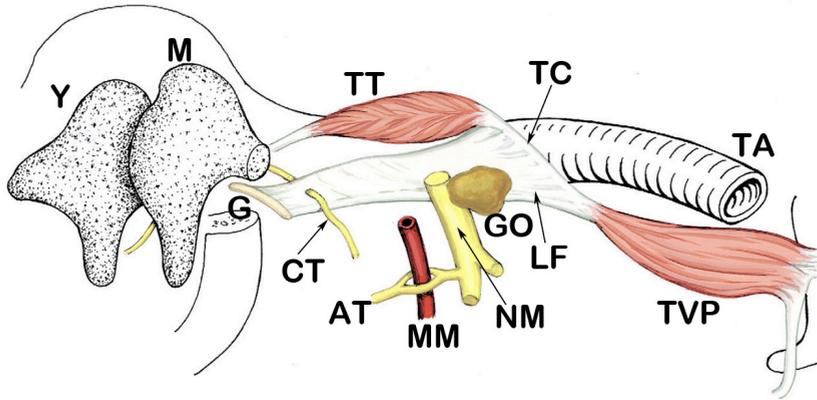


Figura 4: Dibujo esquemático que representa la disposición del tendón de conexión (TC) entre el los músculos tensor tympani (TT) y tensor veli palatini (TVP) y tuba auditiva (TA) durante la 12 a 15 semanas de desarrollo, y la morfología de la fascia gonial (LF) y sus relaciones con el tendón de conexión (TC), goniale (G), cuerda del tímpano (CT), ganglio ótico, (GO) y nervio mandibular (NM). AT, nervio auriculotemporal; M, martillo; MM, arteria meníngea media; Y, yunque.

el músculo TVP actuaría sobre la tuba auditiva y también sobre paladar blando. Esta nueva disposición permitiría mantener permeable la tuba auditiva, facilitando su expansión y la desaparición del mesénquima laxo para la pneumatización del oído medio (Rodríguez-Vázquez y cols., 2016). La pneumatización es un lento proceso que se inicia también a las 12 semanas y que no está completado hasta el periodo fetal tardío, continuando después del nacimiento y adolescencia (Ars, 1999, Mallo, 1998).

A las 15 semanas los orígenes posteriores de la fascia se extendían cranealmente hasta el tejido que circunda el músculo del martillo, cartílago de Meckel y caudalmente hasta el os goniale y hueso timpánico. Probablemente serviría de estímulo para la formación del proceso tubárico del hueso timpánico. A las 17 semanas la inserción posterior alcanzaba la espina del esfenoides (Rodríguez-Vázquez y cols., 2016). El tendón de conexión TT y TVP cruzaba de dentro hacia afuera y de detrás hacia delante la cara craneal del gancho del cartílago de la tuba auditiva para continuarse con el TVP situado sobre la cara lateral del gancho y sobre la pared fibrosa de la trompa auditiva.

Los orígenes del músculo TVP en la fosa escafoidea son secundarios en el desarrollo. El origen en la espina del esfenoides de este músculo se realizaban a través de conexiones fasciales que se establecían en el curso del desarrollo. Desde un punto de vista de su origen el músculo TVP

no puede ser dividido en fascículos o músculos independientes como ha pretendido ser descrito en el adulto. La función de elevación del paladar blando y de apertura o dilatador de la tuba auditiva es simultánea.

Por tanto, el músculo TVP durante el desarrollo iría modificando sus orígenes en relación a la función del mismo, en una primera etapa facilitaría o contribuiría a la elevación de las valvas palatinas y en una segunda etapa a la cavitación del oído medio y su preparación para la recepción del sonido en el nacimiento. Consecuentemente el músculo tendría una papel fundamental en la formación del oído medio, tuba auditiva y paladar.

BIBLIOGRAFÍA

- ABE, M.; MURAKAMI, G.; NOGUCHI, M.; KITAMURA, S.; SHIMADA K; KOHAMA, G. I. (2004). Variations in the tensor veli palatini muscle with special reference to its origin and insertion. *Cleft Palate Craniofac. J.*41: 474-84.
- ARS, B. (1989). Organogenesis of the middle ear structures. *J. Laryngol. Otol.* 103:16-21.
- BARSOUMIAN, R.; KUEHN, D. P.; MOON, J. B.; CANADY, J. W. (1998). An anatomic study of the tensor veli palatini and dilatator tubae muscles in relation to eustachian tube and velar function. *Cleft Palate Craniofac. J.* 35: 101-110.
- DE LA CUADRA BLANCO, C.; PECES PEÑA, M. D.; RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J. F.; MÉRIDA-VELASCO, J. A.; MÉRIDA-VELASCO, J. R. (2012). Development of the human tensor veli palatini: specimens measuring 13.6-137 mm greatest length; weeks 6-16 of development. *Cells Tissues Organs.* 195: 392-399.
- DIEWERT, V. M. (1983). A morphometric analysis of craniofacial growth and changes in spatial relations during secondary palatal development in human embryos and fetuses. *Am. J. Anat.* 167:495-522.
- DIEWERT, V. M. (1985). Growth movements during prenatal development of human facial morphology. *Prog. Clin. Biol. Res.* 187: 57-66.
- DIEWERT, V. M. (1986). Craniofacial growth during human secondary palate formation and potential relevance of experimental cleft palate observations. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 2:267-276.
- GRAVES, G.; EDWARDS, L. (1944). The Eustachian tube, review of its descriptive, microscopic, topographic, and clinical anatomy. *Arch. Otolaryngol.* 63: 359-397.
- HOLBOROW C. (1975). Eustachian tubal function: changes throughout childhood and neuro-muscular control. *J. Laryngol. Otol.* 89: 47-55.
- HOVELACQUE, A.; VIRENQUE, M. (1913). Les formations aponévrotiques de la région ptérygo-maxillaire chez l'homme et chez quelques mammifères. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.* 49: 227-488.
- KAMERER, D. B.; ROOD, S. R. (1978). The tensor tympani, stapedius, and tensor veli palatini muscles--an electromyographic study. *Otolaryngology.* 86:416-421.

- KATORI, Y.; KIM, J.H.; RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F.; KAWASE, T.; MURAKAMI, G.; CHO, B.H. (2011). Early fetal development of the intermediate tendon of the human digastric and omohyoideus muscles: a critical difference in histogenesis. *Clin. Anat.* 24: 843-852.
- KESSEL, J. (1968). Vorläufige Mitteilungen über einige anatomische Verhältnisse des Mittelohres. *Arch. Ohrenheilkd.* 3: 308-313.
- KIERNER, A.C.; MAYER, R.; KIRSCHHOFER, K.V. (2002). Do the tensor tympani and tensor veli palatine muscles of man form a functional unit? A histochemical investigation of their putative connections. *Hear Res.* 165: 48-52.
- KOLMER, W. (1927). *Die Binnenmuskeln des Ohres*. In: Möllendorf W eds. *Handbuch der mikroskop. Anatomie*. p. 268. Berlin: Springer Verlag.
- LANG, J. (1995). *Clinical anatomy of the masticatory apparatus and peripharyngeal spaces*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- LUPIN, A.J. (1969). The relationship of the tensor tympani and tensor palati muscles. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 78: 792-6.
- MALLO, M. (1998). Embryological and genetic aspects of middle ear development. *Int. J. Dev. Biol.* 42: 11-22.
- O'RAHILLY, R.; MÜLLER, F. (1996). *Human Embryology and Teratology*. 2nd ed. New York: Wiley-Liss.
- PRADES, J.M.; DUMOLLARD, J.M.; CALLOC'H, F.; MERZOUGUI, N.; VEYRET, C.; MARTIN, C. (1998). Descriptive anatomy of the human auditory tube. *Surg. Radiol. Anat.* 20: 335-340.
- PROCTOR, B. (1973). Anatomy of the eustachian tube. *Arch. Otolaryngol.* 97:2-8.
- RAMIREZ ARISTEGUIETA, L.M.; BALLESTEROS ACUÑA, L.E.; SANDOVAL ORTIZ, G.P. (2010). Tensores del velo del paladar y del martillo: vínculos anatómicos, funcionales y sintomáticos. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 61: 26-33.
- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F.; MÉRIDA-VELASCO, J.R.; JIMÉNEZ-COLLADO J. 1991. A study of the os goniale in man. *Acta Anat.* 142: 188-192.
- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F. (2005). Development of the stapes and associated structures in human embryos. *J. Anat.* 207:165-73.
- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F. (2009). Development of the stapedius muscle and pyramidal eminence in humans. *J Anat.* 215:292-299.
- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F.; SAKIYAMA, K.; ABE, H.; AMANO, O.; MURAKAMI, G. (2016). Fetal tendinous connection between the tensor tympani and tensor veli palatini muscles: a single digastric muscle acting for morphogenesis of the cranial base. *Anat. Rec.* 299:474-83.
- ROOD, S.R.; DOYLE, W.J. (1978). Morphology of tensor veli palatini, tensor tympani, and dilator tubae muscles. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 87: 202-210.
- TERRACOL, J.; CORONE, A.; GUERRIER, Y. (1949). *La Trompe d'Eustache*. Paris: MASSON ET CIE.
- URBANTSCHITSCH, V. (1878). Ueber den Einfluss der Bewegungen des Kopfes auf die Schallempfindung. *Arch. Ohrenheilkd.* 14: 1-14.
- WALKER, B.E.; QUARLES, J. (1976). Palate development in mouse foetuses after tongue removal. *Arch. Oral Biol.* 21: 405-412.
- WOLFF, D. (1934). The microscopic anatomy of the Eustachian tube. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 43: 483-494.

INTERVENCIONES

Prof. Clavero Núñez

Quiero felicitar al Prof. Rodríguez-Vazquez en primer lugar porque nos ha presentado un trabajo de laboratorio increíble, que les habrá costado muchísimas horas para lograrlo. Los cortes están hechos con una precisión increíble, lo que nos ha permitido ver una verdadera secuenciación del desarrollo del músculo. Y en segundo lugar por la clara exposición de un tema tan árido que me ha permitido seguir sin esfuerzo. Mi pregunta es la siguiente: si se trata de un solo músculo debe tener dos ramas especializadas en dos funciones distintas, una en abrir la trompa de Eustaquio y otra en elevar el velo del paladar, porque podemos activar ambas funciones independientemente.

Prof. Lucas Tomás

Es de agradecer la dedicación que tienen el grupo del Dr. Rodríguez Vázquez, Mérida, Sanz y otros sobre la anatomía-biología de la zona cervicofacial o cervicocraneal.

Este interés debe estar producido por la complejidad de este entrecruzamiento de estructuras de la zona orofacial y por la tradición del Departamento que dispone de tantas piezas embriológicas. Ellos van sacando adelante nuevos enfoques sobre, la morfología, función de las mismas a partir de las piezas en diferentes estadios evolutivos del desarrollo de la zona.

Tan sólo quiero hacer un comentario acerca de la importancia de la función a partir de los hallazgos anatómicos que vemos en estas excepcionales imágenes sobre la posición de los músculos pterigoideo interno y pterigoideo externo y la implicación de los mismos en la patología funcional del paladar.

También me gustaría hacer un comentario sobre las áreas «vacías» que corresponden al espacio oral y la presencia de lo que el profesor Rodríguez ha llamado «valva», estructura inclinada hacia la parte basal de la cavidad oral a ambos lados de la línea media. Ha ido mostrando sucesivas imágenes en las que se ve como las «valvas» adoptan una posición horizontal en su afán de ir a soldarse con la contralateral y cerrar por tanto lo que es la estructura del paladar.

Me parece muy importante su hallazgo y me alegra haberlo visto de esa manera tan gráfica ya que el tratamiento de las fisuras del paladar blando y/o duro ha sido una de mis dedicaciones en la Cirugía maxilofacial.

La fisura palatina es, después de la luxación congénita de cadera, una de las anomalías más frecuentes en el organismo y mi atención por la terapia de la fisura de paladar Eurano- Estafilorrafia, ha sido tema de mi interés durante mucho tiempo. Agradezco al doctor Rodríguez Vázquez que me haya podido mostrar, después de tantos años, la razón por la que la valva adquiere esa horizontalidad para cerrar el espacio que los mamelones habían dejado sin soldar. Cuando hay una mandíbula atrófica la lengua aparece en forma eréctil y parece ser que pudiera introducirse entre las valva-mamelones citados y que pudiera ser obstáculo para la soldadura de ellos en la línea media dejando la fisura de paladar y conformando lo que se llama Síndrome de Robín.

Agradezco la presentación que ha hecho el profesor Rodríguez ya que sirve para dejar esclarecida la posición de los mamelones para crecer. Cuando hacemos la sutura en la línea media del paladar este termina por lograr parte de la función o, toda ella, como complemento de la estafilorrafia.

Prof. Seoane Prado

Arduo tema presentado con gran pedagogía sobre un trabajo que requiere tanta precisión científica como franciscana paciencia. Con mi enhorabuena, una sola pregunta: ¿A que ejes o planos de referencia se refieren los términos horizontal y vertical en un embrión móvil?

MESA REDONDA
«DON QUIJOTE: UN PACIENTE MENTAL GLORIOSO»
CELEBRADA CONJUNTAMENTE CON EL INSTITUTO CERVANTES
EN EL MARCO DE LA CELEBRACIÓN DEL BIENIO CERVANTES
Y CON MOTIVO DE LA PUBLICACIÓN DEL LIBRO
«DON QUIJOTE, EL PODER DEL DELIRIO» DEL
PROF. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

DÍA 24 DE OCTUBRE DE 2016

DON QUIJOTE EN EL DIVÁN
DON QUIJOTE ON THE COUCH

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO-FERNÁNDEZ

Académico de Número

DON QUIJOTE EN LA PSICOHISTORIA

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

Académico de Número

DON QUIJOTE EN EL CONSULTORIO

Por el Excmo. Sr. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

Académico de Número

DON QUIJOTE EN EL DIVÁN

DON QUIJOTE ON THE COUCH

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO-FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

El mismo Don Quijote reivindica la unidad estructural del *Quijote* como su historia personal. Su vida se consagra al ejercicio de la caballería andante y la erotomanía platónica. Se descarta la intervención del enfrascamiento en la lectura como causa de su trastorno bipolar delirante.

Se le proclama paciente mental glorioso en atención a estas cuatro características suyas:

- *Pensador lúcido.
- *Rescatador del cerebro de Sancho.
- *Paciente mental no demonizado en aquella época.
- *Protagonista principal de la monumental novela cervantina.

Abstract

Don Quijote himself claims the structural unity of the novel *Quijote* as his personal history. His life is devoted to practising knight-errant and platonic erotomania. The reading absorption is eliminated as cause of delusive bipolar disorder.

He is appointed glorious mental patient thanks to the four following characteristic features of his:

- *Lucid thinker.
- *Redeemer of the Sancho's brain.
- *Mental patient no demonized at that time.
- *Main character of this brilliant cervantin novel.

I

Nada más tumbarse en el diván Don Quijote se revuelve indignado contra Vladimir Navokov¹, escritor ruso americanizado, famoso por su novela *Lolita*, por haberse aventurado a afirmar que el *Quijote* es una obra polifacética que carece de unidad estructural. Don Quijote se reivindica en su razonable protesta como el protagonista de la monumental novela y realza el relato de su vida como el eje estructural de los dos tomos:

«Cómo se puede ser tan ciego para ignorar que el *Quijote* es mi historia personal, ciertamente aderezada con datos de distintos planos, como el histórico, el social, el religioso y otros».

Lo reconoció así el propio Cervantes en el prólogo cuando define su libro como «la historia de un hijo seco, avellanado (mustio), antojadizo y lleno de pensamientos varios».

Don Quijote despierta a la vida como un ente de ficción, hominizado por la magistral pluma de Don Miguel y acometido por un tropel de fantasías, de las que se quedó con la decisión de hacerse caballero andante «para desfacer agravios y entuertos». La caballería andante era una Orden extinguida dos siglos antes, mantenida en el deseo de los hidalgos españoles como ensueño que rondaba la mente de la mayor parte de ellos en aquel tiempo.

Proclama a voces Don Quijote su identidad: «Yo sé quién soy... Yo soy Don Quijote de La Mancha, caballero andante... Yo soy el más valeroso caballero andante que ciñó espada... Nadie tiene más brío en acometer... Yo valgo por ciento...».

A la vez, nuestro paciente tomó por dama de su honor y respetos a la sin par Dulcinea del Toboso, la emperatriz de La Mancha, una aldeana llamada Aldonza Lorenzo, con la que había intercambiado unas miradas honestas, y convirtió a su famélico rocín en Rocinante, un brioso corcel.

«Se operó en mí —prosigue— un profundo cambio personal: me volví joven, hercúleo, invencible y dotado de una fuerza de seducción irresistible para las mujeres».

Como podemos ver se operó en Don Quijote una transmutación megalómana de autoimagen totalizadora con la exclusión de mantener su género masculino. Esta circunstancia la aprovechó el dramaturgo Lope

¹ Navokov, V.: *El Quijote*. Barcelona, Grupo Zeta, 1987.

de Vega para sugerir la imagen de Don Quijote mujer, en *La dama boba*, en 1613: «Que ha de haber un Don Quijote mujer que dé qué reír al mundo», propuesta que sentó muy mal a Cervantes.

II

El segundo punto de indignación de Don Quijote se proyectó contra la idea de adjudicar la determinación de su autometamorfosis al enfrascamiento en la lectura de libros de caballerías. A gritos exclamaba:

«No soy una criatura libresca o el producto de una intoxicación de letras, sino el fruto de mi hidalguía genética. Mi afición por la lectura de libros de caballerías fue algo consustancial con mi vida de siempre, o sea un hábito compartido con la mayor parte de los hidalgos españoles que se servían de estos libros para estimular la fantasía de ganar el rango de caballero. A partir del momento en que la inquietud se apoderó de mí y no me dejaba conciliar el sueño me volví un leyente abusivo o desmesurado, tal como dice mi dueño: “Leyendo por las noches de claro en claro y por los días de turbio en turbio”».

El abuso de la lectura queda así valorado por nuestro paciente no como la causa de su desequilibrio sino como un síntoma. Coincide el paciente con el psiquiatra en que Don Miguel de Cervantes manejó con confusión intencionada este dato probablemente movido por una doble pretensión: la de impulsar el rechazo de este género de libros y la de halagar a los inquisidores, los enemigos natos de los libros, intención que le salió cuadrada ya que la censura le permitió introducir en el texto elementos que no hubieran permitido a ningún autor. Entre ellos destacamos la entrega a musitar un millón de avemarías en Sierra Morena (el único dato expurgado por la censura religiosa en la segunda edición), la multiplicación de cruces y bendiciones en la fabricación del bálsamo de Fierabrás (I, 17), la comparación del trueque de los aparejos del asno con la sustitución estival de las capas cardenalias según ceremonia vaticana (I, 21) o la parodia del auto de fe inquisitorial (II,69)².

² Puede ampliarse la información sobre las relaciones de Cervantes con la religión en mi obra *El Quijote y su laberinto vital*. Anthropos, Barcelona, 2015, pp. 186 a 198.

III

Hagamos aquí un paréntesis para requerir la opinión del psiquiatra. A lo largo de sus confidencias se mostraba Don Quijote presa de una exaltación eufórica acompañada de ráfagas de inquietud, al tiempo que hablaba por los codos, se entrometía en la vida ajena y se sentía abandonado por el apetito y el sueño. En suma, un síndrome hipomaniaco completo que cubre el polo expansivo del trastorno bipolar.

Examinada la existencia de Don Quijote en profundidad resulta que sus categorías existenciales se configuran al estilo de los trazos hipomaniacos:

*Su conciencia moral (*Gewissen*, en alemán) se hallaba tan debilitada que le permitía exculparse de todo, atribuyendo los fracasos de sus aventuras a la intervención de poderosos magos enemigos suyos o al influjo de las estrellas.

*Su organización de avance del tiempo a saltos, al modo de una cadena de presentes sin continuidad entre ellos, lo que le hacía vivir cada lance como si fuera una novedad, desprovista de antecedentes similares. De ahí que Don Quijote no aprendiera de sus fracasos.

*La necesidad de un espacio dilatado como es propio de los hipomaniacos, lo que le condujo a aventurarse en tres salidas por campos y villas, para imponer la justicia dictada por los estatutos de la caballería andante, una justicia *sui géneris* al enmarcarse por encima de la ley.

IV

Don Quijote no dejaba de reconocer haber sufrido algunas ondas depresivas pasajeras, inducidas por una contrariedad, entre las que destacaba por su especial tenacidad y hondura el hundimiento depresivo provocado por el encantamiento de Dulcinea (II, 11). Esta recurrencia depresiva denotaba la presencia en él de una hiperreactividad emocional, rasgo personal propio de los pacientes bipolares.

La rememoración de sus vivencias en las secuencias de Sierra Morena y la Cueva de Montesinos ofrece un retrato patognomónico de su trastorno bipolar.

La actividad de penitencia desplegada en Sierra Morena (*Quijote I*) la realiza Don Quijote sumido en un estado mixto maniacodepresivo, en el que alternaban los momentos de llanto, los suspiros, los ayes o las cabe-

zadas contra los peñascos, con brotes de euforia acompañados de saltos de alegría, cánticos de amor o versos románticos.

En la Cueva de Montesinos (*Quijote II*) experimentó Don Quijote una ensoñación tétrica y espeluznante, con imágenes al modo de una pintura negra de Goya, representada por un cortejo fúnebre de mujeres enlutadas, prisioneras del gimoteo, presididas por la señora Belema, que exhibía en sus manos el corazón de su amante. Una ensoñación vivida por Don Quijote nada más llegar a la gruta, teñida de una vivencia de realidad evidente. Tales son las características propias de las ensoñaciones de los pacientes bipolares, definidas como parasomnias. Además, le quedó a Don Quijote la certeza de haber permanecido en la cueva tres o cuatro días, cuando Sancho, reloj en mano, le señalaba que no había permanecido en ella más de una hora. Tal alargamiento cronológico es asimismo una característica particular de las ensoñaciones de los enfermos bipolares, según datos de conocimiento reciente.

V

Entra después nuestro inquieto paciente en un apasionamiento volcánico para proclamar su comportamiento ajeno al cultivo de la virtud o de los valores espirituales, como si fuera un apóstol de la virtud o un predicador del bien, tal como lo han presentado algunos modernos autores centrados en esta temática. Él no se considera un modelo de virtudes espirituales puesto que se ha limitado a cumplir con su deber como un caballero andante. Su aspiración suprema se muestra hoy más compatible con el imperativo categórico de Emmanuel Kant (cumple con tu deber, haz lo que debes), que con la escala más o menos universal de valores axiológicos al estilo de Max Scheler.

Su entrega a «desfacer entuertos y agravios» se regía por las *Ordenanzas Reales de Castilla* y la *Doctrina de la Cavallería* (libro de Alonso de Cartagena publicado en 1487). Su modelo era el gran Amadís de Gaula, venerado por él como «el más perfecto caballero andante, el primero, el único» (I, 25).

Su atención preferente a la protección de las damas la justifica porque lo prescribían así los estatutos de la caballería andante, al considerarlas víctimas propiciatorias para los ataques físicos de los gigantones, los follones (los holgazanes) y los malandrines.

Al tiempo confiesa Don Quijote que extremó sus desvelos por la mujer tal vez algo más de la cuenta, al adjudicarle una moral frágil, precisada

por tanto de una protección contra ella misma. Adoptó así sin advertirlo el icono machista que ha servido de pretexto a lo largo de los siglos para ejercer sobre las mujeres una inexorable tutela, como si fuera una criatura sempiterna menor de edad, primero por el padre y sucesivamente por el hermano, el marido y los hijos.

En presencia de toda mujer se sentía Don Quijote deseado por ella en forma de un incandescente enamoramiento platónico. Tal actitud preencial femenina no dejaba de lamentarla con un tono farisaico:

«¡Qué tengo de ser tan desdichado, que no ha de haber mujer que me mire que de mí no se enamore!» (II, 44).

En otras ocasiones reaccionaba sintiéndose tentado o débil por la estimulación de su instinto varonil o amenazado por una maniobra de los magos enemigos suyos que intentaban con esta treta alejarlo de Dulcinea.

Son tan pródigas las vivencias de amor en Don Quijote, unas pasajeras y otras perpetuas proyectadas sobre Dulcinea, que su personalidad se perfila como un erotómano, si bien un erotómano platónico o espiritualizado, cuya libido exaltada era un síntoma hipomaniaco. Atribuye Don Quijote la desconexión carnal de su libido a los estatutos de los caballeros andantes que prescriben la hegemonía del cumplimiento del deber sobre el logro de placer. Pudiera haberse referido también a la intervención de otros factores influyentes en el mismo sentido como la avanzada edad o su estado célibe de toda la vida. Lo que sí tuvo oportunidad de comprobar fue que Don Quijote rechazaba con toda vehemencia atribuir la desexualización de su libido a una supuesta ingenuidad infantil. Para que su picardía quedase bien acreditada se detuvo en relatarme una breve historia que figura en las páginas del *Quijote* en una conversación con Sancho:

«Érase una viuda a la que sus familiares y amigos trataban de apartar de su amante por juzgarlo de escasos méritos, a lo que ella respondió: “Pues no lo dejo, porque para lo que yo lo quiero sabe más que Aristóteles”».

VI

Se despide Don Quijote de mí con una efusión impregnada de transferencia emocional, dejando una estela de paciente singular o memorable, tocado por la gloria, al menos en los cuatro puntos que voy a exponer con brevedad, como homenaje al paciente mental común:

*En primer lugar, glorioso como pensador lúcido y razonable, la cara de dignidad de la locura. Sorprende Don Quijote mostrando un pensamiento brillante y luminoso tan pronto como la conversación se aleja de la temática delirante. Sobresalen sus discursos sobre la libertad (II, 58) y los tiempos dorados (I, 11). Dice el cura de la novela: «De manera que como no lo toquen a sus caballerías, no habrá nadie que le juzgue sino por de muy buen entendimiento» (I, 30).

*En segundo lugar, glorioso como rescatador del cerebro de Sancho Panza. A punto de iniciar Don Quijote la segunda salida, visita a su vecino más rústico y tosco y lo extrae del establo para convertirlo en su camarada de fatigas. Una vez en contacto con gente común, sin necesidad de un master ni de una guía profesoral, Sancho se transformó en el *Quijote II*, mereciendo elogios por su forma de pensar y hablar, catalogándolo sus interlocutores como un catedrático, un filósofo o un canónigo. Yo mismo he comentado esta transformación de Sancho como un proceso de socratización. Sancho no se quijotizó, como dice Salvador de Madariaga³ ni se contagió por el delirio de su amo, sino que experimentó una transformación personal más profunda, despertando a la vida como si fuera un discípulo de Sócrates, el maestro de la filosofía oral, o incluso de Salomón. El primer expresidente de la II República española, Niceto Alcalá Zamora⁴, jurista de profesión, colmó de elogios a Sancho no solo como administrador de justicia en la Ínsula de Barataria sino como «excelente juez, mejor sin duda que muchos letrados de universidad».

*En tercer lugar, glorioso como uno de los escasos pacientes de la época no demonizados, tal vez el único famoso. Se libró Don Quijote de ser divinizado o demonizado, como ocurría en los siglos XV y XVI a todos los enfermos mentales, a que era su contexto español el único país donde se mantenía la concepción naturalista del enfermo mental. En 1409 se fundó en Valencia el primer establecimiento psiquiátrico del mundo del que se tienen referencias seguras. En pleno siglo XV funcionaba en España una red de seis establecimientos psiquiátricos hospitalarios.

A la reina Juana de Castilla el pueblo español la había bautizado como «Juana la loca» cuando en cualquier otro país del mundo la hubieran apodado «Juana la posesa». A lo largo del siglo XVI se publican en España varios libros relacionados con la salud mental por Juan Luis

³ Madariaga, S. de: *Guía del lector del «Quijote»* Espasa Calpe, Madrid, 1926.

⁴ Alcalá Zamora, N: *El pensamiento de «El Quijote» visto por un abogado*. Editorial Guillermo Kraft, Buenos Aires, 1947, pp. 116 y ss.

Vives, Huarte de San Juan y otros. Indudablemente atravesaba España por aquella época una Edad de Oro de la psiquiatría precientífica. Como contraste valgan estos dos indicadores: la muerte en la hoguera de Juana de Arco en el siglo XV y la publicación del libro *Malleus maleficarum*, obra publicada por dos dominicos alemanes y apodada «el martillo de las brujas».

*Finalmente, glorioso por haber sido el protagonista principal del *Quijote*, una monumental novela que gracias a él divierte, ilustra y emociona. Divierte por su comicidad hasta el punto de que sería justo dejar de reconocer a Don Quijote como el Caballero de la Triste Figura para identificarlo como el Caballero de la Cómica Figura (tuve ocasión de establecer una analogía en la comicidad absurda entre Kafka y Don Quijote, con motivo de pronunciar una conferencia en el Instituto Cervantes de Praga, el día del aniversario de la muerte de Cervantes). Ilustra porque su vida se acompaña de datos históricos, sociales, religiosos y otros. Y finalmente conmueve y emociona por el tono de espiritualidad sublime encarnada en Don Quijote, un elemento por cierto perceptible sólo para los leyentes de espiritualidad pulcra. En definitiva, una monumental novela estructurada y desarrollada en torno a la historia personal de un paciente mental llamado Don Quijote de La Mancha, un paciente, ciertamente, memorable y glorioso.

BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR SOBRE EL QUIJOTE (POR ORDEN DE FECHAS)

- Don Quijote, un loco lúcido. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 2004; 121, 4: 575-596.
- Dos especies psicopatológicas: Don Quijote y el Licenciado Vidriera. *Torre de los Lujanes* 2005; 56: 45-64.
- El Quijote y su laberinto vital*. Anthropos, Madrid, 2005.
- Don Quijote, entre la usurpación y el delirio*. Fundación Sanofi Aventis, Madrid, 2005.
- Don Quijote, el poder del delirio*. La Hoja del Monte, Madrid, 2015.
- El Quijote como víctima de los tópicos. *Babelia, El País*, 20 septiembre 2016.
- Don Quijote, un paciente mental glorioso y kafkiano. *Salud Mental (México)* 2016; 39,4: 229-234.

DON QUIJOTE EN LA PSICOHISTORIA

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

Académico de Número

Tras el saludo y la cariñosa acogida cervantina del Dr. Joaquín Poch y en la antesala de un Lugar de La Mancha convertido en Consultorio del Dr. Calatayud, pieza de tránsito hasta el diván psiquiátrico en que D. Quijote será atendido por el Dr. Alonso-Fernández, hemos de tratar acerca del papel que desempeña el ingenioso hidalgo, glorioso paciente mental, en la Psicohistoria.

Me cabe así el honor de presentar, una vez más, una obra del eminente psiquiatra y admirado compañero académico centrada en sus estudios histórico-filosóficos relativos a la Psicohistoria, participación iniciada con aquel singular ensayo primicial de la disciplina *Historia personal de los Austrias Españoles*, hace tres lustros, en el marco de las conmemoraciones de los respectivos centenarios de Felipe II y Carlos V. Se referían entonces las 'historias personales' de figuras reales tan relevantes como aquellos monarcas del siglo XVI. Hoy tenemos ante nosotros una obra nueva, *Don Quijote, el poder del delirio*, también 'historia personal', pero no de una figura real de la historia humana, sino de un ejemplar de ficción, aunque de tal naturaleza que, por su impacto social, no parece descabellado considerar su presencia en la historia con un trasfondo que se manifiesta inmanente en el ya largo proceso de su estancia literaria entre nosotros: el hidalgo manchego actúa en la historia como si fuera un auténtico personaje real. ¡Cuánto de quijote está latente en bastantes personas! Y con él ... ¡cuántos de Sancho!

Son varios los textos que hemos escrito sobre las obras de Alonso-Fernández relacionadas con la Psicohistoria y también con D. Quijote. Aunque padezco la enfermedad, difícilmente tratable, de la insoportabilidad repetitiva de lo ya existente, algunas consideraciones antes expuestas debo reiterarlas hoy aquí.

ACERCA DE LA PSICOHISTORIA

Parece apropiado, a la luz del título que se nos ha señalado, que dialoguemos en primer lugar sobre la Psicohistoria. ¿Qué es? En esta ocasión dejaremos hablar al profesor Alonso-Fernández por mediación de su *Manual de Psicohistoria*. Intentemos su caracterización destacando un conjunto de sus notas significativas.

Primera. La Psicohistoria constituye un **área del saber**, que bien podríamos decir de los ‘saberes’, siempre complejos e interconectados, tal que en este caso podría considerarse mejor como **área de hacer** intelectuales, porque él la ha construido con sus ‘haceres’ de ‘historias personales’.

Segunda. Sin rubor alguno la cataloga con naturaleza de **ciencia**, término que reitera profusamente. Este uso actualiza el recuerdo del esquema cuasi-ecuacional de Ortega y Gasset refiriendo la Modernidad en su nucleación ascendente como marco y modelo de establecimiento de la física clásica: Modernidad \approx Razón \approx Ciencia \approx Física Clásica, y ésta en tanto que ‘ciencia ejemplar’. Aún no había explotado la postmodernidad científica iniciada por la Relatividad Especial de Einstein cuyo éxito es la manifestación más notable del sentido histórico-social que late en ella. En esa explosión de ideas novedosas del gozne de cambio de siglo XIX-XX bebe Alonso-Fernández, en su genuina formación, de la filosofía germánica: Sigmund Freud, Edmund Husserl y Karl Jaspers son pilares en los que se sustenta la psicología fundamental del siglo pasado. A ellos une Dilthey y no olvida a los españoles Américo Castro y Gregorio Marañón.

Tercera. Esta ciencia la ‘diseña’ —dice él, al modo de los arquitectos— basada en **‘textos personales’** —es decir, sus obras consideradas como ‘historias personales’— que facilitan a la vez la elaboración de su **metodología**.

Cuarta. Considera como «**definición** esquemática válida y fiable» —expresión suya—, al menos para estructurarla, la «**Historia personal de los protagonistas de la historia**».

Y quinta. Así señala como **objetivo primordial** de la Psicohistoria «la historia de una vida humana inserta en la realidad histórica» formulando dos preguntas capitales: **1ª ¿Cómo fue realmente el personaje?** y **2ª ¿Por qué fue como fue?**

Un análisis crítico de su *Manual*, que básicamente constituiría una ampliación de éste, conduciría a la realización de un tratado mayor que bien merecería la pena disfrutar.

EN TORNO A PERSONAJES HACEDORES DE LA HISTORIA: MARTÍN LUTERO

Entre los personajes reales ‘protagonistas de la historia’ ocupa un lugar destacado, ¡qué duda cabe!, Martín Lutero. En su recuerdo, y en el de las consecuencias de su subversiva inicial actitud frente a las indulgencias papales, han comenzado ya los preludios conmemorativos de un Quinto Centenario que Europa (y con ella el Occidente entero) no puede olvidar y se prepara para celebrar profusamente a partir del próximo día 31 de octubre en que se iniciará el considerado «Año Lutero» que concluirá el 31 del mismo mes de 2017. Aquel acontecimiento, coetáneo con el acceso a las coronas regias de las Españas por Carlos I, daría pie: por una parte, a un debate religioso que en su condición de cisma dividiría, una vez más y radicalmente, a la Cristiandad, división que, de manera análoga a la del siglo XI con la iglesia hoy ortodoxa, perdura tras los 500 años que se recuerdan; y por otra parte, aumentaría notablemente las guerras ensangrentando a Europa por doquier. No obstante, en otro sentido, el acontecimiento primicial facilitó de manera singular la expansión del pensamiento occidental.

El próximo miércoles —pasado mañana— tendré el honor de hablar sobre la **revolución religiosa iniciada por Lutero**, en el «VI Congreso sobre el Protestantismo en España». La suya fue la primera de las revoluciones cuya progresiva integración en el contexto vital europeo facilitaron la construcción de la identidad de esta realidad hoy en crisis que denominamos Europa. La siguieron las revoluciones, citadas por sus respectivos acontecimientos primigenios, científica, 1616, política, 1789, y social, 1848.

Ante tan trascendental acontecimiento y la naturaleza poliédrica del considerado en su Alemania natal como Gran Reformador, con carácter de mito, podríamos preguntarnos y sobre todo preguntarle al Dr. Alonso-Fernández **¿cómo fue realmente Lutero?** y **¿por qué fue como fue?** Oportunas y magistrales fueron las obras de nuestro eminente psiquiatra conmemorativas de los Austrias mayores, de Santa Teresa o ahora las de Cervantes-Quijote que celebramos con gozo. Para

esta ocasión luterana por venir, que tenemos en puertas ante el tan próximo 31 de octubre, momento de 1517 histórico-legendario en el que el monje agustino clavó en la puerta de la iglesia del castillo de Wittenberg las famosas 95 tesis, centradas en la crítica de la lamentable venta de indulgencias y de la soporte actuación papal. Me atrevo a sugerir al profesor que, al menos para mí, sería un motivo de satisfacción disponer de la **'psicohistoria comprensiva'** del generador de la reforma protestante, al menos a modo de ampliación y contraste de la **'psicohistoria psicoanalítica'** de Erik Erikson, de tal manera que nos facilitara con su agudeza intelectual la detección de las contradicciones personales, sincrónicas y diacrónicas, de Lutero así como las de sus doctrinas. Querido profesor y maestro: estamos a la espera de tu aporte de novedad, de rigor y de incremento del conocimiento acerca de un tan singular actor de la historia de Occidente. El doctor Alonso-Fernández sabe que lo que le estoy pidiendo es bastante más que las cinco deliciosas paginitas que dedica al creador de la lengua alemana normalizada como única en su por mí laureado *Manual*.

Entre los personajes elevados a la portada del libro referido se encuentran Leonardo da Vinci y Lutero, formalmente ajenos a su especial tratamiento y en tanto que 'cambiadores del rumbo histórico'; entre los hechos por el profesor propiamente suyos, reales, Teresa de Jesús; y entre los propios de ficción, el Quijote. Pero ha escrito más 'historias personales', tanto de personajes reales, como Santiago Ramón y Cajal, Juana de Castilla, Goya y Felipe V, como de ficción, Don Juan y Mararúa.

DON QUIJOTE EN LA PSICOHISTORIA

Está próxima la entrada en el Consultorio del Dr. Calatayud. Hemos de abreviar. El Caballero de la Triste Figura ocupa lugar en la Psicohistoria de la mente y de la pluma de Alonso-Fernández, de tal manera que se convierte, como hemos anticipado, en auténtico personaje de la historia real con honda penetración e influencias.

El ingenioso hidalgo ocupa plaza de honor en la 'historia personal comprensiva'. El autor exhibe los mecanismos psicoanalíticos y existenciales aplicables y los aplica a D. Quijote, así como establece paralelamente una rigurosa base descriptiva.

El protagonista de la novela cervantina ha quedado integrado en la mentalidad histórica colectiva. Y para él, el eminente psiquiatra ofrece

una perfecta identificación de las conexiones de sentido entre las vivencias del caballero y sus ficcionales tramos biográficos.

La caracterización de Don Quijote que realiza el profesor se establece mediante las siguientes notas:

1. «Nacido en la conciencia identitaria del hidalgo Alonso Quijano como una metaficción», «engendrado con una convicción delirante». Es decir, de *nacimiento delirante*: de la euforia patológica al delirio.

2. *Loco lúcido*, en el que coexisten la sensatez y el delirio, enfermo mental con asombrosa lucidez discursiva.

3. Su megalomanía se robusteció con la apropiación de unas fabulosas dotes físicas, sociales y morales. *Hipomaníaco delirante* con trastorno bipolar tipo II.

4. *Caballero militante del deber*, «lanzado a todo galope a un mundo encantado invadido por la magia delirante».

5. *Erotómano*.

UNOS APUNTES SOBRE CERVANTES

Uno. De relevante valor por su originalidad puede considerarse el juicio que realiza sobre Cervantes, expresado por las siguientes afirmaciones:

- a) Sorpresa (p. 62) por descubrir ¡nada menos que tres siglos antes! ... los errores delirantes.
- b) Gran acierto psiquiátrico (p. 92). «La incontrovertible sabiduría psicopatológica de Cervantes» singular en su tiempo.
- c) Maestro precursor (p. 96): «El más consumado psiquiatra de su tiempo» (p. 9).
- d) «Afinidad literaria empática de Cervantes con el mundo de la locura» (p. 8) que queda manifiesta en diferentes obras.

Así acaba uno creyendo que *El Quijote* es un libro en el que aprender Psiquiatría actual.

Dos. El *cervanticidio*. La gloria que debió corresponder a Cervantes le fue usurpada por el protagonista, por Don Quijote. La historia nos muestra un Quijote mucho más conocido que Cervantes.

Y tres. El único error de Cervantes en la descripción del caso clínico del Quijote fue adjudicar la locura a la lectura de libros, actuación que ponía en riesgo la pérdida del alma y/o del equilibrio mental.

UNA MIRADA FUGAZ AL INTERIOR DEL ENSAYO

Con objeto de señalar, a modo de comentarios fugaces, algunas de las numerosas ideas destacables, para animar a la **lectura del libro, finalidad de este acto**, que sirvan de marco de referencia con el que aproximar y motivar dicha lectura.

1. El Quijote como ente engendrado por la imaginación del hidalgo Alonso Quijano con una convicción delirante, como metaficción en la conciencia identitaria del hidalgo.

2. Cervantes escribe acerca de 'salidas' (al campo abierto, a mucho espacio) y no de 'escapadas' o 'huidas' (de un encierro).

3. Un tema de especial naturaleza en las novelas es el del amor. El Quijote **erotómano** es uno de los capítulos más significativos. Así, sus imágenes de la mujer.

Primera imagen: saturadas de erotismo (nunca concebida como «madre de familia presente o futura, ni como una compañera de trabajo o de aventuras»), pendientes del amor masculino, a modo de panerotización machista de la mujer, propia de las novelas caballerescas.

Segunda imagen: débil o amenazadas, de «fragilidad mental o moral de ella misma o por la amenaza proveniente de los malandrines». El riesgo se debía tanto a la amenaza masculina como a la debilidad femenina ante las tentaciones. Así, la protección de la mujer era uno de los deberes primordiales, deber profesional, de los caballeros andantes.

Don Quijote, preso de **erotomanía sistemática**, muestra de una «exaltación libidinosa hipomaniaca, con la convicción delirante megalómana de sentirse poseedor de una autoimagen fascinante y seductora» enorgullecido por su transformación «en una especie a la vez de Adonis

y Hércules». Su laguna identitaria convierte a Aldonza Lorenzo «aldeana virtuosa y honesta, una moza de bien parecido, aunque rústica, analfabeta y de bajo linaje [...] en su amada princesa y gran señora», Dulcinea del Toboso, primera secuencia de intermetamorfosis delirante. Don Quijote establece así en su mente un **vínculo de amor delirante recíproco**, culminación del delirio megalómano de autometamorfosis.

El delirio erotómano quijotesco consistía en creerse unido por un lazo de amor mutuo a Dulcinea con una convicción absoluta. Este delirio lo experimenta Don Quijote en forma platónica, como amor desexualizado, «guinda romántica y espiritual» por la idealización de la dama.

4. Y finalmente, el Quijote como **dobles usurpador**: a) usurpador de la gloria a Cervantes; y b) usurpador de identidad al hidalgo Alonso Quijano.

Entremos, pues, al Consultorio. Y tras el paso por el Diván psiquiátrico, a la salida, leamos *Don Quijote, el poder del delirio*.

Muchas gracias.

DON QUIJOTE EN EL CONSULTORIO

Por el Excmo. Sr. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

Académico de Número

Resumen

Compartir cartel con ilustres maestros, profesores, amigos, personalidades de la Medicina, Académicos, caballeros e hidalgos de solar y cuna que habrán leído, analizado, criticado y admirado la gran novela de Cervantes. «Don Quijote de la Mancha», supone, hoy para mí un riesgo científico cultural y literario importante que se amortiguara, con nuestro natal y orgulloso mancheguismo. Tarea que podemos abordar como si Dn. Quijote, hidalgo, y Sancho, escudero, acompañante y testigo de los múltiples porrazos, y batacazos sufridos a lo largo de toda la aventura, visitan el consultorio. O también utilizando el texto cervantino como manual de auxilio médico. En este caso tendríamos que historiar, al tridente humano-literario formado por Cervantes, Alonso Quijano y Don Quijote.

En nuestro imaginario dictamen, se trata de un paciente de edad avanzada, asténico, irritable amarillo, que come poco, se desmaya y vuelve en sí, sin crisis cardíacas ni signos hemorrágicos. Traumatismos frecuentes en extremidades, tórax, abdomen y cráneo-encefálicos. Con pérdida de peso y agotamiento como consecuencia de un proceso generalizado sin identificar, de varios años de evolución.

Abstract

Sharing the billing today with illustrious educators, professors, friends, figures from the world of Medicine, Academics, gentlemen and noblemen of all walks of life who have read, analysed, reviewed and admired the great «Don Quixote» by Cervantes is for me a serious scientific, cultural and literary risk, which can be softened through our enduring Manchego pride. A task one can tackle as if Don Quixote, nobleman, and Sancho, squire, companion and witness to the many slings and arrows suffered during their adventures, were to visit our consulting room. Or if one were to use Cervantes' text as a manual for medical relief. Thereupon, one would have to study the human-literary tríflecta comprising Cervantes, Alonso Quijano and Don Quixote.

In our imagined diagnosis, one has an elderly patient who is asthenic, irritable and yellow, who eats little, faints and regains consciousness, with no trace of heart problems or signs of haemorrhaging. Regular trauma to the extremities,

thorax, abdomen and head, with weight loss and fatigue as the consequences of a generalised unidentified process that has progressed over a period of years

Excmo. Sr. Presidente del Instituto Cervantes. Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Académicos. Consejeros. Autoridades Sras., Sres., Amigos Compañeros.

Es de ley, como diría Sancho, agradecer al Instituto Cervantes y a la RANM, las dos instituciones que me permiten compartir cartel con tan ilustres maestros, profesores, amigos, acompañados por importantes personalidades de la Medicina, Académicos, caballeros e hidalgos de solar y cuna con la certeza de que habrán leído, analizado, criticado y admirado la gran novela de Cervantes. «Don Quijote de la Mancha». Lo cual, hoy, supone para mí un riesgo científico cultural y literario importante que intentaremos amortiguar, con nuestro natal y orgulloso mancheguismo.

Mi profesor y amigo el Dr. Alonso Fernández me ha asignado imaginar, una historia clínica teniendo como paciente: «El Quijote en el Consultorio». Ese Quijote rico en enunciados metafóricos, verdaderos tesoros de sabiduría que nos aportan el significado de alguna costumbre perdida o insinúan alguna circunstancia histórica.

Tarea que podemos interpretar como si Dn. Quijote, hidalgo, y Sancho, escudero, acompañante y testigo de los múltiples porrazos, y batacazos sufridos a lo largo de toda la aventura, acuden al consultorio. O también utilizando el texto cervantino como manual para el auxilio médico. En este caso tendríamos que historiar, al tridente humano-literario formado por Cervantes, Alonso Quijano y Don Quijote.

Antes de iniciar mi imaginaria labor clínica, me interesa recordar lo que se ha denominado, con o sin razón, la parte Hipocrática del Quijote: «Advierte Sancho... que hay dos maneras de hermosura: una la del alma y otra la del cuerpo; la del alma campea y se muestra en el entendimiento, en la honestidad, en el buen proceder, en la liberalidad y en la buena crianza y todas estas partes caben y pueden estar en un hombre feo y cuando se pone la mira en esta hermosura y no en la del cuerpo suele nacer el amor con ímpetu y con ventajas. (D.Q. II, LVIII, 989-90).

... y bástale a un hombre de bien no ser monstruo para ser bien querido como tenga los dotes del alma que te he dicho». (D.Q. II, LVIII, 989-90). Una especie de juramento hipocrático, en el que se integran valores que nunca deben apartarse y siempre presidir la buena práctica médica:

«mis intenciones siempre las enderezo a buenos fines que son de hacer bien a todos y mal a ninguno».

La apertura de un consultorio médico, aunque imaginario, obliga a diferenciar la Sanidad, de la Salud. La primera como la aplicación de normas para conseguir la salud, y la salud no sólo como la ausencia de enfermedad sino la consecución del máximo estado de bienestar físico, mental y social.

Sabemos que los comienzos de cualquier consultorio médico, son agobiantes, y el agobio puede ser tan tenso que el consultorio fracase. En el momento actual las variables que deben tenerse en cuenta, para el correcto y efectivo funcionamiento de un consultorio son múltiples y distantes de las de los siglos XVI y XVII: el lugar, préstamos, equipo, empleados, licencias, requisitos de seguridad, pudiendo llegar a frustrarnos.

En nuestra estructura sanitaria de hoy debería permanecer aquel básico y fundamental, primer encuentro o relación médico-enfermo, excelentemente analizada por Dn. Pedro Lain Entralgo; evolucionado hoy a relación médico-enfermo-paciente-usuario-cliente, bajo el amparo de una organización a la que denominamos «centro de salud», lugar, por cierto, donde todo lo que allí se trata y se analiza carece de salud; salud, imposible de garantizar por sistema sanitario alguno, el cual solo puede garantizar la asistencia sanitaria.

Hoy en día, en bastantes consultorios, la palabra, el tiempo, la ciencia y las manos pasan a un segundo plano en beneficio de las credenciales con compañías de seguros, conseguir un seguro de negligencia, un equipo instrumental, el software y los repuestos tecnológicos adecuados. Puede ser útil una copia del Physicians and Computers Journal como guía a través del laberinto de la electrónica disponible. Y para ahorrar tiempo, palabras y por supuesto el contacto humano, un programa de software sin documentos. Solo faltaría el drom como transporte sanitario.

Desde sus orígenes, el ser humano ha tratado de explicarse la realidad y los acontecimientos trascendentales que se suceden en su caminar: la vida, la muerte o la enfermedad. El papel de la medicina en los siglos XVI y XVII se basaba en: «Curar pocas veces, aliviar a menudo, consolar siempre». Modelo o, como ahora se dice «protocolo» que no debe olvidarse a pesar de la incorporación de la última tecnología diagnóstica y terapéutica en cualquier aspecto o faceta de la medicina.

En los siglos XVI y XVII el consultorio médico, la consulta médica, social o el simple consejo humano, es decir, la primera relación médico-

enfermo, podía ocurrir en el mismo lugar donde se había producido la lesión o accidente, en la cabecera de la cama, en cualquier lugar más o menos aseado de una estancia, posada, barbería o casa del galeno más próximo, lugar en el que podían colaborar un nutrido y dispar grupo de profesionales carentes de formación reglada: algebristas o sanadores de huesos (D.Q. II, XV, 658), empíricos especializados en fracturas y dislocaciones, hernistas o sacapotras (D.Q. I, XXIV, 229) especializados en la reparación de hernias inguinales, sacadores de piedras enclavadas en la uretra, sacamuelas, barberos sangradores, parteras y personajes varios que añadían a su oficio sanador ingredientes mágicos y recursos supersticiosos e invocaciones demoníacas o milagreras.

Sin duda el Quijote ha sido y sigue siendo punto de encuentro y fuente de importantes y discrepantes estudios psicológicos, en el campo de la psiquiatría y de la sociología, si bien en aquel entonces la medicina estaba más próxima a la alquimia y a la magia que a la ciencia médica actual, podemos encontrar opiniones para todos los gustos, como, estoy seguro también oiremos en el día de hoy.

En aquel entonces lo que el médico necesitaba saber era el conocimiento de la naturaleza y sus secretos. Hoy está más ligado a Internet y redes sociales fuentes que el médico necesita incluir en su formación y tener importante dominio de computación y electrónica para la práctica médica.

En el Quijote, no encontramos referencia, ni como tal se describe, consultorio médico bien definido, en contraste con la frecuente y variada patología que se describe. «¿Qué pie sacaste cojo, qué costilla quebrada, qué cabeza rota, para que no se te olvide aquella burla?». Traumatismos y lesiones que se describen en casi todas sus posibles formas y biomecanismos y que van desde alfilerazos, azotes, patadas y pedradas, manteos, mordiscos, coces, estacazos, porrazos, hasta, varapalos y zancadillas entre otros. Igualmente, con detalle, cardenales, chichones, crujimientos, desmayos, dolor, parasismos, mal de dientes y muelas, y aunque el Hidalgo el Escudero y Rocinante son los más perjudicados, están muy repartidos entre todos los protagonistas.

Casi toda la patología que un recién licenciado en Medicina de la época necesitaría saber, para ejercer con dignidad su profesión, empezando por la casi desaparecida medicina rural, escenario base de todo lo que ha llegado después, incluyendo los indescriptibles avances tecnológicos, que por supuesto, para poder utilizarlos adecuadamente requieren conocimientos básicos en cualquier especialidad.

Thomas Shelton en 1612 propone una lectura médica del Quijote, atendiendo a las múltiples perspectivas que de la materia sanitaria se ofrecen en la obra. Una visión temprana que llevó a diversos autores como Sydenham, a recomendar alguno de sus discípulos la lectura del Quijote.

Pero repasemos la actividad asistencial habida en el imaginario consultorio, bien simulando su visita o bien valiéndonos del editado texto para dar consejos, por supuesto, ni en la consulta imaginaria ni en el posible consejo, incluiremos el comentario psiquiátrico o psicológico que entendemos le corresponde al maestro y gran amigo Prof. Alonso Fernández en el consultorio de aquí al lado.

No obstante mientras tomamos datos y filiamos, al imaginario hidalgo en el imaginario consultorio, nos planteamos dos preguntas: ¿quién será más loco?, ¿el que lee o el que destruye la lectura?

No sé si podríamos afirmar, aunque a mí, así me lo parece, que desde el comienzo de la novela decidí Dn. Miguel que Alonso Quijano se volverá loco, cristianizándose como Don Quijote. «... con estas razones perdía el pobre caballero el juicio» (D.Q. II, 29), y, al final, ... «del poco dormir y del mucho leer se le secó el cerebro, de manera que vino a perder el juicio» (D.Q. II, 30).

El Quijote, el relato cervantino, incluyendo la ayuda y consejos sanitarios a y de Sancho, cómplice fiel, no solo de las aventuras sino de golpes, y apaleos, como colaborador, como testigo visual o animador en los improvisados consultorios. Decía, que el Quijote, podría, hacer más llevadero el ejercicio de la medicina rural, que en mi opinión, e insisto, hoy debería ser obligatoria.

Don Quijote y Sancho muestran la cara y cruz de la moneda que es el hombre formando como alguien dijo un «Quijosancho» de especiales características.

Sancho, escudero, enfermero, recepcionista, generalmente rechazado como consejero y mentor, pero siempre dispuesto a socorrer a su hidalgo caballero, cuando en aprietos estuviera en el ejercicio de su noble profesión, bien lesionado, en el cobro de posibles igualas alimenticias e incluso, estableciendo un sistema de salud en Barataria.

Al recibirlo en el imaginario consultorio de la Mancha o en el no menos imaginario de una Ciudad Sanitaria nos damos cuenta, percibimos que: Don Quijote representaría hoy también, muchos de los valores perdidos bajo lo concebido como cambio y en mi opinión erróneamente bautizado como progreso; la encarnación del ideal en el hombre, el amor al prójimo, el desinterés, la lucha contra la hipocresía, y la fantasía etc.

En el Quijote se ridiculiza a la sociedad caballeresca de entonces, cuyos «pares», de hoy, sin équido, disfrutan con la crítica impune junto a una absoluta incapacidad para «...deshacer tuertos...» Simboliza el Hidalgo la vertiente más noble de la condición humana y Sancho hombre de llaneza plena, rasante vuelo y elemental astucia, no corre riesgos si no existen beneficios de algún tipo. Pero casi siempre de una fidelidad sin límites y un respeto sin vacilaciones.

Nuestra modesta y criticable aportación está basada en el análisis de algunas de las situaciones que, en mi opinión, tenían algo que ver o podían encajar en la elaboración de la historia clínica, y conseguidas en la novela, edición de La Junta de Comunidades de Castilla la Mancha del año 2005, realizada al cuidado de Francisco Rico (Quijote D.Q. I o II parte, capítulo en número romano VI y número de página)

Filiación: ... «hidalgo de los de lanza en astillero, adarga antigua, rocín flaco y galgo corredor... una olla de algo más vaca que carnero, salpicón las más noches, duelos y quebrantos los sábados, lentejas los viernes, algún palomino de añadidura los domingos...

Edad: «Frisaba la edad de nuestro hidalgo con los cincuenta años, era de complexión recia, seco de carnes, enjuto de rostro; gran madrugador y amigo de la caza.» (D.Q. II, 28).

Antecedentes Familiares: «Tenía en su casa una ama que pasaba de los cuarenta, y una sobrina que no llegaba a los veinte, y un mozo de campo y plaza, que así ensillaba el rocín como tomaba la podadera.» (D.Q. II, 28).

Exploración: Tanto si se hubiera realizado, «in situ», o durante el transporte como lesionado, Cervantes no describe con detalle la situación clínica, lo ocurrido entre lesión y lesión, solo algunos síntomas y la energía suficiente para seguir transitando, siempre como el «caballero andante» que busca nuevas aventuras. La epicrisis siempre fue favorable porque todas las posibles complicaciones, tuvieron resolución espontánea, con difícil control de su evolución. Traumatismos y lesiones que se restauran y remedian sin secuelas con reposo relativo, movilización precoz y sin que supongan bajas laborales o por accidente, sin parecido o semejanza con la actualidad, excepto en la frecuencia de la siniestrabilidad laboral.

El primer episodio traumatológico del que es víctima don Quijote ocurre a poco de abandonar la venta una vez armado caballero: «arremetió [...], con tanta furia y enojo, que si la buena suerte no hiciera que en la mitad del camino tropezara y cayera Rocinante, lo pasara mal el atrevido mercader. Cayó Rocinante, y fue rodando su amo por el campo

(D.Q. I, IV, 48-54). Semejante costalazo se repite con frecuencia a lo largo de la novela. Y estando aún caído don Quijote «un mozo de mulas [...] llegándose a él, tomó la lanza y, después de haberla hecho pedazos, con uno de ellos comenzó a dar a nuestro don Quijote tantos palos, que [...] le molió como cibera ». (D.Q. I, IV, 54).

... «puro molido y quebrantado», una vez en casa, «lleváronle a la cama, y, catándole las heridas, no le hallaron ninguna; y el dijo que todo era molimiento por haber dado una gran caída con Rocinante. (D.Q. I, V, 59-60).

En la mayoría de las ocasiones, a pesar de la aparatosidad de la escena, el caballero solo esta dolorido, magullado, molido o quebrantado y casi nunca herido, y, por supuesto, entero e impasible dispuesto a una nueva aventura.

Clínicamente los traumatismos recibidos por don Quijote cursan con transitoria y leve disminución del nivel de conciencia, con ridículas o mínimas lesiones corporales, sin repercusión en su quehacer posterior profesional o aventurero, ya que sigue cabalgando, luchando, respirando con las costillas rotas, realidades clínicas que entonces, y ahora, serían invalidantes: le sepultan «dos costillas en el cuerpo» (D.Q. I, XVIII, 180). Otras veces, la gran paliza no produce heridas porque a pesar del gran molimiento «catándole las heridas no le hallaron ninguna» (D.Q. I, V, 65).

El mismo considera que «... las heridas que se reciben en las batallas antes dan honra que la quitan». (D.Q. I, XV, 136). Solo se siente vencido y sin honra, cuando frente al de la Blanca Luna, casi sin tocarle con la lanza, Don Quijote y Rocinante dan en el suelo. (D.Q. II, LXIV, 1047).

Un contratiempo de semejantes características, supuso, el derrumbe moral del hidalgo: «Déjalos estar, amigo, que esta afrenta es pena de mi pecado, y justo castigo del cielo es que a un caballero andante vencido le coman las adivas y le piquen las avispas y le hollen puercos». (D.Q. II, LXVIII, 1066).

Ni Don Quijote, ni Sancho jamás estuvieron de baja, como ya hemos indicado, ni obtuvieron indemnización alguna, tras las lesiones sufridas en solitario, en grupo, contra aspas o animales. Don Quijote se autocompensaba con el recuerdo, con el sueño de su hechizada Dulcinea. Coexiste en mi opinión una tendencia constante a ridiculizar y ensañarse con el personaje principal de la novela a través de los golpes, fracturas, heridas y traumatismos que sufre el hidalgo, tras abundantes palizas, ficticias y paralizantes unas, otras, bochornosas y sonrojantes, que con seguridad

necesitarían hoy ingreso hospitalario y serían de pronóstico reservado cuando no grave e incapacidad permanente total.

Se entiende fácilmente que a lo largo de la fábula, y de forma progresiva se quiere anular, destruir, ridiculizar y demostrar la vacuidad de la misión del personaje, usando la enfermedad, quitándole la salud, que el propio hidalgo reconoce no tener; impidiéndole llevar a cabo su cometido, e incluso hacer realidad su unión con Dulcinea.

Usando ahora el texto como elemento de consulta no podían faltar, exageradas e irreales lesiones, parodiando a las de los caballeros andantes. Ridiculizados con la representación de una sucesión de cabezas y cuerpos cortados, gigantes, encantadores, personajes reales y mitológicos. Al revisar el archivo de este imaginario consultorio encontramos enfermedades metabólicas, infecciosas, digestivas, mentales y congénitas.

Se señalan incontables síntomas, y algún síndrome en el que incluye dolores, diarreas, vómitos, mal sabor de boca y en otros casos tos, hemorragias, enfermedades de los ojos (Maritornes, Clara Perlerina), insolaciones, ictericia. El propio don Quijote está casi siempre amarillo. Caries, desmayos, coma, y como no los tremendos males producidos por los encantadores; tanto físicos como morales, de los cuales casi el único destinatario es el caballero.

Enfermedades digestivas agudas, acompañadas de flatulencias y mal olor como la tremenda gastritis provocada por el bálsamo de Fierabrás que aunque pretendía curar... «apenas lo acabó de beber comenzó a vomitar de manera que no le quedó cosa en el estómago» (D.Q. I, XVII, 167). Las de tipo infeccioso y parasitario también tienen su representación que D. Quijote así las refiere: Infección en la «calentura pestilente» que había acabado con «el cuerpo muerto» (D.Q. I, XIX, 189), o en Sancho, que... «comenzó a dar diente con diente, como quien tiene frío de quartana» (D.Q. I, XIX, 186-187).

También hay referencias a la sarna (D.Q. I, XII, 122), o a las «pulgas de la cama» de Sancho (D.Q. I, XXX, 329).

Don Quijote, después de un largo periplo lleno de aventuras y desventuras vuelve a su pueblo, y en nuestro consultorio imaginario, revisando la historia no digitalizada, comprobamos que ha sufrido humillación tras humillación; confundido desde el encantamiento de Dulcinea, desengañado por los acontecimientos —vivididos, inventados o soñados— ocurridos en la Cueva de Montesinos, despreciado y ridiculizado en el palacio de los Duques, desacreditado en Barcelona y derrotado por el Caballero de la Blanca Luna en las playas de la ciudad Condal.

Situaciones comprometidas, que nunca fueron aceptadas por el hidalgo, cambiando la realidad ante Sancho: «Pero ¿qué digo, miserable? ¿No soy yo el vencido? ¿No soy yo el derribado? ¿No soy yo el que no puede tomar arma en un año? Pues ¿qué prometo? ¿De qué me alabo, si antes me conviene usar de la rueda que de la espada?»(D.Q. II, LXV; 1164).

Anotaremos en nuestra imaginaria historia clínica que Don Quijote asumía ante sí, un futuro bastante desolador: su dama encantada, y con los augurios que no la volverá a ver, su biblioteca quemada, sin sus sueños y, sobre todo, sin su libertad de leer el mundo.

Un capítulo importante y de moda en todas las épocas y en todos los consultorios de hoy de ayer y de siempre es el referente a la nutrición. No solo encontramos la dieta como tal sino bien diferenciada según el personaje y actividad. Por ejemplo: Consejos dietéticos: «la ternera mejor que la vaca y el cabrito mejor que el cabrón» (D.Q. I, II, 46); «come poco y cena más poco» (D.Q. II, XLIII, 901), «que el trabajo no se puede llevar sin el gobierno de las tripas» (D.Q. I, II, 16).

La dieta de Sancho, que podríamos equipararla a la llamada dieta mediterránea: prefiere la carne, el queso, el vino, etc.

Y como final recomienda, la dieta, el descanso, la higiene, son recomendadas, como prevención aunque raramente se cumplen.

La frecuencia de todos estas lesiones y exageraciones sin duda hubieran provocado listas de espera y bloqueo, como en los tiempos que nos ha tocado vivir, la buena marcha del consultorio, a pesar de la buena disposición del curandero, barbero o medico.

PAUTAS TERAPEUTICAS

En la novela se describe que el caballero andante debía ser médico y herbolario (D.Q. II, XVIII, 710) de tal suerte que podía auto medicarse o como ocurre en la actualidad utilizar recetas de uso personal. Sin embargo no es siempre caballeresco, el trato que se dispndia a médicos y cirujanos, como crítica mucha veces irónica casi ofensiva, como al inefable Pedro Recio de Tirteafuera (D.Q. II, XLVII, 931), en donde se utiliza la lesión y la propia medicina como castigo a diferentes personajes; siendo el medico en muchas ocasiones duramente criticado como aquel que purga a la mujer del labrador de Miguelturra a la que asesina (por eso es viudo); o el nombre despectivo de sacapotras (D.Q. I, XXIV, 252). O cuando al

caballero de Febo «le echaron una de estas que llaman melecinas» (D.Q. I, XV, 151) es decir una lavativa.

En aquella época, los barberos, sangradores, curanderos tenían más importancia en el ejercicio de la medicina asistencial o sintomática. Como ahora o quizás mas era importante la indicación del remedio y su correcta aplicación, para lo cual estaban los manipuladores reales, ¿hoy especialistas? y junto a médicos, cirujanos, y barberos surgen los magos y encantadores.

De forma similar se hacia una clasificación de los medicamentos, de tal forma que los emplastos, bizmas, purgantes, sangrías, ungüentos solo podían aplicarlos los que tuvieran reconocimiento real y el bálsamo de fierabrás, y yerbas para curar y alimentarse los que tuvieran un reconocimiento caballeresco. En La Mancha el «mal de ojo» el «mirar de asiento» o la «purga» son prácticas todavía hoy bastante corrientes.

Para finalizar nuestra historia clínica y poder certificar la defunción es obligada la pregunta: ¿Quién ha muerto?, ¿Don Quijote? ¿Alonso Quijano? O como es habitual los héroes de las leyendas viven y mueren en la ficción, incluso algunos pasan a la realidad provocando pasiones como si hubiesen sido reales. ¿O bien la historia y su popularidad han hecho de Don Quijote un personaje real? Respuesta que dejo para que la revelen en el consultorio vecino

De cualquier forma el final de la fábula es la muerte, como la del protagonista que lo hace por enfermedad teniendo una muerte serena en la cama junto a sus amigos y familiares.

Aun, sin necropsia y basándonos en la evolución clínica, no tenemos más remedio que plantearnos varias cuestiones: ¿Cuál fue la causa? ¿De que muere? ¿De viejo? ¿De tristeza? ¿De tumor cerebral? ¿Hematoma subdural crónico? ¿Por arteriosclerosis? ¿Por un cuadro oncológico general? ¿O simplemente como un personaje de novela que no podía terminar en una casa de salud mental o con una craneotomía?

¿Podría haber tenido la descrita demencia causas orgánicas? ¿Demencia senil o arteriosclerosis?, ¿Lo que hoy llamamos enfermedad de Alzheimer? o simplemente una tumoración que explicaría sus visiones sus cambios de carácter sus alegrías y sus depresiones que ya entonces, como hoy, podrían provocar la muerte.

EN RESUMEN:

En nuestro imaginario dictamen, basado en lo narrado y escrito por Cervantes, podemos afirmar, con la debida reserva, que estamos ante un paciente de edad avanzada, asténico, irritable amarillo, que come poco, se desmaya y vuelve en sí, sin datos que revelen una enfermedad infecciosa, sin crisis cardíacas ni signos hemorrágicos, sin trastornos metabólicos, en donde se descarta cualquier patología aguda. Traumatismos frecuentes en extremidades, tórax, abdomen y cráneo-encefálicos. Circunstancia esta última que nos permite afirmar, sin haber seguido protocolo alguno, que Don Quijote padecía un síndrome, basado politraumatismos múltiples con pérdida de peso y agotamiento como consecuencia de un proceso generalizado sin identificar, de varios años de evolución, cuyo diagnóstico diferencial es difícil a falta de pruebas complementarias y cuyo cuadro clínico hoy se hubiera podido precisar más utilizando las exploraciones complementarias y la moderna tecnología, posiblemente con deterioro de la historia y exploración clínica hipocrática.

Muchas gracias.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

Todas las citas sobre la novela «Don Quijote de la Mancha», se han obtenido de la edición de La Junta de Comunidades de Castilla la Mancha a través de la Empresa Pública Don Quijote de la Mancha del año 2005. Edición realizada al cuidado de Francisco Rico (Quijote D.Q. I o II parte, capítulo en número romano VI y número de página)

Larraín AC. Pica en Don Quijote. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 609-11.

Montes J. Biblioteca Médica de Cervantes. (Abstract) XX Reunión Ordinaria de la Sociedade Galega de Medicina Interna. A Coruña 14 y 15 de abril de 2005.

XIX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE NOVIEMBRE DE 2016

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

PRESENTACIÓN DEL LIBRO: *UNIVERSO Y DIOS*

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

Académico de Número

Resumen

Se expone el libro «Teología de la creación del Universo. Volumen I. Universo y Dios», editado por Publicia, primera parte de la tesis doctoral en Teología de título «Teología de la Creación del Universo y de la relación de Dios con su obra cósmica», cumpliendo la tradición académica de la presentación de las publicaciones de sus miembros.

La obra tiene como eje el ejercicio de la razón (ámbito del *saber*, del *conocer*) y como referencia, en tanto que contraste fundamental, la Filosofía de la Naturaleza, la física (astronomía, astrofísica, cosmología), de modo que la fe (ámbito del *creer*), es racionalizable, aunque sean irracionales (que no necesariamente irracionales) los principios. En ella se integran las diferentes perspectivas que se hacen presentes en la consideración del problema: filosofía, física, matemática, psicología y teología con sus respectivas revisiones en el marco de la historia, con apertura a distintos posibles futuros.

Abstract

The book «Theology of the creation of the Universe. Volume I. Universe and God», published by Publicia, first part of the doctoral thesis in Theology titled «Theology of the creation of the Universe and the relationship of God with his cosmic work» is described. The presentation of the academicians' publications is an academic tradition.

The axis of the work is the exercise of reason (knowledge area) and as reference, as a fundamental contrast, philosophy of Nature, physics (astronomy,

astrophysics, cosmology), so that the faith (area of believing) is rationalizable, although the principles are arrational (which are not necessarily irrational). The different perspectives present in the consideration of the problem: philosophy, physics, mathematics, psychology, and theology with its respective revisions in the context of the history, with openness to different possible futures, are integrated.

La tesis doctoral en Teología se titula «Teología de la Creación del Universo y de la relación de Dios con su obra cósmica». Se ha editado el libro «Teología de la creación del Universo. Volumen I. Universo y Dios» por Publicia, objeto de esta presentación.

Se ha publicado una vez defendida la tesis doctoral en Filosofía «En torno al tiempo. De las diversas concepciones del 'Tiempo' a los posibles tiempos naturales. Una revisión histórico-filosófica integradora de los aportes intelectuales de la Física, Matemática, Teología y Psicología y abierta al futuro».

1. NOTAS DE INTROITO

Primera. La **intención** de esta presentación consiste en **cumplir** con la tradición de presentar los libros que se publican.

Segunda. La obra tiene como eje el ejercicio de la **Razón** (ámbito del *saber*, del *conocer*) y así se ha presentado como tesis doctoral en Teología. La referencia, en tanto que contraste fundamental, se tiene en la Filosofía de la Naturaleza, la **Física** (astronomía, astrofísica, cosmología).

Tercera. La **Fe** (ámbito del *creer*), es racionalizable, aunque sean arracionales (que no necesariamente irracionales) los principios.

Cuarta. En la obra se integran diferentes **perspectivas** que se hacen presentes en la consideración del problema: **Filosofía, Física, Matemática, Psicología y Teología** con sus respectivas revisiones en el marco de la **Historia** (y, además, con apertura a posibles futuros)

2. ÍNDICE DE LA “TEOLOGÍA DE LA CREACIÓN DEL UNIVERSO Y DE LA RELACIÓN DE DIOS CON SU OBRA CÓSMICA”

Introducción

Estructura de la tesis

0.1. OBJETO DE LA TESIS. POSTULADOS (DE FE) QUE SE ASUMEN

1. Objeto de la tesis
2. Postulados primordiales
3. La ‘creación’ del Universo, sí; la ‘creación’ del hombre, no
4. Trasfondo intelectual que transparece en la tesis: El ‘contenido fundamental del saber’
5. En torno a la concepción de ‘problema’

0.2. ¿QUÉ ES TEOLOGÍA?

1. *La revelación como postulado de respectividad*
2. Breves notas filológicas e históricas
3. Análisis crítico con referencia a la teología católica actual
4. Una consideración respecto a la fundamentación de la teología de la Reforma

0.3. TEOLOGÍA DE LA ‘CREACIÓN DEL UNIVERSO’

1. Precisión del objeto de la tesis
2. Los referentes clásicos de la ‘teología de la creación’
3. Algunas consideraciones significativas en la ‘teología de la creación’ tradicional
4. La tradicional confusión Mundo-Universo
5. Notas caracterizadoras de esta ‘Teología de la Creación del Universo’

PRIMERA PARTE. DIOS. *EL PROBLEMA DE DIOS*

- 1.1. EN TORNO A LA DIVINIDAD
- 1.2. EL 'DIOS DE LOS JUDÍOS': LA CONCEPCIÓN UNITARIA DE DIOS
- 1.3. EL 'DIOS DE LOS CRISTIANOS': UNO Y TRINO
- 1.4. EL 'DIOS DE LOS FILÓSOFOS'
- 1.5. 'ATRIBUTOS CÓSMICOS' DE DIOS

SEGUNDA PARTE. EL PROBLEMA DEL UNIVERSO: «EL TODO LO QUE EXISTE»

- 2.1. CONCEPTO DE UNIVERSO
- 2.2. COSMOLOGÍA Y COSMOLOGÍAS
- 2.3. COSMOLOGÍAS PRIMITIVAS
- 2.4. COSMOLOGÍA ARISTOTÉLICO-PTOLEMAICO-ESCOLÁSTICA
- 2.5. LOS ALBORES DE LA MODERNIDAD
- 2.6. NICOLÁS COPÉRNICO (1473-1543): SISTEMA MATEMÁTICO HELIOCÉNTRICO
- 2.7. TYCHO BRAHE (1546-1601)
- 2.8. GIORDANO BRUNO (1548-1600): SU ANÁLISIS DE LA OBRA DE COPÉRNICO
- 2.9. LA MODERNIDAD
- 2.10. GALILEO GALILEI (1564-1642): ORTO DE LA MODERNIDAD
- 2.11. JOHANNES KEPLER (1571-1630): PRIMERA FASE DEL *PROCESO DE MATEMATIZACIÓN*
- 2.12. RENÉ DESCARTES (1596-1650): LOS VÓRTICES
- 2.13. EL 'SISTEMA DEL MUNDO' DE NEWTON (1642-1727): SEGUNDA FASE DEL *PROCESO DE MATEMATIZACIÓN*
- 2.14. PIERRE-SIMON DE LAPLACE (1749-1827): LA CONCLUSIÓN DEL *PROCESO DE MATEMATIZACIÓN* DE LA MECÁNICA CLÁSICA
- 2.15. LA POSTMODERNIDAD (1900-?): LAS REVOLUCIONES RELATIVISTA Y CUÁNTICA
- 2.16. EL UNIVERSO DE ALBERT EINSTEIN (1879-1955)
- 2.17. COSMOLOGÍA FÍSICA ACTUAL: ORIGEN Y EVOLUCIÓN DEL UNIVERSO, EL MODELO DEL *BIG BANG*
- 2.18. EL UNIVERSO EN PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS ABIERTAS AL FUTURO

TERCERA PARTE. EL PROBLEMA DE LA RELACIONALIDAD DIOS-UNIVERSO

- 3.0. INTRODUCCIÓN. LOS *PROBLEMAS CONCRETOS* DESDE LA RELACIONALIDAD DIOS-UNIVERSO
- 3.1. EL *GÉNESIS*: ORIGEN, PRINCIPIO Y REFERENTE
- 3.2. EL COSMOS HEBRAICO
- 3.3. *COSMOLOGÍA CRISTIANA*: EL SISTEMA ARISTOTÉLICO-PTOLEMAICO-ESCOLÁSTICO
- 3.4. MARTÍN LUTERO (1483-1546): SUS REFERENTES
- 3.5. CALVINO (1509-1564): TEOLOGÍA DE LA CREACIÓN SEGÚN *LA INSTITUCIÓN DE LA RELIGIÓN CRISTIANA*
- 3.6. EL UNIVERSO, CUESTIÓN TEOLÓGICA: LA CONDENA DEL COPERNICANISMO, 1616
- 3.7. GIORDANO BRUNO (1548-1600): UNA CONCEPCIÓN METAFÍSICO-TEOLÓGICA DEL UNIVERSO
- 3.8. GALILEO: LA REVOLUCIÓN TEOLÓGICA. I. EN TORNO A LAS SAGRADAS ESCRITURAS
- 3.9. GALILEO: LA REVOLUCIÓN TEOLÓGICA. II. EL *PRINCIPIO DE MATEMATICIDAD* DE LA NATURALEZA
- 3.10. TEOLOGÍA COSMOLÓGICA NEWTONIANA
- 3.11. UNAS NOTAS CIENTÍFICO-RELIGIOSAS POSTNEWTONIANAS EN LA CIENCIA DE LOS SIGLOS XVIII Y XIX: EL *NEWTONIANISMO*. JORGE JUAN, MUTIS, LAGRANGE Y LAPLACE
- 3.12. LOS 'ARGUMENTOS' DE LA EXISTENCIA DE DIOS Y LA TEOLOGÍA DE INMANUEL KANT (1724-1804)
- 3.13. ATEÍSMO POSTNEWTONIANO Y POSTKANTIANO
- 3.14. ALBERT EINSTEIN (1879-1955): «DIOS NO JUEGA A LOS DADOS»
- 3.15. LA EXPANSIÓN DEL UNIVERSO. LEMAÎTRE (1894-1966): EL *PROBLEMA DEL ORIGEN*
- 3.16. EN TORNO A ZUBIRI: METAFÍSICA Y TEOLOGÍA DEL COSMOS
 - A) LA METAFÍSICA ZUBIRIANA DEL UNIVERSO: EL UNIVERSO DE LA *ESTRUCTURA DINÁMICA DE LA REALIDAD*
 - B) TEOLOGÍA ZUBIRIANA DEL COSMOS
- 3.17. LA COSMOLOGÍA ACTUAL EN TANTO QUE UN MODO DE CONFLUENCIA DE LA FÍSICA Y LAS RELIGIONES MONOTEÍSTAS EN TORNO AL PROBLEMA DEL ORIGEN DEL UNIVERSO

- A) EL PROCESO HISTÓRICO
 - B) EL MODELO COSMOLÓGICO VIGENTE: FÍSICA Y FILOSOFÍA
 - C) CONSIDERACIONES COMPLEMENTARIAS
 - D) REFLEXIONES TEOLÓGICAS: Y ... DIOS: ¿QUÉ?, ¿DÓNDE?, ¿CUÁNDO?
- 3.18. EL PRINCIPIO ANTRÓPICO: EL PRINCIPIO DE LOS PRIMEROS PRINCIPIOS
 - 3.19. EL PROBLEMA DEL 'FIN DEL MUNDO' *VERSUS* EL PROBLEMA DEL 'DESTINO DEL UNIVERSO'
 - 3.20. HAWKING. EL 'UNIVERSO AUTOSUFICIENTE': LA INNECESARIEDAD DE DIOS
 - 3.21. LAS NUEVAS IDEAS *EXTRAORDINARIAS* DE PENROSE: *RESIDUOS* DE UN UNIVERSO PRECEDENTE

Consideraciones finales. a modo de conclusiones

Bibliografía

3. UNAS CONSIDERACIONES RELEVANTES

En el marco general de la obra pueden indicarse algunos aspectos especialmente significativos:

1. En el proceso histórico humano:
 - a) La crítica a la teología de Calvino en su *Institución de la religión cristiana* acerca de la creación y de la relación de Dios con el Universo.
 - b) El denominado *Principio de matematicidad de la Naturaleza* introducido por Galileo.
 - c) Las revoluciones de Einstein.
2. En la visión del Universo desde la cosmología física actual:
 - a) La consideración de 'átomo primordial' por Lemaître y las interpretaciones creacionales.
 - b) El problema del 'fin del mundo' *versus* el problema del 'destino del Universo'.

3. En opciones de futuro:

- a) La crítica a la creencia de Hawking sobre «Universo autosuficiente» presentando la innecesariedad de Dios.
- b) La crítica a las «nuevas ideas extraordinarias» de Penrose basadas en la detección de unos supuestos residuos en la radiación de fondo de un Universo precedente.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias D. Francisco por tan excelente obra en que aborda la Teología de la Creación, del Universo expresado en «*lenguaje matemático*», en sus aspectos físicos, científicos, filosóficos y teológicos. Partiendo de la Filosofía griega del concepto de causa «*aitia*» hay que distinguir la *Causa material*, de que está hecho, la *formal*, que es, la *final* que función tiene, la *eficiente* que lo ha traído a la existencia. Pero también hay un sentido trascendente «*Causa causarum*», que nos lleva a Dios diferente de los seres finitos, no limitado, omnipresente y perfecto. El hombre como *ser racional* con libertad tiene una *responsabilidad*, lo expresa Aristóteles en su «*Ética a Nicomaco*» Plotino considera que el alma humana tiene diversas potencias, la percepción sensorial que nos pone en contacto con el mundo inferior, y el racional discursivo «*nous*» trasciende a la eternidad. La trilogía *via, veritas, vita*: El camino para conocer la verdad propio de la Filosofía y de incorporación a la vida trascendente de la Teología. Tanto es así que cuando el Hijo del hombre encarnado aparece en este mundo afirma «*Yo soy el camino, la verdad y la vida*». Nos habla para precisar y evitar errores del Concilio de Nicea, pero también el de Calcedonia 451 sobre la Encarnación. La Religión es como una brújula que guía desde la Fe. S. Agustín en «*Civitate Dei*» 417 cundo tiene 63 años expresa «*somos y sabemos que somos*» y «*si fallor, sum*». Si yerro soy. *La paz de todas las cosas es la tranquilidad en el orden*, sus «*Confesiones*» son una plegaria. Antecede a Rene Descartes «*Cogito ergo sum*» pienso luego existo.

Leon XIII en *Aeternis Patris* clarifica la relación entre Filosofía y Ciencia y al plantear el Concilio Vaticano I 1869 *Dios principio y fin de todas las cosas puede ser conocido con certeza a partir de las cosas creadas por la luz de la razón humana*. Mas próximo Juan Pablo II 1998 *Fides et*

Ratio establece la compatibilidad entre Fe y Razón, y plantearnos «¿que soy, de donde vengo, a donde voy, que hay después de esta vida?». El papa Francisco «al contemplar los dones de la naturaleza, podemos contemplar a Dios» y en *Laudatio si* 2015 con sentido ecológico, hay que cuidar la casa común. En la dialéctica de la vida hay que considerar 3 fuerzas, una descendente, en que nuestro cuerpo como «microcosmos» nos une con nuestro mundo propio *Eingenwelt* de Heidegger. Otra fuerza horizontal que nos une a nuestro prójimo *Mitwelt*, y circunstancial *Umwelt*. Ortega expresa *Yo soy yo y mi circunstancia*. Hay una tercera fuerza ascendente en que el espíritu trasciende hacia lo perdurable.

La Fe es motivo de paz y Esperanza «el que confía en Ti no se verá defraudado» dicen los Salmos. Así pues hay un sentido de Fe, razón, sentimientos y teología popular que arranca como el grito de una saeta «son los cantares de la tierra mía / que echa sus flores/ al Cristo de la agonía / que es la Fe de mis mayores». Muchas gracias por tan importante obra que nos ilustra y dispone a una profunda reflexión.

Prof. Rubia Vila

He seguido con gran interés la conferencia del Prof. González de Posada que se adentra en varios y diversos temas lo que en mi opinión es muy loable.

Yo quisiera plantear lo siguiente:

Aprendí del filósofo austríaco Sir Karl Popper que una hipótesis no es científica si no es falsable o refutable. Por esa razón Popper consideraba que el historicismo de Karl Marx, el llamado materialismo científico y el psicoanálisis de Sigmund Freud no eran ciencias, sino pseudociencias. En este mismo sentido, las entidades metafísicas, como el espíritu o el alma, y los seres sobrenaturales, como Dios, no son hipótesis científicas.

Por eso varios conceptos que hoy circulan en libros y artículos son muy poco adecuados, como «el gen de Dios» que es el título del libro del genetista estadounidense Dean Hammer, o «The God Spot» (El lugar de Dios) refiriéndose a aquellas estructuras del sistema límbico cuya estimulación producen experiencias místicas o visiones de seres espirituales; o como en física «la partícula de Dios» refiriéndose al bosón de Higgs.

¿Qué opina al respecto?

Gracias.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

En primer lugar, gratitud a ambos profesores, Dres. Juan del Rey Calero y Francisco Rubia Vila, queridos y admirados colegas, por su interés, al mismo tiempo que manifiesto mi condición de discípulo de los mismos.

Al Prof. Rey Calero

El concepto de Dios, a los efectos del Universo, se caracteriza mediante lo que denomino atributos cósmicos: eternidad, omnisciencia, omnipotencia y creador. (Otras posibles notas caracterizadoras, por ejemplo a los efectos del ser humano en la creencia cristiana de misterios: revelación, trinidad, encarnación, redención; o bien, otras de más amplio espectro, tales como bondad, verdad, belleza, misericordia, ... no tienen respectividad cósmica ni necesidad de presencia en este campo). El Universo tiene 13.800.000.000 años y el hombre, sólo sobre la Tierra, si somos muy generosos con nuestros 'primos o hermanos' los homínidos, unos 2.000.000. La Tierra es un planeta de una estrella de una galaxia en un impresionante Universo que crece aceleradamente.

Se hace precisa una segunda obra de título «Teología de la creación o generación de la Vida terrenal y de la relación de Dios con la Vida».

Y, además, lógicamente una tercera obra de título «Teología de la creación o generación del hombre y de la relación de Dios con el Hombre». En este ámbito habríamos de situar sus consideraciones.

Complementariamente, es el hombre el constructor y el receptor de toda Teología. En la teología católica se insertan la mayoría de sus reflexiones. Entre ellas y desde ellas, puede destacarse su expresión acerca de que «Dios puede ser conocido con certeza a partir de las cosas creadas por la luz de la razón humana» según defendía Galileo ante sus jueces y hoy, como muestran sus referencias históricas, doctrina aceptada. El hombre, creado a semejanza de Dios, es inteligente, libre y responsable, y así se enfrenta a la tarea de conocer el Universo, obra de Dios, y por mediación del Cosmos a su creador. La Laudato Si de Francisco es una espléndida encíclica de defensa de la Naturaleza como hemos analizado en nuestras intervenciones relacionadas con el cambio climático.

Al Prof. Rubia Vila

Respeto absoluto al reconocido filósofo de la ciencia Karl Popper que nos ha dado motivo de buena reflexión durante una larga etapa en la historia de la ciencia del siglo XX. Una de sus contribuciones de indudable valor, a mi juicio, es la que expresa acerca de la falsabilidad o/y refutabilidad. Desde esta perspectiva, como desde otras, ciertamente, tanto el materialismo científico como el psicoanálisis —las obras de Marx y de Freud— no son ciencias; pero tampoco lo son éstas por su objeto: la ciencia es bien representación de realidad o bien referencia a la realidad, representación y/o referencia con unas determinadas características. Pero, por ejemplo, no puede negarse el carácter de científicas a las teorías de cuerdas y supercuerdas establecidas con concepciones de diez o más dimensiones del espacio-tiempo porque con ellas no puedan establecerse predicciones falsables. Lo mismo podría decirse, por ejemplo, con los avances de la matemática del siglo XIX en la creación de los hoy espacios de curvatura no nula (en concreto de los de Riemann).

Totalmente de acuerdo en que las entidades metafísicas no son hipótesis científicas ni entes u objetos científicos como tampoco lo son los considerados 'seres espirituales'. A esta reflexión sólo hay que añadir una apostilla de tanta relevancia como cada uno se plnatee: la ciencia no es lo único que caracteriza al ser humano ni siquiera en su capacidad intelectual, aunque se presente como lo más objetivo y de consecuente mayor generalizada aceptación.

SESIÓN CIENTÍFICA CONJUNTA DE LAS REALES ACADEMIAS
«EL AGUA EN EL ÁMBITO DE LA SALUD Y LA CALIDAD DE VIDA»

DÍA 22 DE NOVIEMBRE DE 2016

**NUEVO TRATAMIENTO FÍSICO DE AGUA BASADO
EN CAVITACIÓN HIDRODINÁMICA**
***NEW WATER PHYSICAL TREATMENT BASED
ON HYDRODYNAMIC CAVITATION***

Por el Excmo. Sr. D. CÉSAR DOPAZO
Académico de Número. Real Academia de Ingeniería

DERECHO A LA VIDA, DERECHO AL AGUA
RIGHT TO LIFE, RIGHT TO WATER

Por el Excmo. Sr. D. FEDERICO MAYOR ZARAGOZA
Académico de Número. Real Academia de Farmacia y Medicina

**EL AGUA: DE «HULLA BLANCA» A «ORO AZUL»
(SIGLO XX)**
***THE WATER: FROM «WHITE COAL» TO «BLUE
GOLD» (20TH CENTURY)***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA
Académico de Número. Real Academia de Medicina



De izquierda a derecha:

Ángel Simón Grimaldos, Presidente de la Fundación Aquae; Manuel Serrano Ríos, Coordinador de la sesión científica; Joaquín Poch Broto, Presidente de la RANM; Manuel Esteban Rodríguez, Presidente de la RANF y Luis Pablo Rodríguez, Secretario General de la RANM.

NUEVO TRATAMIENTO FÍSICO DE AGUA BASADO EN CAVITACIÓN HIDRODINÁMICA

NEW WATER PHYSICAL TREATMENT BASED ON HYDRODYNAMIC CAVITATION

Por el Excmo. Sr. D. CÉSAR DOPAZO

Académico de Número. Real Academia de Ingeniería

Coautores:

Luis CERECEDO, Profesor Contratado Doctor, Universidad de Zaragoza
Rafael GÓMEZ-LUS, Profesor Emérito, Universidad de Zaragoza.

Resumen

Se presenta un método para tratar agua infectada, que no requiere agentes químicos y que se basa en el fenómeno físico de cavitación hidrodinámica. Se evalúa su eficiencia mediante ensayos con *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*, en concentraciones de unidades formadoras de colonias (UFC) entre 10^4 y 10^6 UFC/ml y tiempos de desinfección/inactivación inferiores a 10 minutos.

Se diseñan, construyen y utilizan dispositivos multi-Venturi con diversas geometrías de la cámara cavitante y un amplio rango de velocidades del flujo. El conteo de bacterias en placa Petri se realiza con la herramienta informática Cell Profiler V.2.0, validada por recuento visual. En los instantes iniciales del tratamiento se observa un aumento de UFC por disgregación de las existentes. Las fotografías obtenidas con TEM muestran el daño ocasionado a bacterias de *E.coli*. Se miden los espectros acústicos que cuantifican la intensidad de la cavitación.

Varios aspectos requieren trabajo adicional para el desarrollo de esta técnica, que puede demostrarse en descontaminación de aguas industriales o de saneamiento.

Abstract

A method to treat infected water, based on the physical phenomenon of hydrodynamic cavitation with no requirement of chemical reagents, is presented. Efficiency tests with *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis*, in

concentrations of colony-forming units (CFU) between 10^4 and 10^6 CFU/ml and disinfection/inactivation times less than 10 minutes, are conducted.

Multi-Venturi devices with various geometries of the cavitation chamber and a wide range of flow velocities are designed, built and operated. The Cell Profiler V.2.0 computerized tool, validated via visual count, is used with the plate counting method. An increase of CFU, due to colony disaggregation, is apparent in the initial stages of the treatment. TEM photographs show the damage caused to *E.coli* by cavitation. Acoustic spectra, which quantify the cavitation intensity are measured. Different aspects require additional work to develop this technique, with possible demonstration in decontamination of industrial and sanitary waters.

1. INTRODUCCIÓN

La OMS estimó en 2015 que unas 842.000 personas mueren anualmente por diarreas relacionadas con el uso de aguas contaminadas: ingestión, deficientes sistemas de saneamiento y malos hábitos de higiene [1]; si se actuara sobre estos factores de riesgo, se podría evitar la muerte de 361.000 niños menores de 5 años al año. Aunque los avances desde 1990 al presente en la calidad del suministro de agua y en los sistemas de saneamiento son muy importantes, 1.800 millones de personas aún consumen agua de fuentes contaminadas con heces [1, 2].

Existen decenas de enfermedades causadas por aguas contaminadas y numerosos procesos de oxidación/desinfección de éstas. La cloración tradicional ha reportado beneficios, aunque hay microorganismos resistentes a ella [3]. En la ozonación, la oxidación con peróxido de hidrógeno o la reacción Fenton se generan radicales hidroxilo (OH) que degradan con facilidad contaminantes orgánicos [4]. En procesos fotoquímicos avanzados de oxidación [5] se utiliza luz solar [6-8] o ultravioleta [9] para producir OH. Métodos clásicos de desinfección de alimentos emplean elevadas presiones [10], temperaturas apropiadas [11-13] o una combinación de ambas [14]. Se usan, asimismo, campos eléctricos pulsantes en la inactivación de microorganismos clásicos [15].

La aplicación de la cavitación en desinfección se remonta al primer tercio del siglo pasado [16, 17], aunque sólo en las últimas décadas se investiga como proceso avanzado de desinfección y oxidación [18-26]. La cavitación es el proceso físico de nucleación, crecimiento y colapso de burbujas en el seno de un líquido como consecuencia de una reducción local de la presión a valores en torno a la presión de vapor y su aumento posterior. Las burbujas se forman a partir de núcleos preexistentes de gas o vapor al aplicar ultrasonidos (cavitación ultrasónica), al depositar

localmente energía intensa (e.g., con láser o descargas eléctricas) o al aumentar la velocidad hasta reducir significativamente la presión (cavitación hidrodinámica). Las cavidades crecen y colapsan violentamente al aumentar la presión de la onda ultrasónica, al cesar la aportación de energía o al fluir hacia zonas de alta presión. Los tamaños típicos de las burbujas varían entre unas pocas micras hasta centenares de micras.

Rayleigh [27] demostró teóricamente en 1917 que el colapso de una burbuja individual conlleva elevadas temperaturas (miles de °C) y presiones (centenares o miles de bar) en su interior; asimismo estimó que la velocidad de la interfase de la burbuja, cerca del tiempo de colapso, alcanza valores del orden de 100 m/s. El colapso asimétrico de una burbuja, cerca de una pared o en presencia de otras cavidades, genera micro-chorros (con diámetros de unas pocas micras) de alta velocidad (decenas o centenares de m/s) [28], que producen esfuerzos cortantes muy elevados (10^3 - 10^4 Pa). Estos micro-chorros, las elevadas presiones/temperaturas en la implosión de burbujas individuales [29] y ondas de choque fuertes [30] en el colapso de grupos de las mismas pueden actuar sobre membranas celulares y sobre la estructura de microorganismos [31].

Las burbujas contienen vapor de agua, aire y sustancias químicas presentes en el líquido. Estas últimas, particularmente las más volátiles, pueden pasar, por evaporación en la interfase líquido/burbuja, al interior de la cavidad, donde las condiciones extremas de temperatura y presión, características de la implosión, disocian el vapor de agua y generan radicales hidroxilo, que oxidan las especies químicas presentes. Por tanto, la cavitación hidrodinámica produce agentes oxidantes sin emplear reactivos, con equipos mecánicos sencillos y poco costosos [32-33], aunque es más difícil de controlar que la cavitación ultrasónica, algunos aspectos de la cual se simulan matemáticamente [34]; su aplicación industrial exige importante desarrollo tecnológico.

Los objetivos del presente trabajo son:

- demostrar que la cavitación hidrodinámica generada en un dispositivo muti-Venturi destruye colonias de *E.coli* y *E.faecalis* con altas concentraciones en menos de 10 minutos,
- examinar los posibles efectos de los fenómenos concurrentes en la cavitación.

El resto de este manuscrito está organizado de la siguiente manera: la Sección 2 describe el dispositivo cavitador y la metodología de ensayos microbiológicos; en la Sección 3 se presentan y discuten los resultados obtenidos; la Sección 4 resume las conclusiones y sugiere trabajo futuro.

2. ENSAYOS EXPERIMENTALES

2.1 Descripción del generador de cavitación

El dispositivo utilizado en este estudio consta de un conjunto de contracciones/expansiones (Venturis) en serie (Figura 1), que someten un volumen determinado de agua a sucesivos eventos de cavitación, mucho más frecuentes que en un bucle con un solo elemento, lo que disminuye los tiempos de procesamiento. Caudales variables del agua a tratar fluyen por el canal o cámara cavitante, alcanzándose una velocidad máxima de 26 m/s. La geometría del canal es una variable de diseño, adaptada a la aplicación.

2.2 Descripción de los ensayos microbiológicos

Se utilizaron *E.coli*, referente mundial en estudios de aguas biocontaminadas [6-10, 13-15, 20, 22, 23], y *E.faecalis*, resistente a biocidas clásicos [3]. Las cepas pertenecen a la American Type Culture Collection (ATCC).

La concentración de microorganismos se varió desde 10^2 hasta 10^6 UFC/ml. Inicialmente se realizaron los inóculos en 5 ml de suero fisiológico, ajustando a las concentraciones deseadas, que se determinaron con un turbidímetro con escala McFarland. Posteriormente, el inóculo se diluyó en 300 ml de agua destilada ya vertida en el dispositivo cavitador. Siempre se tomó una cantidad inicial de la dilución para control antes de someterla al tratamiento. Todas las muestras se sembraron por duplicado en placa Petri y se incubaron durante 24 horas a 36°C . Los resultados de los ensayos se obtuvieron con el método normalizado de recuento (Plate Count Method).

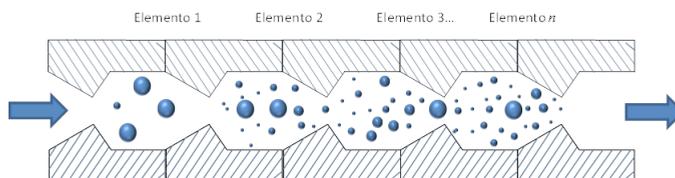


Figura 1. Concepto del dispositivo cavitador multi-Venturi.

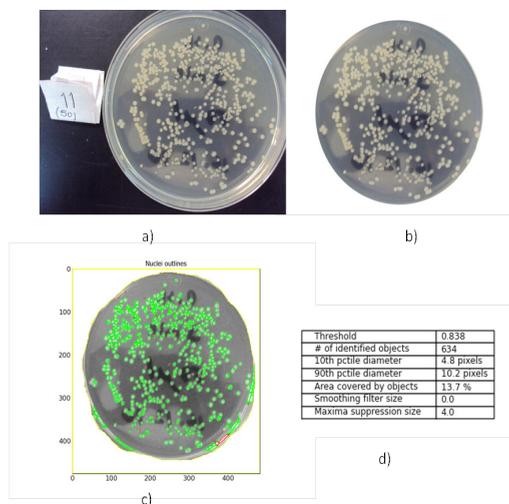


Figura 2. Tratamiento digital para conteo del número de UFCs: a) Imagen original. b) Transformación acromática en escala de grises; c) Selección y verificación del umbral de discriminación; d) Tabla estadística generada por Cell Profiler.

2.3 Conteo en placa Petri. Herramienta informática Cell Profiler

Para agilizar el recuento de colonias de bacterias, se adaptó la herramienta informática Cell Profiler V.2.0. En la Figura 2 se presenta la secuencia de operaciones del proceso de digitalización y conteo. La imagen inicial (Fig. 2a) se transforma a una escala acromática de grises y se delimita manualmente la zona de interés (Fig. 2b). Posteriormente, se establece el umbral que permita delimitar adecuadamente los contornos de las áreas ocupadas por las UFC (Fig. 2c). El umbral de corte seleccionado se calibra a priori con resultados de conteo visual, disminuyendo las desviaciones por el pixelado de la imagen. Finalmente, el programa cuenta los objetos que cumplen el criterio estipulado, y calcula otros datos de interés (Fig. 2d).

El tamaño de las UFC de *E.faecalis* generó problemas de recuento, incluso con la herramienta informática mencionada. Por ello, se compararon los datos de número de objetos contados con Cell Profiler V.2.0 (Fig. 2d) con los otros datos estadísticos. El *conteo visual* es el dato de referencia, mientras que la *estimación por área* representa el porcentaje de superficie ocupada por los objetos detectados (Fig. 2d: «Area covered by objects»); se puede obtener también *el número de colonias a través del área* al dividir la superficie total ocupada por los objetos por el área promedio

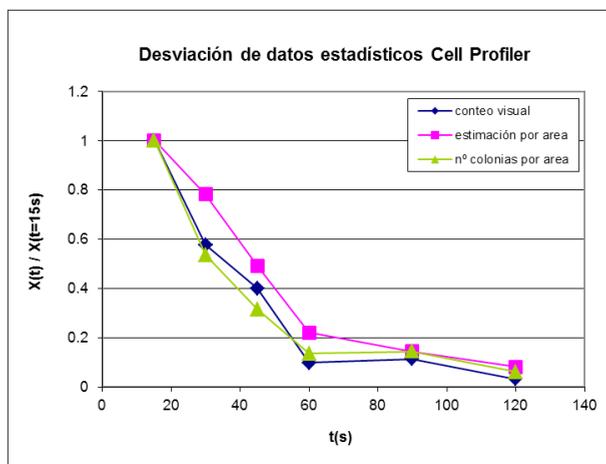


Figura 3. Comparación de resultados obtenidos con tratamiento digital de imágenes por: Conteo visual (referencia); *Estimación por área* (Area covered by objects. Figura 2d); *Nº de colonias por área*. Los valores de conteo, $X(t)$, en el tiempo t se adimensionalizan con los obtenidos a los 15 segundos de ensayo, $X(t=15s)$.

ocupada por cada UFC. La Figura 3 muestra los resultados de cada método en función del tiempo de tratamiento; en ordenadas se representan los conteos de los tres métodos en el tiempo t , adimensionalizados con sus valores a los 15 segundos de iniciado el ensayo, $X(t=15s)$. La máxima desviación entre resultados estadísticos ocurre en los instantes iniciales del tratamiento, cuando el número de colonias es muy elevado. Al disminuir el número de éstas, los valores estadísticos tienden a converger. En cualquier caso, los resultados informáticos parecen sobrestimar el valor real, que será, por tanto, inferior a los mostrados en el presente trabajo.

3. RESULTADOS

3.1. Eliminación de bacterias. Disgregación de UFC

La Figura 4 muestra resultados obtenidos para *E.coli* en los primeros ensayos. Llama la atención el aumento del número de UFC/ml en los instantes iniciales del procesamiento; se especuló que podría estar relacionado con la disgregación de colonias de microorganismos, provocada por la cavitación y por la intensa agitación del flujo en la cámara multi-Venturi. Las fotografías de las placas Petri confirman el aumento inicial del número de UFC y se observa también un menor tamaño de ellas.

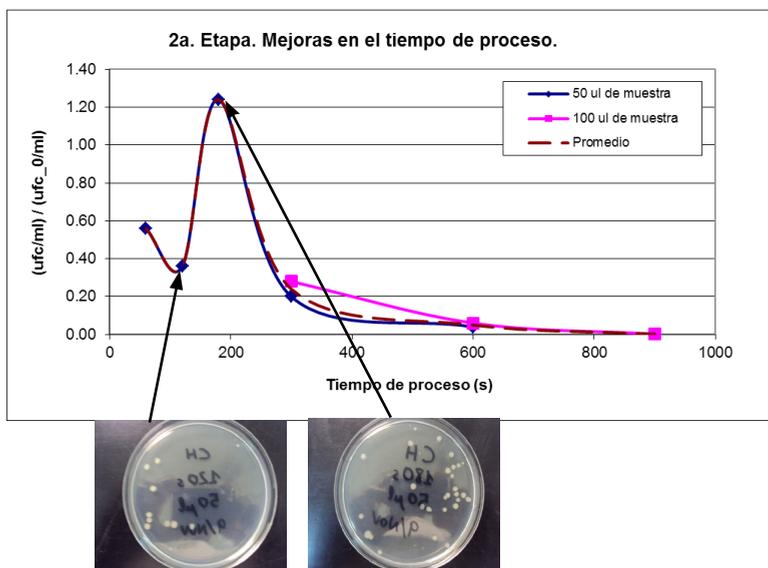


Figura 4. Evolución del número de UFC/ml de *E.coli* en función del tiempo de ensayo.

En la Figura 5 se comparan los resultados de eliminación/inactivación para *E.coli* y para *E.faecalis*, microorganismo resistente a métodos convencionales por la presencia de su doble pared celular. Es de destacar la capacidad del equipo para reducir las UFC/ml en hasta 6 órdenes de magnitud en tan solo 10 minutos. El denominado *Equipo previo* se obtuvo con un prototipo capaz de eliminar *E.coli* con gran eficacia. La temperatura del agua en estos ensayos nunca superó los 70°C, y las temperaturas máximas no se prolongaron más de 3 minutos, lo que permite

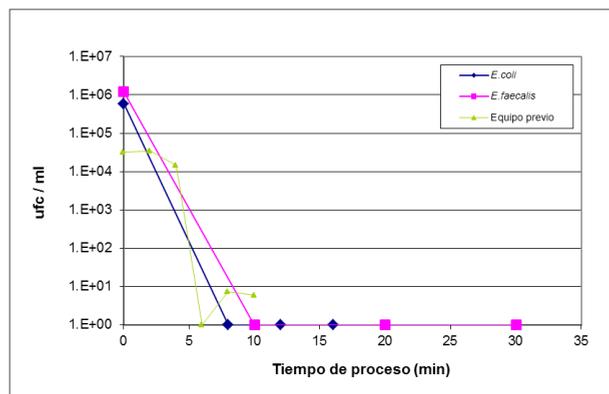


Figura 5. UFC/ml de *E.coli* y *E.faecalis* en función del tiempo de tratamiento.

despreciar los efectos térmicos [11] en la destrucción/inactivación de microorganismos.

La Figura 6 presenta fotografías de *E.coli*, obtenidas por microscopía electrónica de transmisión (TEM), de muestras de control (sin tratar) y tras varios minutos de procesamiento. A los 6 y 8 minutos de tratamiento el daño causado por la cavitación es evidente, apreciándose rotura de membranas, ausencia de material citoplasmático y aumento del espacio periplasmático [35].

Los cambios observados pueden deberse a efectos individuales o combinados de las ondas de choque, de las elevadas temperaturas y presiones locales o de los altos esfuerzos cortantes de micro-chorros. Por ejemplo, las ondas de choque podrían causar la coagulación del material citoplasmático, los altos esfuerzos cortantes ocasionarían la rotura de membranas y las elevadas temperaturas/presiones locales podrían producir la desaparición del contenido citoplasmático con disminución del número de bacterias. Sin embargo, es difícil atribuir porcentajes de daño a cada uno de los fenómenos citados. En particular, el efecto de los esfuerzos cortantes del fluido sobre microorganismos se ha analizado [36-38], aunque necesita investigación adicional.

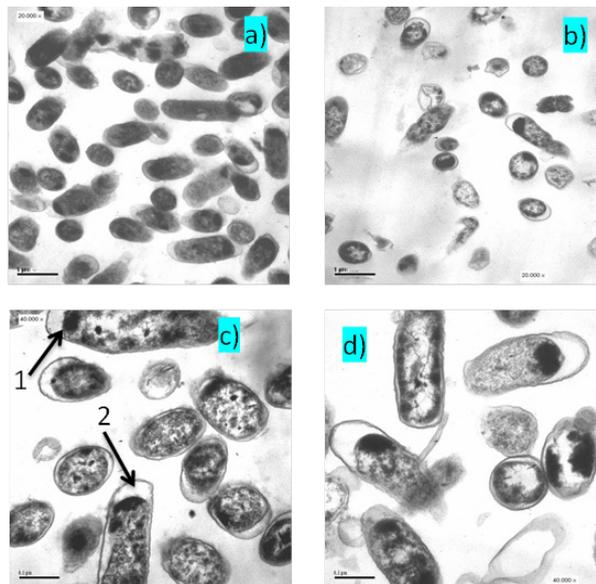


Figura 6. Fotografías TEM de *E.coli* tras varios tiempos de procesamiento. a) y b) 20.000 aumentos: a) muestra sin tratar (referencia), b) 6 min; c) y d) 40.000 aumentos: c) 4 min, d) 8 min.

3.2 Caracterización del generador de cavitación. Espectros de presión

Los fenómenos fluidodinámicos de los procesos de cavitación son complicados y es importante caracterizar la dinámica del flujo en la cámara cavitante para mejorar su eficiencia en distintas condiciones de operación. Una mayor intensidad de la cavitación implicará, generalmente, valores más elevados de presión, temperatura y esfuerzo cortante. Buenos indicadores de esa intensidad son los espectros de presión acústica. Para obtenerlos se ha fabricado un sensor de presión y se ha desarrollado una subrutina de adquisición de datos en LabVIEW que traduce las señales eléctricas del sensor, trata la señal acústica captada y obtiene su espectro de frecuencia usando la transformada rápida de Fourier (FFT). La Figura 7 muestra espectros de presión de una geometría particular [39,40]. Par una distancia dada entre gargantas del canal, a velocidades del flujo mas elevadas corresponden mayores contenido de frecuencias bajas e intensidad del espectro de cavitación.

4. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

Se ha diseñado y construido un equipo generador de cavitación y demostrado su eficiencia en el tratamiento de aguas infectadas con *E.coli*

Frecuencias asociadas a la velocidad del flujo y a la distancia entre gargantas.

Frecuencias relacionadas con la implosión de burbujas.

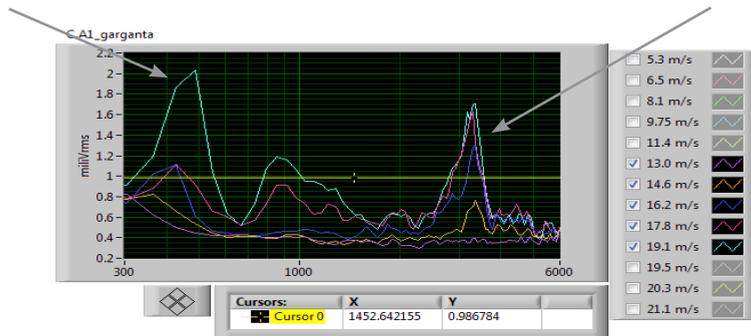


Figura 7. Espectros de presión obtenidos a diferentes velocidades de operación del dispositivo cavitador.

y *E.faecalis*. Se han ensayado con éxito diversas geometrías de la cámara cavitante y velocidades del flujo para maximizar los efectos destructivos asociados al colapso de las burbujas.

Una de las ventajas de esta técnica es la ausencia de productos químicos. Sin embargo, la adición de muy pequeñas cantidades de especies químicas (e.g., H_2O_2 , O_3 ,...) podría reforzar los efectos biocidas de la cavitación y permitir el tratamiento de microorganismos resistentes y la oxidación de compuestos orgánicos persistentes.

La operación en batch (por lotes) y en continuo, el paso del equipo actual a escala de laboratorio a tamaños semi-industriales, el desgaste de los materiales de la cámara de cavitación, el consumo energético y el control automático de la instalación son algunos aspectos que requieren I+D.

Las primeras demostraciones podrían centrarse en la desinfección de aguas sanitarias o el tratamiento de aguas industriales de proceso en pequeñas plantas piloto. También, se podría usar esta técnica en estaciones de depuración de aguas residuales (EDAR) como complemento de tratamientos convencionales.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la invitación de la Real Academia Nacional de Medicina, de la Fundación AQUAE, y de las Reales Academias de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Nacional de Farmacia y de Ingeniería a presentar este trabajo en la Sesión Científica Conjunta «El agua en el ámbito de la salud y la calidad de vida», celebrada en Madrid el 22 de noviembre de 2016.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] WHO, *Media Center, Drinking-water*, Fact-sheet N° 391, 2015.
- [2] WHO and UNICEF, *Progress on Drinking Water and Sanitation*, Update, 2014.
- [3] Mir, J., Morató, J. and Ribas, F., *Resistance to chlorine of freshwater bacterial strains*, *J. Appl. Microbiology* **82**, 7-18, 1997.
- [4] US-EPA, *Handbook, Advanced Nonphotochemical Oxidation Processes*, Center for Environmental Research Information, 2001.
- [5] US-EPA, *Handbook, Advanced Photochemical Oxidation Processes*, Center for Environmental Research Information, 1998.

- [6] Cáceres Vázquez, J., *Evaluación analítica y optimización de procesos de oxidación avanzada en planta piloto solar*, Tesis doctoral, Universidad de Almería, 2002.
- [7] Gelover, S., Gómez, L. A., Reyes, K. and Leal, M. T., *A practical demonstration of water disinfection using TiO₂ films and sunlight*, *Water Research* **40**, 3274-3280, 2006.
- [8] Rincón, A.G. and Pulgarin, C., *Absence of E. coli regrowth after Fe³⁺ and TiO₂ solar photoassisted disinfection of water in CPC solar photoreactor*, *Catalysis Today* **124**, 204-214, 2007.
- [9] Sun, P., Tyree, C. And Huang, C.H., *Inactivation of Escherichia coli, Bacteriophage MS2 and Bacillus Spores under UV/H₂O₂ and UV/Peroxydisulfate Advanced Disinfection Conditions*, *Environ. Sci. Technol.* **50**, 4448-4458, 2016.
- [10] Prieto-Calvo, M., Prieto, M., Lopez, M. and Alvarez, A., *Effects of High Hydrostatic Pressure on Escherichia coli Ultrastructure, Membrane Integrity and Molecular Composition as Addressed by FTIR Spectroscopy and Microscopic Imaging Techniques*, *Molecules* **19**, 21310-21323, 2014.
- [11] Russell, A.D. and Harries, D., *Some Aspects of Thermal Injury in Escherichia coli*, *J. Appl. Microbiology* **15**, 407-410, 1967.
- [12] Scheie, P. and Ehrenspecke, S., *Large Surface Blebs on Escherichia coli Heated to Inactivating Temperatures*, *J. Bacteriology* **114**, 814-818, 1973.
- [13] Stringer, S.C., George, S.M. and Peck, M.W., *Thermal inactivation of Escherichia coli O157:H7*, *J. Appl. Microbiology, Symposium Supplement* **88**, 79S-89S, 2000.
- [14] Moussa, M., Perrier-Cornet, J.M. and Gervais, P., *Damage in Escherichia coli Cells Treated with a Combination of High Hydrostatic Pressure and Sub-zero Temperature*, *Appl. Environ. Microbiology* **73**, 6508-6518, 2007.
- [15] Vega-Mercado, H., Pothakamury, U.R., Chang, F.-J., Barbosa-Canovas, G.V. and Swanson, B.G., *Inactivation of Escherichia coli by combining Ph, ionic strength and pulsed electric field hurdles*, *Food Res. Intern.* **29**, 117-121, 1996.
- [16] Wood, R.W. and Loomis, A.L., *Biological effects of ultrasound*, *Phil. Mag., Ser. 7*, **4**, 417-436, 1927.
- [17] Johnson, C.H., *The lethal effects of ultrasonic radiation*, Department of Chemistry, University of California, Berkeley, 1929.
- [18] Hua, I. and Hoffmann, M.R., *Optimization of ultrasonic irradiation as an advanced oxidation technology*, *Environ. Sci. Technol.* **31**, 2237-2243, 1997.
- [19] Gong, C., *Ultrasound Induced Cavitation and Sonochemical Effects*, Ph.D Dissertation, Mass. Inst. Technol. 1999.
- [20] Hua, I. and Thompson, J.E., *Inactivation of Escherichia coli by sonication at ultrasonic frequencies*, *Water. Res.* **34**, 3888-3893, 2000.
- [21] Jyoti, K.K. and Pandit, A.B., *Water disinfection by acoustic and hydrodynamic cavitation*, *Biochem. Engng J.* **7**, 201-212, 2001.
- [22] Furuta, M., Yamaguchi, M., Tsukamoto, T., Yim, B., Stavarache, C.E., Hasiba, K. and Maeda, Y., *Inactivation of Escherichia coli by ultrasonic irradiation*, *Ultrason. Sonochem.* **11**, 57-60, 2004.
- [23] Ananta, E., Voigt, D., Zenker, M., Heinz, V. and Knorr, D., *Cellular injuries upon exposure of Escherichia coli and Lactobacillus rhamnosus to high-intensity ultrasounds*, *J. Appl. Microbiology* **10**, 271-278, 2005.

- [24] Gogate, P.R. and Kabadi, A.M., *A review of applications of cavitation in biochemical engineering/biotechnology*, Biochemical Engineering Journal, **44**, 60-72, 2009.
- [25] Milly, P.J., Toledo, R.T., Harrison, M.A. and Armstead, D., *Inactivation of Food Spoilage Microorganisms by Hydrodynamic Cavitation to Achieve Pasteurization and Sterilization of Fluid Foods*, J. Food Sci. **72**, M414-M422, 2007.
- [26] Badve, M., Gogate, P., Pandit, A. and Csoka, L., *Hydrodynamic cavitation as a novel approach for wastewater treatment in wood finishing industry*, Separ. Purif. Technol. **106**, 15-21, 2013.
- [27] Rayleigh (Lord), *Pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity*, Phil. Mag. **34**, 94-98, 1917.
- [28] Plesset, M. S. and Chapman, R. B., *Collapse of an initially spherical vapour cavity in the neighbourhood of a solid boundary*, J. Fluid. Mech. **47**, 283-290, 1971.
- [29] Flint, E.B. and Suslick, K.S., *The temperature of cavitation*, Science **253**, 1397-1399, 1991.
- [30] Wang, Y-C., *Shock Waves in Bubbly Cavitating Flows*, Ph.D. Dissertattion, Calif. Inst. Technol. 1996.
- [31] Suslick, K.S. (Ed.), *Ultrasound: Its Chemical, Physical, and Biological Effects*, VCH, 1989.
- [32] Dopazo, C., *¿Cavitar o no cavitar? La inevitable ubicuidad de las burbujas*, Discurso de la Sesión Inaugural del Año Académico, Real Academia de Ingeniería, enero 2008.
- [33] Arrojo, S., *Cavitación hidrodinámica aplicada a tratamiento de efluentes contaminados*, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid 2007.
- [34] Hauke, G., Fuster, D. and Dopazo, C., *Dynamics of a single cavitating and reacting bubble*. Phys. Rev. E **75**, 066310-1 / 0066310-14, 2007.
- [35] Becerril, R., Gómez-Lus, R., Goñi, P. and Nerín, C., *Combination of analytical and microbiological techniques to study the antimicrobial activity of a new active food packaging containing cinnamon or oregano against E.coli and S.aureus*, Anal Bioanal Chem. **388**, 1003-1011, 2007.
- [36] Hewitt, C.J., Boon, L.A., McFarlane, C.M. and Nienow, A.W., *The Use of Flow Cytometry to Study the Impact of Fluid Mechanical Stresses on Escherichia coli W3110 During Continuous Cultivation in an Agitated Bioreactor*, Biotechnol. Bioeng. 0006-3592/98/050612-09, 1998.
- [37] Lange, H., Taillandier, P. and Riba, J-P., *Effect of high shear stress on microbial viability*, J. Chem. Technol. Biotechnol. **76**, 501-505, 2001.
- [38] Thomas, W.E., Trintchina, E., Forero, M., Vogel, V. and Sokurenko, E.V., *Bacterial Adhesion to Target Cells Enhanced by Shear Force*, Cell **109**, 913-923, 2002.
- [39] Abadía, L., *Estudio experimental de la cavitación hidrodinámica a partir de espectros de presión*, Proyecto Fin de Carrera, Ingeniería Química, Universidad de Zaragoza 2012.
- [40] Abadía, L., *Estudio experimental de la hidrodinámica de flujos cavitantes. Optimización de un equipo de Cavitación Hidrodinámica*, Proyecto Fin de Máster, Máster en Mecánica Aplicada, Universidad de Zaragoza 2014.

DERECHO A LA VIDA, DERECHO AL AGUA

RIGHT TO LIFE, RIGHT TO WATER

Por el Excmo. Sr. D. FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Académico de Número. Real Academia de Farmacia y Medicina

Resumen

Derecho a la vida, derecho al agua. Si el agua es vida, todos los seres y, en particular, los humanos, tienen que tener acceso al agua que, hasta hace pocas décadas, se consideraba «un bien natural», es decir, libremente ofrecido por la naturaleza. Progresivamente, sin embargo, el incremento de la población y el tránsito del medio rural al urbano, han hecho necesario acumular, conducir, depurar, reciclar, producir... agua potable, convirtiendo la adecuada distribución de los recursos hídricos en la auténtica clave de la salud, de la calidad de vida y de la justicia social.

Agua y comida: estas son las dos grandes prioridades para que pueda iniciarse la gran transformación social que ya no admite aplazamientos. Hoy disponemos de los conocimientos científicos y técnicos para garantizar el suministro del agua potable necesaria así como de los alimentos propios de una dieta adecuada.

El derecho a la vida es el derecho supremo porque sin ella no puede ejercerse ningún otro derecho. Y está directamente relacionado con el derecho a la alimentación, al agua, a la salud.

El agua forma parte, por ser integrante esencial de la vida, de las grandes exigencias éticas que deben inspirar nuestro quehacer cotidiano. Tener en cuenta el mañana en nuestra conducta de hoy es columna vertebral de la gobernanza democrática, en la que se enmarca una apropiada gestión del agua, tanto a escala nacional como internacional.

Abstract

Right to life, right to water. If water is life, all beings and, in particular humans, must have access to water which was considered a «natural right», until a few decades ago, that is freely provided by nature. Gradually, however, the increase in population and transit from rural to urban settlements, have made it necessary to store, conduct, treat, recycle, produce... potable water,

transforming the proper distribution of water resources in the authentic key for health, for life quality and social justice.

Water and food: these are the two main priorities that can start the great social transformation that don't allow postponements anymore. Today we have scientific and technical knowledge to ensure the supply of drinking water needed as well as appropriate food for a good diet.

The right to life is the supreme right because without it any other right can be exercised. And it is directly linked to the right to food, water, health.

Water is an essential component of life, and therefore a crucial ethical requirement that should inspire our daily work. Take into account tomorrow in our today's behaviour is a pillar of democratic governance, of which proper water management is relevant part, both at national and international levels.

• EL AGUA, «FONS VITAE»

La vida surgió en el seno del agua y se diversificó para originar la infinita variedad de seres vivos.

Derecho a una vida digna, derecho al agua. Si el agua es vida, todos los seres y, en particular, los humanos, tienen que tener acceso al agua que, hasta hace pocas décadas, se consideraba un «bien natural», es decir, libremente ofrecido por la naturaleza. Progresivamente, sin embargo, el incremento de la población y el tránsito del medio rural al urbano, han hecho necesario acumular, conducir, depurar, reciclar, producir... agua potable, convirtiendo la adecuada distribución de los recursos hídricos en la auténtica clave de la salud, de la calidad de vida y de la justicia social.

Los derechos son inherentes al ser humano. Nadie los otorga. Se reconocen... y debe permitirse su pleno ejercicio. Empezando por la vida digna a todos los seres humanos.

Su gestión a escala local, nacional e internacional constituye un gran desafío que debe enfrentarse con conocimientos, tecnología e imaginación en los albores de un siglo y milenio en el que, para estar a la altura de las circunstancias, los gobernantes deberán contar con el pueblo, que ya no se resignará a aceptar calladamente los designios del poder.

En efecto, la sociedad civil, ha sido en general invisible y anónima, utilizada eventualmente para las manifestaciones de fuerza pero su talento y experiencia —gran tesoro tradicionalmente mal gastado— han permanecido ocultos, inexplorados, desconocidos. A finales del siglo XX y particularmente en la última década tuvo lugar un fenómeno social que ha producido y producirá transformaciones de hondo calado en el

comportamiento ciudadano a escala «global»: la adquisición de una conciencia planetaria, darse cuenta de que el tiempo de la resignación y del silencio ha concluido y que corresponde a los ciudadanos, en un genuino sistema democrático, tomar en sus manos las riendas del destino.

No creo aventurado calcular que, a mediados de siglo XXI, con la tecnología de la comunicación más adecuada todavía para la participación no presencial y con un porcentaje de influencia femenino muy superior al actual, la genuina democracia se consolidará a todas las escalas y se iniciará una nueva era: la de la ciudadanía.

Será realidad este otro mundo posible en el que la educación permitirá a todos los seres humanos, únicos e irrepetibles, «dirigir con sentido su propia vida». No ser nunca más espectadores, impasibles, indiferentes, receptores obedientes a quienes, con frecuencia desde lejanas instancias de poder, dictan su comportamiento cotidiano. De la razón de la fuerza a la fuerza de la razón. Del silencio a la expresión de las opiniones reflexivamente elaboradas. Del fanatismo y del dogmatismo a la conversación, a la escucha. Una cultura de paz y desarrollo global que erradique la pobreza, que favorezca las energías renovables, el acceso al agua y a la alimentación, ...

Agua y comida: estas son, que nadie se engañe, las dos grandes prioridades para que pueda iniciarse la gran transformación social que ya no admite aplazamientos, si realmente deseamos un siglo XXI en el que la prosperidad de unos cuantos pueda sustituirse, teniendo en cuenta la igual dignidad de todos los seres humanos, por el bienestar de muchos. Existen las posibilidades científicas y técnicas para garantizar el suministro del agua potable necesaria así como de los alimentos propios de una dieta adecuada, de tal manera que pronto pueda ser realidad que no mueran de desamor e insolidaridad 60 mil personas diariamente de inanición.

En la «Carta de la Tierra», uno de los documentos más luminosos para orientar los rumbos de la humanidad en su conjunto, se establece que «debemos tomar la decisión de vivir de acuerdo con un sentido de responsabilidad universal, identificándonos con toda la comunidad terrestre, al igual que con las comunidades locales. Somos ciudadanos de diferentes naciones y de un solo mundo al mismo tiempo, en el cual los ámbitos local y global se encuentran estrechamente vinculados. Todos compartimos la responsabilidad por el bienestar presente y futuro de la familia humana y del mundo viviente»...

Generaciones venideras, compromiso supremo.

Me gusta repetir que el pasado debe conocerse con la mayor profundidad posible para extraer las lecciones que aconsejen qué debe repetirse y qué debe evitarse en el presente y el futuro. Pero ya está escrito. Debe describirse fidedignamente, pero lo que aconteció no es modificable. La gran responsabilidad, el gran reto, es el futuro porque depende de las reflexiones, actitudes y comportamientos que adoptemos en el presente. Las generaciones venideras constituyen, pues, nuestro mayor compromiso cotidiano ya que, en famosa frase de los *massai*, la Tierra no nos pertenece sino que la habitamos en calidad de préstamo de las generaciones futuras.

El agua forma parte, por ser integrante esencial de la vida, de las grandes exigencias éticas que deben inspirar nuestro quehacer cotidiano. Tener en cuenta el mañana en nuestra conducta de hoy, tener en cuenta permanentemente a los que llegan a un paso de nosotros, no sólo forma parte de la solidaridad intergeneracional sino de la justicia, columna vertebral de la gobernación democrática, en la que se enmarca una apropiada gestión del agua, tanto a escala nacional como internacional.

«Agua para todos, responsabilidad compartida». Éste es, precisamente, el título del Segundo Informe Mundial de las Naciones Unidas relativo a la disponibilidad de los recursos hídricos, del que entresaco algunos párrafos de particular interés (4).

Los recursos hídricos del planeta responden a múltiples demandas: la bebida, la higiene, la producción de bienes alimenticios, energéticos e industriales, y la conservación de los ecosistemas naturales. Sin embargo, los recursos en agua son limitados y desigualmente repartidos, lo que complica su gestión, ya que nos hallamos confrontados al desafío que representa su gestión y desarrollo de manera sostenible, frente a las considerables presiones ejercidas por el crecimiento económico, el aumento de la población, la transformación de sus asentamientos y el cambio climático. Por otra parte, dado que las interacciones de los distintos integrantes del ciclo hidrológico no se hallan con frecuencia bien establecidos, resulta difícil diseñar estrategias de protección y de prevención adecuadas. El clima, en especial las precipitaciones y las temperaturas, es el principal responsable de los recursos hídricos, ya que se halla en permanente interacción con la tierra, los océanos y la topografía. Todos los componentes de este ciclo —precipitaciones, infiltraciones, evaporación, transpiración...— deben tenerse en cuenta cuando se elaboran planes de gestión. Además de la contribución de la lluvia y la nieve y su influencia directa en el desarrollo agrícola y los ecosistemas terrestres, es

cada día más relevante disponer de datos relativos a las aguas subterráneas y los acuíferos, en particular en los países en los que la ausencia de recursos hídricos de superficie es crítica.

En numerosas regiones del mundo, la influencia humana llega a ser más importante que la de los factores naturales. Con la construcción de embalses, canales y pantanos, por ejemplo, se modifican los cursos fluviales y todo el sistema hídrico «capilar». Por otra parte, la deforestación, la urbanización y el aumento de cultivos tienen una influencia significativa en la cantidad y calidad del agua superficial.

La disminución del consumo y la optimización del mismo requieren un cambio considerable de comportamientos tanto de las instituciones y servicios públicos como de los ciudadanos, de tal manera que se refleje, de un lado, la voluntad política y, de otro, la responsabilidad asumida por la sociedad.

En un planeta habitado por aproximadamente 7.000 millones de personas actualmente, más de 1.200 millones no tienen acceso al agua. Se calcula que alrededor de 4 millones de niños mueren cada año por consumir agua contaminada y por falta de condiciones higiénicas y sanitarias. Hace falta un gran pacto mundial por el agua.

En el Informe de las Naciones Unidas «Agua para todos, agua para la vida» se hace especial énfasis en que la verdadera tragedia de la carencia de recursos hídricos es su efecto sobre la vida cotidiana de las poblaciones pobres, que sufren el peso de las enfermedades relacionadas con el agua, viviendo en entornos degradados y a menudo peligrosos.

Actualmente, 1.100 millones de personas carecen de instalaciones necesarias para abastecerse de agua y 2.400 millones no tienen acceso a sistemas de saneamiento. La buena gestión del agua en las ciudades es una tarea compleja que requiere, por un lado, la gestión integrada de los suministros de agua tanto para necesidades domésticas como industriales, el control de la contaminación y el tratamiento de las aguas residuales, así como la gestión del caudal pluviométrico (incluyendo el agua de tormentas), la prevención de inundaciones y el uso sostenible de los recursos hídricos. El «Informe global de evaluación del suministro de agua y del saneamiento» publicado en el año 2000 por la OMS y el UNICEF, especifica que un suministro razonable de agua debe corresponder a 20 litros mínimos por persona y día, procedente de una instalación situada a menos de un kilómetro de la vivienda del usuario.

El gran desafío es asegurar el suministro de alimentos para una población mundial creciente tanto en virtud de la demografía como de la

longevidad. La principal fuente de alimentos es la agricultura, que incluye cultivos, ganado, piscicultura y silvicultura. La mayor parte de la agricultura depende de la lluvia, pero las tierras de regadío representan alrededor de una quinta parte de la zona cultivable total de los países en desarrollo. El riego consume alrededor de un 15% del agua de uso agrícola, que representa el 70% del consumo total de agua.

En marzo de 2000, la Declaración Ministerial de La Haya identificó siete desafíos básicos a afrontar en el siglo XXI en relación con el agua: satisfacer las necesidades básicas, asegurar el suministro de alimentos, proteger los ecosistemas, compartir los recursos hídricos, gestionar los riesgos, y valorar y administrar el agua de modo responsable. Está claro que el agua, en tanto que necesaria para hacer viable el derecho a la vida, es un derecho humano, ha subrayado Carmen Magllón en un libro sobre el Derecho Humano al Agua (2008).

Los conocimientos básicos en el ámbito del agua son excepcionalmente amplios porque abarcan la salud, la agricultura/acuicultura, la industria, la energía y los ecosistemas. *La enseñanza de las ciencias del agua* es un punto de partida estratégico para el advenimiento de una nueva ética de la gestión de los asuntos hídricos.

DERECHO A LA VIDA, DERECHO AL AGUA

El derecho a la vida, es el derecho supremo porque sin ella no puede ejercerse ningún otro derecho. Y está directamente relacionado con el derecho a la alimentación, al agua, a la salud...

El artículo 25 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos reza así: «Toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que asegure a ella y a su familia la salud y el bienestar y, en especial, la alimentación, el vestido, la vivienda...». Puede interpretarse que las normas internacionales sobre Derechos Humanos incluyen el derecho al acceso de una cantidad de agua suficiente y de calidad adecuada para satisfacer el derecho explícito a la vida y los derechos a la salud y al bienestar. Esta interpretación ha sido plenamente ratificada por la Observación General 15 de las Naciones Unidas, publicada en noviembre de 2002, que apoya el derecho humano de acceso al agua. Cita, así mismo, la Declaración Final de la famosa Conferencia sobre el Agua, celebrada en Mar de Plata en 1977, que reconoció expresamente el derecho de acceso al agua potable: «...todos los pueblos, cualquiera que sea su etapa de desarrollo y

sus condiciones económicas y sociales, tienen derecho al agua potable en cantidad y calidad acordes con sus necesidades básicas». El reconocimiento explícito del Derecho al Agua continuó en otras conferencias y convenciones a nivel internacional e incluso en la práctica de los gobiernos nacionales: así, la Carta de Derechos de la Nueva Constitución de Sudáfrica, promulgada en 1994, establece en su artículo 27.1.b: «Todas las personas tienen derecho a tener acceso a alimentos y agua suficiente».

Como Director General de la UNESCO abordé en diversas ocasiones la necesidad de dar cumplimiento a este Derecho Humano, abogando por una ética del agua (5). «Este recurso colectivo escasea por la explotación excesiva a que lo somete una humanidad numerosa, consumista y contaminante. La señales de alarma son múltiples: agotamiento de las capas freáticas, desecamiento de lagos y ríos, contaminación creciente, desertificación en aumento. Esta penuria tiene un costo humano que se agrava: malnutrición, enfermedades, éxodo rural, superpoblación urbana. Si bien las previsiones son sombrías, la crisis no es aún inevitable. Pero con tres condiciones indisociables: poner la técnica en su lugar, medir las posibilidades pero también los límites del mercado y, sobre todo, apostar prioritariamente por una «ética del agua».

Además de la recolección, acumulo y captación de agua superficial o subterránea, procedente de la lluvia o del deshielo, se ha ido perfeccionando en las últimas décadas el sistema de desalación de aguas marinas o salobres. Hoy constituye una técnica bien conocida y perfeccionada, capaz de alcanzar la producción de agua dulce de forma segura, fiable y económicamente aceptable, sobre todo si la energía requerida puede proceder de fuentes renovables. Se calcula que unos 150 millones de personas beben hoy agua desalada en todo el mundo. Es una forma de obtener agua que no depende del clima y sin impactos ambientales significativos.

Es especialmente relevante la posibilidad de conseguir desalación de grandes cantidades de agua del mar mediante el uso de energía termosolar (directamente o aplicada a la producción del hidrógeno). De este modo podría contenerse e incluso contrarrestarse plenamente la amenaza de desertificación del sur de España y convertirse en verdegales zonas áridas. Es en estos tipos de inversiones en los que un gran plan global de desarrollo y control del cambio climático debería, sin ulteriores demoras, concentrarse. En las recomendaciones del segundo informe de las Naciones Unidas, coordinado por la UNESCO (6) se abordan los temas siguientes: agua y pobreza; agua y medio ambiente; agua y gobernanza.

Se subrayan tanto la necesidad para la cooperación internacional como si se realizan los esfuerzos y se ponen en práctica las medidas que el informe aconseja, los logros que para beneficio de todos podrán derivarse. El capítulo de recomendaciones se inicia con una frase de Bodhidharma, del siglo VI: «Todos conocemos el camino, pero pocos lo recorreremos». Está claro que, de ahora en adelante, debemos ser muchos los que, progresivamente, nos adentremos en el futuro por sendas basadas en el rigor científico y en pautas de una gobernación que, por su propia naturaleza, no admite planteamientos parciales ni privilegios.

En el siglo XXI han sido muchas las instituciones, particularmente del Sistema de las Naciones Unidas, que han abogado por el reconocimiento definitivo del derecho al agua:

- «The right to water», Organización Mundial de la Salud y otras entidades (2003) (7).
- «The Human Right to water: Legal and policy dimensions». Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento (BIRF) (2004) (8).
- «Water is a Human Right?». Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN) y Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) (2004) (9).
- Resolución 64/292 de la Asamblea General de las Naciones Unidas (2000) (10).
- Resolución del Consejo de Derechos Humanos A/HRC/Res/18/1 (2001) (11).
- Resolución de la Asamblea Mundial de la Salud 64/24 (2011) (12).
- Parlamento Europeo: aprobación de la iniciativa ciudadana sobre el Derecho al Agua (8 de septiembre de 2015) (13).
- La Asamblea Nacional de Francia aprueba la Ley 2715 sobre la puesta en práctica del Derecho al Agua y Saneamiento. Es el primer país de Europa que adopta esta medida (2016) (16).

Conocer la realidad para transformarla es la función esencial de la Universidad, de las comunidades científica, académica y artística. Se trata de una tarea para especialistas, ciertamente, porque la realidad es cada vez más compleja. Pero sucede que los gobernantes y parlamentarios deciden sobre cosas que no tienen porqué saber. ¿Qué sabe un parlamentario de la gripe aviar; qué sabe de la capa de ozono; qué sabe si los alimentos transgénicos son buenos o malos? El parlamentario, el político, lo que debe saber son los problemas de la gente, a quienes representa

democráticamente. Ése es su papel y el nuestro es aconsejarles para que tomen las decisiones conociendo previamente la realidad.

Tenemos la misión de aconsejar. Pero no solo cuando suceden los hechos que hay que abordar, sino que también tenemos la misión de anticipar, de prever. Porque no existe éxito mayor que el que la prevención.

Un día reuní en UNESCO a niños y adolescentes que venían de muchas partes del mundo y les pregunté qué era lo que más les había gustado de Francia. Uno de ellos me dijo que era el grifo. Porque muchos de ellos tenían que acompañar a sus madres para buscar unos litros de agua. No podemos seguir viviendo tan tranquilos mientras haya gente que se muere cada día porque no tiene que comer o porque no tiene leña para hervir el agua. Debemos conocer la realidad. Ustedes son universitarios y, como tales, deben saber que nuestra principal obligación es cambiar la realidad, ser conscientes de su extensión y complejidad. Hoy se cierran demasiadas puertas y ventanas para no ver lo que sucede en muchas partes del mundo... en ocasiones muy próximas.

¿Por qué nos hemos callado? Nos hemos callado con demasiada frecuencia, sí, y ahora ha llegado el momento de expresarnos, con firmeza. No de una manera violenta, en absoluto, pero tenemos que manifestarnos. Porque sabemos. Tenemos que atrevernos a saber y luego saber atrevernos.

He dicho muchas veces que el riesgo sin conocimiento es peligroso, pero el conocimiento sin riesgo es inútil. Debemos transmitir el conocimiento, debemos atrevernos a ello. No debemos ser simples espectadores.

Para que el siglo XXI sea el siglo de la gente se requiere de personas que sean ciudadanos plenos, ciudadanos que participen, que escuchen y se expresen. Ciudadanos que sean capaces de ser vigías del futuro, cerca de los gobernantes, pero nunca sometidos ni condicionados por ellos.

La vigencia de los derechos humanos depende de toda la sociedad. «Todo es posible. Pero, ¿quién sino todos?», proclamó Miquel Martí i Pol. Solo así podremos hacer realidad el gran proyecto común que propone la Carta de la Tierra: un nuevo comienzo. Un nuevo amanecer que depende de la contribución de toda la sociedad en el cumplimiento de sus deberes y en la ratificación de sus derechos.

Tenemos que decidir resueltamente cavar surcos y plantar semillas, aún con mayo adverso y en pedregales, porque el agua no tendría sentido se las semillas no estuvieran esperándola para germinar. En tiempos de sequía escribí: «Ni una sola gota / ha llovido. / Ni una sola semilla / ha germinado. / Pero está ahí / en los surcos / que tuvimos / el coraje / de arar

/ en pedregales. / Todo parece yermo. / Pero las semillas / están ahí. / Y de estar / a la espera / del agua / que les dará la vida / es la gran esperanza / que nos queda / en este atardecer / sombrío...».

Y así, el amanecer será, gracias al denuedo de muchas manos tendidas, un amanecer esclarecido.

BIBLIOGRAFÍA

- General

1. Mayor, Federico. «Agua y desarrollo sostenible» – «La gestión del agua más allá de los países», Tribuna del Agua, Expo Zaragoza 2009.
2. Obiols, M^a Rosa y Vallmitjana, Montse, «Les veus de l'aigua», Litografía Roses, 2016.
3. Mayor, Federico. «Derecho supremo a la vida: nutrición, agua, salud, paz», Congreso Valencia, diciembre 2008.

- Referencias

4. *El Agua, una responsabilidad compartida*. II Informe de las Naciones Unidas (Ed. Coord. UNESCO, 2006); y Resumen, UNESCO.
5. Mayor F. Primer Foro Mundial del Agua, Marrakech, 22 de marzo de 1997; 21º Congreso de la Internacional Water Services Association, Madrid, 22 de septiembre de 1997; «Por una ética del agua», Correo de la UNESCO, febrero 1999; *International Symposium «The learning Society and the Water-Environment»*, París 2 de junio de 1999.
6. Informe de las Naciones Unidas sobre el Desarrollo de los Recursos Hídricos en el Mundo, *Executive Summary of the UN World Water Development Report*, UNESCO, 2003.
7. «The Right to Water». Organización Mundial de la Salud (OMS), Oficina del Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos (ACNUDH), Centro por el Derecho a la Vivienda y contra los Desalojos (COHRE), WaterAid, Centro de Derechos Económicos, Sociales Y Culturales. 2003.
8. «The Human Right to Water. Legal and Policy Dimensions». Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento (BIRF), Banco Mundial. 2004.
9. «Water as a Human Right?». Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza y sus Recursos (UICN), Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). 2004.
10. El 28 de julio de 2010, a través de la Resolución 64/292, la Asamblea General de las Naciones Unidas reconoció explícitamente el derecho humano al agua y al saneamiento, reafirmando que un agua potable limpia y el saneamiento son esenciales para la realización de todos los derechos humanos. La Resolución exhorta a los Estados y organizaciones internacionales a proporcionar recursos financieros, a propiciar la capacitación y la transferencia de tecnología para ayudar a los países, en particular a los países en vías de desarrollo, a proporcionar un suministro de agua potable

- y saneamiento saludable, limpio, accesible y asequible para todos. En noviembre de 2002, el Comité de Derechos Económicos, Sociales y Culturales adoptó la Observación General nº 15 sobre el derecho al agua. El artículo I.1 establece que «El derecho humano al agua es indispensable para una vida humana digna». La Observación nº 15 también define el derecho al agua como el derecho de cada uno a disponer de agua suficiente, saludable, aceptable, físicamente accesible y asequible para su uso personal y doméstico.
11. Resolución del Consejo de Derechos Humanos A/HRC/RES/18/1. El 28 de septiembre de 2011, el Consejo de Derechos Humanos aprobó una nueva resolución que lleva el derecho humano al agua potable y a un saneamiento saludable un paso más allá. El Consejo daba, así, la bienvenida a la compilación de buenas prácticas sobre el derecho al agua potable y a un saneamiento saludable, en la que la Relatora Especial ponía especial énfasis en las soluciones prácticas relacionadas con la implantación del derecho humano al agua potable y a un saneamiento saludable. La resolución hace un llamamiento a los Estados para que garanticen la suficiente financiación para el suministro sostenible de servicios de agua y saneamiento.
 12. Resolución de la Asamblea Mundial de la Salud 64/24. En mayo de 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante su Resolución 64/24, hacía un llamamiento a los Estados Miembros «para garantizar que las estrategias de salud nacionales contribuyen al logro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio en materia de agua y saneamiento al tiempo que apoyan la progresiva realización del derecho humano al agua y al saneamiento» y un llamamiento al Director General de la OMS «a reforzar la colaboración de la OMS con los correspondientes socios y miembros de ONU-Agua y con otras organizaciones relevantes para promover el acceso a unos servicios de agua, saneamiento e higiene saludables, así como a servir de modelo de una acción efectiva intersectorial en el contexto de la iniciativa de Naciones Unidas Unidos en la Acción a la que pertenece OMS, y de cooperación de la Organización con la Relatora Especial de Naciones Unidas sobre el derecho humano al agua potable y al saneamiento orientada a mejorar la implantación del mismo».
 13. 2015.- 8 de septiembre. El Parlamento Europeo respalda la iniciativa ciudadana sobre el Derecho al Agua...
 14. 2016.- La Asamblea Nacional de Francia aprueba la Ley (2.715) sobre la puesta en práctica del Derecho al Agua y saneamiento. Es el primer país de Europa que adopta esta medida...

EL AGUA EN EL ÁMBITO DE LA SALUD Y LA CALIDAD DE VIDA

Algunos datos adicionales:

- Según la Asociación Internacional del Agua (IWA) en 2011 un metro cúbico de agua costaba de media en España 1.87 € frente a 3.45 en Francia, 3.79 en el Reino Unido y 4.95 en Holanda...

- La agricultura consume el 70% del agua pero sólo paga el 20% de los gastos. La industria consume el 20% y sólo el 10% en consumo doméstico.
- La Tierra posee 1.386.000.000 km³ de agua, de la que solamente el 3% es dulce. De esta agua dulce, el 70% se encuentra en forma de hielo, el 30% es agua subterránea y solamente un 3% se encuentra en lagos, pantanos y ríos.
- En España la media de consumo por ciudadano es de 2.461 m³/año; en la India, 1.089; en China 1.071; y en Estados Unidos, 2.842.
- Los seres humanos están formados por más de 60% de agua.
- Además de la población, debe tenerse en cuenta como consumidores a 70 millones de turistas al año, como en el caso de España, con acceso a agua de gran calidad las 24 horas del día.

Ejemplos de captación de agua y distribución:

- Captación de agua de superficie (recuperación de agua de lluvia, fuentes, mini presas...).
- Captación del agua subterránea (conducción de pozos, perforaciones manuales o motorizadas...).
- Extracción del agua con bombas que funcionan con energía eólica o hidráulica.
- Extracción del agua con bombas motorizadas con fuente de energía térmica, solar, eólica o mixta.
- Distribución del agua potable para el consumo humano.
- Distribución del agua para riego (técnicas de riego de superficie, de riego a presión, de riego localizado...).
- Técnicas de acumulación (depósitos, balsas) y de conservación del agua.
- Técnicas de potabilización del agua (cloración, exposición al sol, filtración, desalación...).
- Técnicas de tratamiento de aguas usadas (por filtración con arena, con filtros biológicos...).

Te amo, agua,
 cuando eres riego o lluvia, rocío o lágrima,
 cuando te vistes de océano,
 aposento primero de la vida...
 Te amo, también,
 cuando eres río,
 metáfora de todo lo que fluye,
 riego tenaz de cuanto crece y vive...
 Puente desnudo de la muerte a la vida,
 no eres de nadie y eres de todos, agua,
 y así deberá ser
 mientras nos quede la voz y la palabra.

María Novo

**EL AGUA: DE «HULLA BLANCA» A «ORO AZUL»
(SIGLO XX)**

***THE WATER: FROM «WHITE COAL» TO
«BLUE GOLD» (20TH CENTURY)***

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

Académico de Número. Real Academia de Medicina

Resumen

Con uso de las metáforas de «hulla blanca» y «oro azul» se trata el proceso de la existencia y disponibilidad de agua dulce a lo largo del siglo XX, caracterizando con ellas, respectivamente, su principio —agua abundante, utilizada para producción de energía eléctrica— y su final —agua potable escasa de modo que a partir del agua de mar, azul, puede desalarse, así como obtenerse mediante regeneración de aguas residuales—. Estas dos soluciones se presentan enormemente caras y precisan de alto consumo energético, con incidencia, por tanto, en el calentamiento global.

Y con la manifestación de que una de las características técnicas del siglo XX ha sido la construcción de obras hidráulicas, numerosas y de diferentes tipos, se relacionan, con escuetas consideraciones, algunas de las obras en las que ha participado el autor.

Abstract

With the use of the metaphors of «white coal» and «blue gold», the process of the existence and availability of fresh water during the 20th century is dealt with. They categorise, respectively, its beginning —abundant water, used for the production of electrical energy— and its end —scarce drinking water so that from seawater, blue, it can be desalinated and can also be obtained from the regeneration of sewage—, these two solutions are enormously expensive and require high energy consumption, which has a bearing on global warming.

And with the statement that one of the technical characteristics of the 20th century was the construction of hydraulic facilities, in large number and of different types, some of the works in which the author was involved are related with succinct comments.

0.1. Características de esta ponencia

Esta comunicación se sitúa como «Intervención final» (6 intervenciones sin descanso) de la sesión científica conjunta de Reales Academias «El agua en el ámbito de la salud y la calidad de vida»¹. Se nos había antojado como harto difícil la elección independiente de un tema que no significara reincidencia con alguna, o quizás algunas, de las ponencias precedentes. Con objeto de no interferir o hacerlo, en su caso, de la mejor y menor manera posible, hemos decidido optar por exponer un aspecto del agua en directa relación con nuestra actividad ingenieril, en la certeza de evitar repeticiones, salvo quizás las obvias relativas a señalar: a) la escasez actual de agua potable con perspectiva mundial; b) la importancia de la misma para la vida; y c) el hoy asumido teóricamente como derecho universal a la disposición de ella²; tres aspectos básicos en la actualidad, lo digamos expresamente o lo manifestemos implícitamente en el tratamiento.

Así, conocidos los títulos de nuestros predecesores en el uso de la palabra, hemos elegido desarrollar un tema que presupuestamente no se solapa con ninguno de los precedentes, y que presenta las siguientes notas.

1. Naturaleza **histórica**, con referencia centrada en el último siglo; es decir en la edad contemporánea, desde finales del siglo XIX hasta la actualidad. Puede considerarse también como descripción elemental de la evolución del problema a lo largo del siglo XX, desde sus comienzos hasta su final.

2. Carácter prioritariamente **descriptivo**, por lo que podría, con razón, considerarse como de «divulgación»: unos pocos principios e ideas y exhibición sintética de unas obras hidráulicas.

3. Contenido vital, **personal**, como especie de ... «memoria personal» ... en tanto que ingeniero de Caminos ... dedicado durante unos años al estudio experimental de obras hidráulicas³.

¹ Sesión celebrada en la Real Academia Nacional de Medicina el 22 de noviembre de 2016.

² Otras conferencias sobre el agua se han dictado, por ejemplo, en esta Real Academia Nacional de Medicina; en Benidorm y Ribarroja del Turia, como conferencias inaugurales de los Simposios «Aqua fons vitae» organizados por la Real Academia de Cultura Valenciana; y en la Real Academia de Medicina de Cantabria.

³ Principalmente en el Laboratorio de Hidráulica del Centro de Estudios Hidrográficos del Centro de Estudios y Experimentación de Obras Públicas (CEDEX).

0.2. Función humana del agua

Con la consideración de *hipótesis históricas*, de mitos si se quiere, puede considerarse el *principio* de referencia que ha permeado la historia humana acerca del agua hasta entrado el siglo XX: el agua y el aire son *bienes naturales abundantes*, disfrutándolos como si fueran inagotables. Más aún, además de inagotables, con la consideración de dones *gratuitos*.

Puede destacarse que la *existencia humana*, a lo largo de todo su desarrollo evolutivo se ha manifestado como dependiente del agua, tanto en la primera y larga etapa de nomadismo como en la más reciente de sedentarismo: el **agua, fuente de vida**, como lugar de encuentro. La vivienda se situaba próxima a ríos, fuentes, lagos, ... y si se optaba por situar una población estable en cerros éstos deberían estar próximos a cursos de agua.

Hoy ofrecen una *actualidad problemática* los tres vocablos **Agua – Aire – Energía** que se refieren a, y constituyen, bienes de primerísima entidad. Así, el agua es un bien esencial para la vida y la supervivencia en el planeta. Y por lo que a ésta respecta, el enfrentamiento con su problemática⁴ se ha venido haciendo mediante lo que se han llamado obras hidráulicas, como pondremos de manifiesto a lo largo de este trabajo.

A modo de frontispicio pueden establecerse dos grandes lemas.

Primero, el **siglo XX** (al que vamos a referirnos) ha hecho comprender que **el agua es un bien escaso** frente a toda la historia precedente en que era concebido como bien inagotable, como don gratuito y cómodo que ofrecía la naturaleza.

Segundo, el **siglo XX queda caracterizado**, entre otras muchas notas, por las grandes obras hidráulicas, en especial por las **grandes presas**. Y España ha constituido un referente importante en este campo⁵

⁴ Acerca del problema del agua ha desempeñado un interesante papel el citado seminario de estudio «Aqua Fons vitae» organizado por la Real Academia de Cultura Valenciana, primero en Benidorm y luego en Ribarroja del Turia, que han permitido difundir una cultura del agua. Asimismo la Real Academia Nacional de Farmacia en sus textos de 'Contaminación y Salud' ha facilitado la difusión de la problemática del agua.

⁵ En y desde el Laboratorio de Hidráulica del CEDEX, en los años 1966-1976, como en el exterior, en terminología populista, se refería al entonces Jefe del Estado con la expresión «Paco el Hidráulico», como anteriormente se recordaban a José Bonaparte, «Pepe Botellas», a Carlos II, «El Hechizado», etc.

desde el Plan Hidrológico de Lorenzo Pardo y Clemente Sáenz de finales de los años 20 hasta la conclusión de la dictadura de Franco.

Esta comunicación, en su carácter histórico, pretende recorrer el camino de la consideración del agua del siglo XX, fijando algunos elementos desde la perspectiva personal, a modo de memoria y centrando las expresiones relativas al origen —«hulla blanca»— y al final, la actualidad, «oro azul». El punto origen, con dominio de la perspectiva de la energía, y el punto final desde el de la escasez; el transcurso del siglo por las obras hidráulicas de intervención personal.

0.3. Obras hidráulicas

Las obras hidráulicas básicas para el fundamental uso como consumo humano pueden ordenarse en tres capítulos con una finalidad específica cada uno de ellos. En síntesis pueden clasificarse y denominarse de la manera siguiente.

1. Obras de *captación*, relativas a ríos, pozos, lagos y acuíferos subterráneos mediante azudes, norias, canales y, sobre todo, presas. Las obras de máximo volumen captado y mayor complejidad están integradas por una gran presa —estructura que retiene el agua y soporta su empuje— que acumula agua en un extenso embalse. La construcción de una presa y consecuente creación de un embalse exige la consideración de un conjunto de factores principales —emplazamiento y previsión hidrológica con conocimientos técnicos para su proyecto y ejecución— y otros complementarios, pero de especial incidencia en la actualidad: económicos, logísticos y de impacto ambiental, en la expectativa de que encontrará suficientes obstáculos como consecuencia de que modificará el paisaje dando lugar a otro nuevo que, en principio, significará una mejoría en general.

2. Obras de *depósito*, como albercas, piscinas, aljibes, alcogidas, balsas, ... y, sobre todo, embalses, grandes pantanos, donde el agua se almacena.

3. Obras de *distribución*, para su uso en lugar adecuado: acueductos, canales y tuberías.

PRIMERA PARTE: LA «HULLA BLANCA»

1.1. La Segunda Revolución Industrial

Se entiende como Segunda Revolución Industrial el período de la historia occidental en el que tuvieron lugar un conjunto de transformaciones industriales, económicas y sociales interrelacionadas entre sí, comprendido entre 1870 (las revoluciones sociales generalizadas antecedentes, la guerra francoprusiana, las unificaciones italiana y alemana) y 1914 (primera guerra mundial). El proceso de industrialización se mostró acelerado, con cambio de naturaleza, y tal que las transformaciones técnicas ocuparon el lugar más significativo de la revolución. Pueden considerarse como innovaciones ingenieriles de mayor calado: 1) las relativas a las fuentes de energía: gas, petróleo y electricidad y con esta última las grandes centrales hidroeléctricas dotadas de las nuevas turbinas gigantes y el uso del también ‘nuevo hormigón’; 2) los nuevos sistemas de transporte (automóvil y avión); y 3) los también nuevos medios de comunicación (teléfono y radio). Estas transformaciones modificaron consecuentemente los modos de trabajo, el impulso científico, el sistema educativo, la naturaleza de las empresas así como su tamaño y la organización del trabajo, y, sin duda, también la sociedad y la política.

Complementariamente puede afirmarse que el proceso de esta Segunda Revolución Industrial puso de manifiesto la aparición de lo que se está denominando en la actualidad como ‘Primera Globalización’ caracterizada por una creciente internacionalización de la economía que abarcaba directamente a los EEUU, Europa Occidental y Japón.

1.2. Un poco de historia acerca del agua y de la producción de energía

El agua había sido, a lo largo de la historia de la humanidad, propiamente «fuente de vida» directa en el marco de la alimentación, de la satisfacción de la sed y de la higiene. Pero no sólo eso; entre otros usos, desde época temprana, diferentes civilizaciones utilizaron el agua como fuente de energía. La tradición nos muestra sobre todo los molinos de río (y también molinos de mareas marinas).

A finales del siglo XIX, en plena segunda revolución industrial, el agua continúa ofreciéndose como abundante, bien natural que ‘sobra’, en un

mundo que tiene necesidad de energía y que ha establecido la era del carbón (o de los combustibles sólidos). Paralelamente se está produciendo en estos finales de siglo un relevante desarrollo de las turbinas hidráulicas.

Este contexto queda caracterizado, por una parte, por la necesidad de energía y el desagrado con el uso de carbón; y, por otra parte, por la abundancia de agua. Así, gracias a la posibilidad de utilización de grandes turbinas de buen rendimiento, y del 'nuevo hormigón' como material básico, se iniciaron las construcciones de grandes presas con importantes centrales hidroeléctricas que constituirán la época que estamos denominando metafóricamente de la «hulla blanca».

En síntesis, a comienzos del siglo XX, con grandes necesidades de energía, se recurre al uso extendido e intensivo del agua para embalsarla en grandes cantidades a suficiente altura relativa respecto de la central eléctrica de pie de presa. Así, el agua fue, de hecho, *solución*, y no sólo *respuesta*, en la historia de la energía de numerosos países.

1.3. Centrales térmicas de carbón

La revolución industrial tuvo un apoyo primordial en el carbón como fuente para la producción de energía: calefacción de los edificios, combustible para las máquinas de vapor y de manera singular para la producción de energía eléctrica mediante las denominadas centrales de carbón.

Desde antiguo se conocen los efectos nocivos del uso del carbón: a) para la salud (prioritariamente para los mineros, «neumoconiosis de los mineros del carbón», enfermedad pulmonar que resulta de la inhalación del polvo del carbón mineral, grafito o carbón artificial durante un período prolongado); y b) para el medio ambiente, suciedad generalizada, contaminación. En los tiempos recientes ha cobrado especial interés por su contribución al 'calentamiento global' (cambio climático) consecuencia de las emisiones de gases de efecto invernadero.

En la España actual, aunque parezca sorprendente, aún existen centrales de carbón. Desde el advenimiento de la democracia ningún gobierno se ha atrevido, basándose en las razones tradicionales, a decretar el cierre definitivo. En el momento presente, con ocasión de la Cumbre del Clima en Marrakech, el gobierno actual, a modo de lavado de manos, ha expuesto que «el mercado acabará haciendo que disminuya el uso del carbón», considerado como el combustible más contaminante. En 2015 el carbón fue la causa principal de que aumentaran los gases de efecto

invernadero, ya que las eléctricas usaron un 23% más que en el 2014. Las minas españolas no son rentables, y el gobierno pretende cumplir para 2018 cerrando las no rentables que dependen del carbón nacional. Pero, en principio, se mantendrán las que usan carbón de importación, barato por el desuso en China y USA.

El carbón, la «hulla negra» que todo lo ennegrece, constituía la fuente de energía primordial para el desarrollo industrial. Energía sucia, con la referencia en la expresión negativa «hulla negra». Las centrales térmicas de carbón constituyen una amenaza silenciosa de bronquitis crónicas, de ataques de asma y causan miles de muertes prematuras e impresionantes costes de salud. Pero siguen defendiéndose unos intereses, incluso los laborales —de difícil intelección—, que impiden sus cierres.

1.4. Centrales hidroeléctricas: la ‘hulla blanca

Como se ha anticipado, en el tránsito del siglo XIX al XX se produce una expansión de las obras hidroeléctricas con el desarrollo de la electricidad y la construcción de nuevas turbinas de mayor rendimiento.

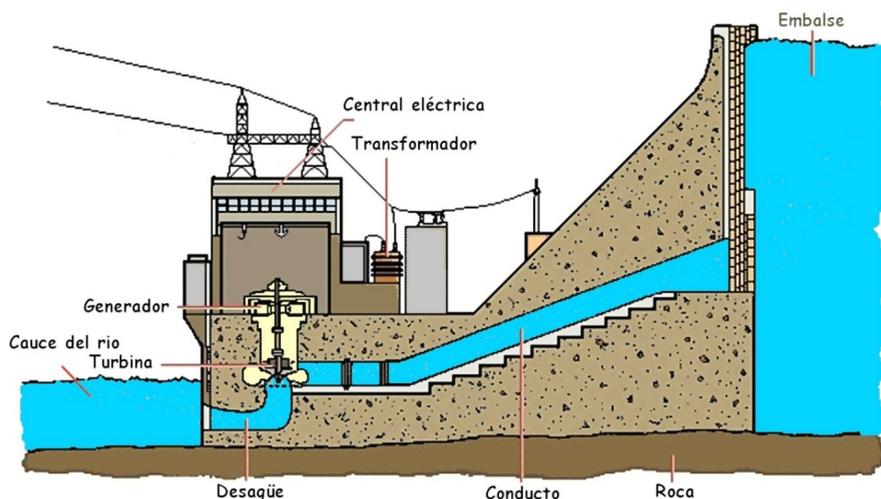
Los inicios históricos de las centrales hidroeléctricas (uso industrial de la energía hidráulica para la generación de electricidad) se sitúan en la alimentación, mediante una turbina, de dieciséis lámparas de arco de la fábrica Wolverine en *Grand Rapids* (EE.UU., 1880), afirmándose que la propiamente primera central hidroeléctrica entró en funcionamiento ese mismo año en Northumberland, Gran Bretaña. En 1882 se puso en funcionamiento la primera central hidráulica estadounidense en el río Fox, Appleton, Wisconsin.

En el presente año 2016 de conmemoración del centenario de la inauguración del transbordador de Torres Quevedo en el río Niágara, no puede eludirse que en 1895 la casa Westinghouse, inauguró la primera central de corriente alterna en este río Niágara. El desarrollo del generador eléctrico y el perfeccionamiento de las turbinas hidráulicas constituyeron, como se ha indicado, una buena respuesta al aumento de la demanda de electricidad durante la primera mitad del siglo XX, de tal manera que a partir de 1920 era apreciable el porcentaje de energía hidroeléctrica en la producción total de electricidad. Desde entonces la tecnología de las principales instalaciones no ha variado sustancialmente.

Las centrales hidroeléctricas generan la energía eléctrica mediante el aprovechamiento de la energía potencial de agua embalsada por una

presa, de modo que el nivel del agua está más alto que la central. El agua se conduce por una tubería de descarga (en la que la energía potencial se convierte en energía cinética de traslación) a la sala de máquinas de la central, donde mediante gigantes turbinas hidráulicas (convertida en energía cinética de rotación) de eje solidario con el de un alternador se genera la energía eléctrica.

Las centrales hidroeléctricas, a los efectos de su capacidad de generación de electricidad, se caracterizan prioritariamente por: 1) La **potencia**, que depende: a) del desnivel existente entre el nivel medio del embalse y el nivel medio de las aguas a la salida de la central; b) del caudal máximo turbinable; y c) de las características de la turbina y del generador; y 2) La **energía** referida a un período de tiempo determinado, usualmente un año, que depende del volumen útil del embalse, de la pluviometría anual y de la potencia instalada. En la figura adjunta⁶ se representa un esquema explicativo.



La energía hidroeléctrica se considera renovable y limpia. No obstante, el problema básico que ofrece es la escasa respuesta que puede dar en la actualidad ante la gran cantidad de energía que se precisa para atender la elevada demanda de la misma. Y, por otra parte, esta forma de obtener energía eléctrica no resulta de aceptación generalizada dados los

⁶ De esquema usual, tomada de internet.

problemas medioambientales generados por la construcción de grandes embalses para la acumulación de agua, con notables modificaciones del paisaje.

33^e Année — N^o 207-208 Mars-Avril 1934

LA HOUILLE BLANCHE

EDITIONS B. ARTHAUD, Succ^e de J. REY, GRENOBLE

Pour la Rédaction : S'adresser à M. P. PAGONN Service Central 15, Boulevard Gambetta, 19 GRENOBLE	Abonnement pour une Année / Le Numéro Compte Chèques Postaux 1708 544	France 40 francs Etranger 50 francs 7 francs 23, Grande-Rue, 23 GRENOBLE
---	--	--

COMITÉ DE DIRECTION SCIENTIFIQUE

<p>BABILLON, Professeur ordinaire d'Électromécanique à la Faculté des Sciences de l'Université de Grenoble.</p> <p>GAMBRIEL, Directeur de l'École Supérieure de Travaux Publics.</p> <p>CHALMÉL, Ingénieur en chef de la ville de Lyon.</p> <p>SARREILH, Ingénieur des Arts et Manufactures.</p> <p>ROYAL, Directeur des Services techniques de la Société Générale d'Électricité.</p> <p>FLUBIN, Directeur de l'Institut d'Électrotechnique et d'Électromécanique de Grenoble.</p> <p>GHOSSEL, Ingénieur en chef au Ministère des Travaux Publics.</p>	<p>GRIGNANI, Professeur de Physique, Docteur de la Faculté des Sciences, Directeur de l'École de Chimie Industrielle de l'Université de Lyon.</p> <p>MARTELLE, Directeur de l'École Supérieure de Travaux Publics et de Mécanique appliquée à Nancy.</p> <p>MERCIER, Attaché-Délégué de l'Union d'Électriciens.</p> <p>DE PAMPELONNE, Ingénieur général de Génie Rural.</p> <p>FARGON, Directeur technique des Services d'Électrotechnique de la Compagnie des Chemins de fer d'Orléans.</p> <p>FERTÉ, Professeur à la Faculté de Droit de Grenoble.</p> <p>PAGONN, Ingénieur I. E. G., Secrétaire général.</p>
--	--

SOMMAIRE

HYDRAULIQUE. — Note IV sur le coup de bélier : Méthode de contrôle des galeries et conduites forcées. Cas des « galeries cuisinées ». Cas des barrages, par Charles JANAS, ingénieur diplômé E. P. F., docteur en sciences techniques. — Sur le degré d'efficacité des régimes de barrages et l'influence de l'asservissement du régime à vide Endreé D'YAS (A propos d'une thèse de M. G. GUY), par L. BOURGALAIN, Professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Grenoble.

ELECTRICITE. — L'identification des courants de fer en Suisse (suite et fin), par G. KOTTERER, ingénieur I. E. G.

DOCUMENTATION. — La note finale, par R. et J. LEBLANC. — Principales dispositions de la « loi tendant au renforcement de l'égoutteur hydroélectrique » (Rapport direct). Révisements en matière de droits d'enregistrement et de taxes sur les sociétés, Loi du 23 Décembre 1933. Assurances sociales pour les ouvriers. — La section d'actions d'appart dans la période de non négociabilité. Droit de mutation non exigible lorsque les immeubles faisant partie de l'appart ont été vendus par la Société avant le décès. — Quelques statuts des sections à vote privilégié, régime fiscal applicable à l'adoption.

INFORMATIONS — BIBLIOGRAPHIE.

HYDRAULIQUE

Note IV sur le coup de bélier ⁽¹⁾

Méthode de contrôle des galeries et conduites forcées — Cas des « galeries cuisinées » — Cas des barrages

par Charles JANAS, ingénieur diplômé E. P. F., Docteur en sciences techniques.

I. — GÉNÉRALITÉS

D'une façon générale, la notion de la « sécurité » d'une installation est à retenir au point de vue technique qui se rapporte non pas à l'apport une consommation à l'état de galeries sous pression et, particulièrement, de celles protégées par un manège ou bélier, ou par une extrême métallique, ou peut émettre nos résultats aux conduites forcées de construction homogène et — en tout cas — à l'état et à la surveillance des barrages.

Les travaux du récent Comité international des barrages (1) ont permis de dégager deux principes essentiels : le principe de prospective et, en particulier, le principe de la barrage sera installé, et l'utilité d'une surveillance continue de l'ouvrage d'art une fois achevé. A cet effet, on a mis récemment

(1) Cf. l'ouvrage « Le premier Congrès des grands barrages », Stockholm, Juin-Juillet 1933, Le Génie Civil, du 7 Octobre 1933.

En todo caso, esta forma de obtención de energía eléctrica, en contraste con la hulla, negra, con uso metafórico, se denominó «hulla blanca». Desde esta perspectiva surgió la revista fundamental para el desarrollo teórico y proyecto y construcción de las obras hidráulicas con el nombre de «La Houille Blanche. Revue internationale de l'eau», que constituye un referente de primera clase para los estudiosos de la Hidráulica.

Y así nació una nueva época, o quizás mejor un nuevo tipo, de la producción de energía eléctrica, ésta, en principio 'limpia', y por tanto, en su competencia con el carbón, «hulla blanca».

Se necesita disponer de grandes 'cantidades de agua' a una 'gran altura' para aprovechamiento de la energía potencial acumulada por el agua embalsada. Para ello hay que construir grandes presas que den origen a grandes embalses cuya superficie se encuentre a una altura relevante respecto del lugar, edificio de máquinas, de ubicación de las turbinas.

Con una perspectiva mundial, la cantidad de agua de que se dispone, en contraste con la energía hoy demandada, es escasa, muy escasa. Pero

dada la peculiaridad de este tipo de centrales que permite la variación de regulación del caudal en las turbinas, se consideran como centrales de *calidad*, y con ellas se da respuesta a las ‘puntas’ —máximas solicitudes— del mercado eléctrico. Así en la actualidad, en el marco de la respuesta a la creciente demanda, la energía hidroeléctrica desempeña papel de energía de calidad y estas centrales se utilizan como **centrales de puntas**.

Un capítulo de especial importancia en las centrales hidroeléctricas es el constituido por las turbinas, que de ordinario se clasifican, por su naturaleza básica de acuerdo al cambio de presión en el rodete o al grado de reacción, en turbinas de acción y turbinas de reacción; y de acuerdo al diseño del rodete, prioritariamente con el nombre de sus creadores, en Kaplan, Hélice, Pelton, Francis y Ossberger⁷.

SEGUNDA PARTE. OBRAS HIDRÁULICAS

El agua es escasa y se necesita también para diferentes usos, sobre todo como abastecimiento de agua a las ciudades para consumo humano y como regadíos para la agricultura; de manera que no toda en todas partes puede utilizarse, ni siquiera principalmente, para producción de energía hidroeléctrica.



⁷ En la actualidad, como en numerosos temas, para cuestiones de esta naturaleza es cómodo recurrir a Wikipedia sin necesidad de ofrecer mayores comentarios.

A lo largo del siglo XX se han realizado numerosas obras hidráulicas por todo el mundo. En esta explosión de grandes obras hemos aportado unos granitos de arena. En nuestra vida profesional como ingeniero de caminos en el Laboratorio de Hidráulica del Centro de Estudios y Experimentación de Obras Públicas (CEDEX) y como catedrático de Física en las Universidades de Santander-Cantabria y Politécnica de Madrid, hemos tenido relación científica y técnica con distintas obras hidráulicas que, a modo de memoria-legado, podemos relatar aunque sea de manera extremadamente fugaz. Se ofrecerá, pues, un panorama sintético de las obras hidráulicas en las que he tenido la dicha de participar, como trabajos de investigación científico-técnicos. Lo haremos de manera descriptiva y breve mediante una relación que describe, aunque sea parcialmente, el desarrollo hidráulico del siglo. Con intención y esperanza de modestia y con un tanto de vergüenza pidiendo perdón por la expresa manifestación de acción personal.

2.1. Presas bóveda: Presa de Riaño

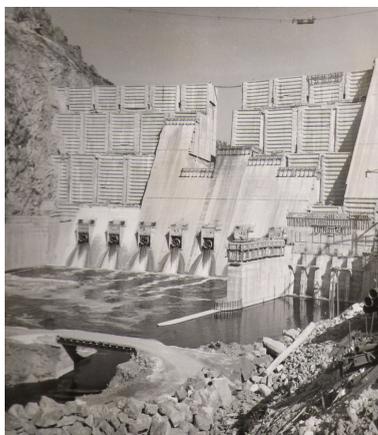
Estudio en modelo reducido de la embocadura del aliviadero lateral y del trampolín de reincorporación al río, del labio y características del vertedero sobre coronación y del cuenco de disipación de la energía vertiente por las láminas de agua vertidas con especial estudio de la simulación de la tensión superficial.

Sin finalidad específica en su proyecto inicial, una vez construida la presa se aprovecha en la actualidad para uso múltiple: producción de energía eléctrica y regadíos, así como deportivo en el embalse.

2.2. Presas de gravedad

La **presa de Iznájar**, en el río Genil, cuyo embalse se encuentra en la confluencia de las provincias de Granada, Córdoba y Málaga, su recrecimiento y dispositivos hidráulicos. Es de uso múltiple: abastecimiento, agricultura, energía, industrial, pesca y recreo.

Estudio del aliviadero y compuertas y del cuenco de resalto para su incorporación al río.



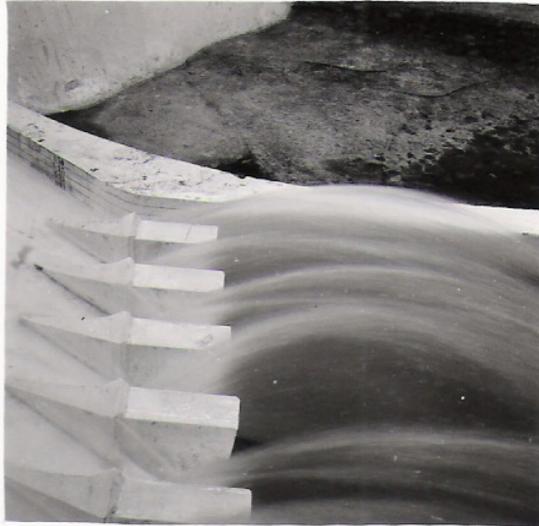
La **presa de Valdesia**, en la República Dominicana, primera presa sobre el río Nizao. Con un gran embalse y capacidad de desagüe de grandes avenidas, abastece de agua potable a la ciudad de Santo Domingo, y se usa también para riego y producción de energía eléctrica.



La **Presa de Bolarque**, aguas abajo del complejo Entrepeñas-Buendía.

Recrecimiento y proyecto de los deflectores del aliviadero para una adecuada reincorporación al lecho del río y conveniente disipación de la energía del agua vertida.

Su papel primordial es el de servir de depósito-base para el trasvase Tajo-Segura, una de las grandes obras de ingeniería hidráulica realizada en España, fuente de vida del Levante peninsular.



La **presa de Añarbe**, en la cuenca del Cantábrico oriental, situada en la provincia de Navarra, con la finalidad de abastecimiento de agua a San Sebastián y producción de energía eléctrica.

El pantano se ha convertido también en reclamo turístico y específicamente de senderismo.



2.3. Presas de materiales sueltos

La **Presa de El Pardo**, de materiales sueltos, en el río Manzanares en las cercanías de Madrid, situada en el centro del Monte de El Pardo integrada en el Parque Regional de la Cuenca Alta del Manzanares.

La finalidad primordial es la de regularización de los caudales que se desaguan para fluir por el cauce de la capital, así como de recreo en sus márgenes.

Estudios específicos del vertedero, canal de desagüe con adecuados muros cajeros y cuenco de resalto dissipador de energía.



La **Presa de Hatillo** en el río Yuna, República Dominicana, es de materiales sueltos. Tiene una longitud de 1,8 km con un núcleo de impermeabilización en cuya base se empotra una profunda pantalla de estanqueidad de 28 m, dado que se construye sobre un terreno de alta permeabilidad⁸. El embalse es el lago de agua dulce más grande del Caribe.

Es de propósito múltiple: control de inundaciones, producción de energía eléctrica, pesca y regadíos.

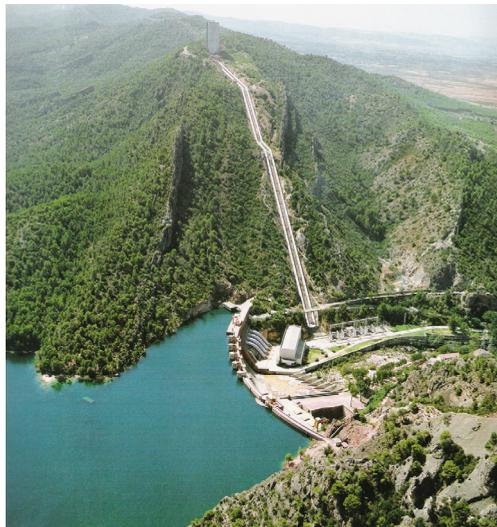
⁸ Estos estudios de filtración constituyeron la tesis doctoral en Ciencias de la profesora M^a Dolores Redondo Alvarado, presentada en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Cantabria, entonces Universidad de Santander.



2.4. La Central reversible Bolarque-Altomira

En un punto anterior se ha escrito desde la perspectiva de la obra hidráulica presa, su aliviadero y consecuente cuenco de resalto con unos deflectores adecuados para la conveniente disipación de energía a la entrada del cuenco de resalto.

Aquí se destaca el aspecto de cabecera para el trasvase de agua Tajo-Segura, desde la central reversible de la base, turbinado para utilización de energía eléctrica o impulsión hacia la estación de Altomira para inicio del trasvase.



2.5. El gran complejo hidráulico Daule-Peripa

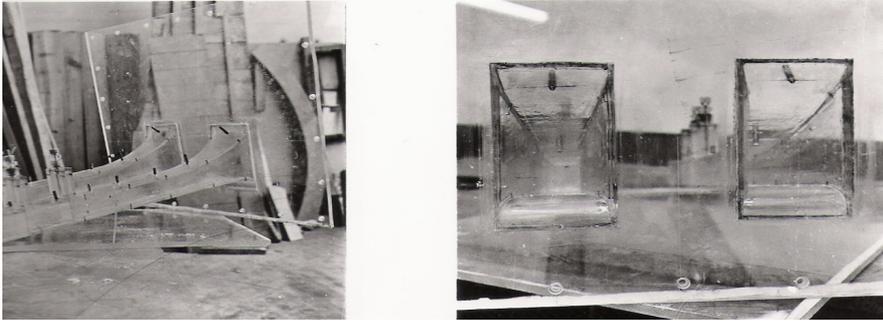
La presa Daule-Peripa, obra internacional de proyecto de propósito múltiple, se construyó en la provincia de Guayas, República de Ecuador, con embalse de unos 6000.000.000 m³ con la finalidad de regulación y control de las aguas de los ríos Daule y Peripa.

Estudio térmico de la disipación del calor del hormigón en masa para evitar la fisuración del cuerpo de presa y prescindir del proyectado hormigonado con hielo dadas las altas temperaturas naturales de la puesta en obra de los materiales que integran el hormigón.

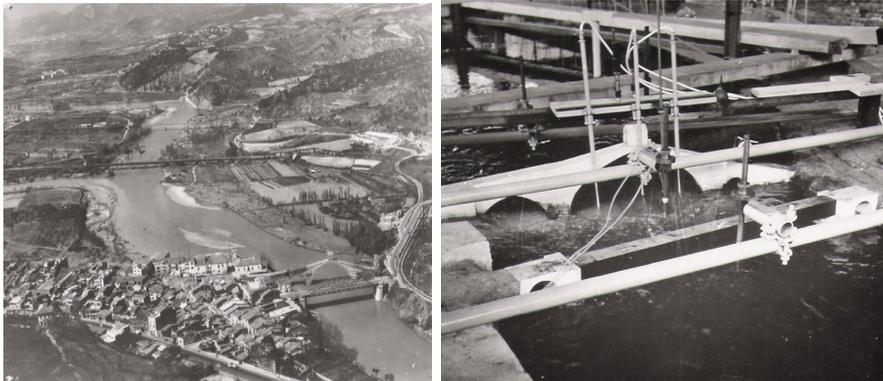


2.6. Desagües de medio fondo de la presa de gravedad de Añarbe

El proyecto de la presa de Añarbe, citada anteriormente por el estudio de su aliviadero sobre coronación, se concibió también con unos especiales 'desagües de medio fondo' complementarios del aliviadero de superficie y de los usuales desagües de fondo.



2.7. Encauzamiento de los ríos Llobregat y Noya en Martorell



Martorell situada tras la desembocadura del Noya en el Llobregat y fotografía del Modelo reducido del Llobregat y Noya en Martorell en la zona del Puente del Diablo.

2.8. Encauzamiento del Río Tajo en Aranjuez

Estudio del encauzamiento del río Tajo entre la presa de El Embocador, construida en 1530, situada aguas arriba de Aranjuez, y el Palacio Real, para mejor control de posibles avenidas, teniendo en cuenta las aportaciones del Jarama, que desemboca en el Tajo (de hecho podría decirse que es el Tajo el que desemboca como afluente del Jarama) aguas abajo del Palacio.



2.9. Obras hidráulicas especiales

Otras obras hidráulicas en relación con agua dulce fueron las relativas al Canal de El Vellón en Madrid y la Torre de Compensación de Majadahonda del Sistema Oeste de Abastecimiento de Agua a Madrid (AMSO).

De otra naturaleza, el Canal de Evacuación de Estériles de Fosbucraa en El Aaiun.

Y con la consideración de obras hidráulicas especiales, por ser de tema diferente del aquí expresado, son los 'diques secos' para la construcción y reparación de buques, que significan obras marítimas, en relación con el agua salada. En este ámbito recordamos con notable alegría los estudios sobre modelo reducido hidráulico del Dique Seco n° 2 de Astano, en Fene, en la ría del Ferrol; los diferentes estudios relativos a las filtraciones en el dique de NABAC en la bahía de Cádiz, concebido para buques de hasta un millón de toneladas; y los diversos proyectos para el dique de Granadilla en el Sur de Tenerife.

2.10. Una insistencia especial: el trasvase del Ebro

La estructuración y puesta en funcionamiento de un 'Plan Hidrológico Nacional', en tanto que sistema legal para equilibrar la disposición de

agua en el territorio nacional, se presenta a modo de 'ojos de Guadiana' que surge y desaparece hasta nueva ocasión. En los últimos años, y ya son demasiados, las tensiones políticas partidistas, tanto como las autonómicas, hacen de imposible realización algo que se presenta como necesario y de suma utilidad. Ciertamente nada es perfecto, nada resuelve todos los intereses en juego sin fisuras, sin pérdidas parciales de algo. ¡Sólo faltaba que los problemas humanos tuvieran una solución considerable como de validez general, absoluta, de total aceptación. Sí, mejor y más fácil y económico resulta trasvasar el agua de una cuenca a otra que desplazar a las poblaciones humanas. Sí al trasvase del Ebro. Sí oposición a quienes defienden el trasvase del Ródano hasta Cataluña y niegan el del Ebro hasta Valencia.

En resumen, debe realizarse el trasvase de las aguas, frecuentemente lanzadas al mar en la desembocadura del Ebro sin beneficio alguno, hasta la costa levantina valenciana.

TERCERA PARTE: «ORO AZUL»

Hemos llegado a finales del siglo XX y avanzamos por el siglo XXI.

Se ha visto que a principios del XX se disfrutaba de agua abundante, considerada con generalidad prácticamente como bien inagotable, y, por tanto, suficiente. Los descubrimientos y adelantos técnicos, en los ámbitos de la producción de energía eléctrica y de la construcción de turbinas hidráulicas, facilitaron el uso del agua en las centrales hidroeléctricas favoreciendo la respuesta a una demanda que crecía notablemente. Y en su condición de «hulla blanca» ganaba la competencia con la «hulla negra», con el carbón, hulla negra, de uso en las centrales térmicas.

Pero de la abundancia respecto de la demanda al inicio del siglo XX se fue transitando hacia una situación en la que el aporte posible de energía hidráulica era nimio en comparación con las necesidades creadas. El agua se mostraba progresivamente con más extendida escasez general (y no sólo ofrecía una «mala distribución» sobre el planeta). Y la «poca» que había debía concentrarse en otros usos considerados lógicamente como «lo fundamental»: bebida, alimentación, higiene.

La caracterización del agua como bien escaso fue creciendo, de tal manera que, metafóricamente, en muchos lugares, ha ido admitiendo la consideración de «oro», y desatado una auténtica «fiebre», al modo de la del oro, en su búsqueda y aprovechamiento. Hay mucha agua en

los océanos, mucha, por ello «azul». Pero este agua es salada. Así puede afirmarse que la mina es gigantesca pero prácticamente todo el mineral se presenta como ganga.



Y este marco de fiebre del oro desatada en el planeta Tierra ha hecho que su búsqueda se refiera a todo el Sistema Solar, ciertamente con vistas a posibles estaciones espaciales. Y además mirar hacia otros sistemas extrasolares ... a la búsqueda de planetas habitables ... por otros seres vivos, incluso 'inteligentes'.

Bien. Pero en nuestro planeta Tierra, ¿dónde está el «oro»? ¿dónde puede encontrarse agua?, ¿de dónde puede extraerse? La respuesta consiste en 'enriquecer' como agua potable las aguas existentes no propiamente potables. Dos vías principales se encuentran en explotación: 1) la desalación de las aguas marinas; y 2) la reutilización de las aguas 'sucias', es decir, previamente utilizadas. Pero estos procesos de desalinizar y de depurar agua consumen mucha energía, lo que significa, por otra parte, incrementar el 'calentamiento global' en esta época geológica antropocénica caracterizada por un cambio climático de continuo, pero acelerado, incremento de la temperatura media del planeta, debido en la actualidad a las acciones humanas. Pero, en todo caso, en principio, desalar y reutilizar significa «ganar vida».

El agua previamente utilizada, en algunos casos, puede considerarse como agua presente en «pepitas de oro». El caso más llamativo puede ser el de la estación espacial donde los astronautas, a modo de ejemplo, brindan en las Navidades con agua reciclada y purificada obtenida a partir de los líquidos acuosos de que disponen, la orina entre éstos.



Por todo ello, en la actualidad, el papel que el agua del mar está desempeñando permite que se la caracterice metafóricamente como mina de «oro azul» de la que hay que extraer el auténtico oro: el agua potable.

En síntesis, estas metáforas de «hulla blanca» y «oro azul» explican el proceso de la existencia y disponibilidad de agua dulce a lo largo del siglo XX, caracterizando, respectivamente, su principio y su final.



De izquierda a derecha y de abajo a arriba:
Mariano Esteban Rodríguez (Presidente de la RANF), Ángel Simón Grimaldos (Presidente de la Fundación Aquae), Joaquín Poch Broto (Presidente de la RANM), Manuel Serrano Ríos (Académico de Número de la RANM), Miguel Ángel Alario Franco (Académico de Número de la RAC), Gonzalo Piédrola Angulo (Académico de Número de la RANM), César Dopazo García (Académico de Número de la RAI), Federico Mayor Zaragoza (Académico de Número de la RANM y de la RANF)

XXI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 29 DE NOVIEMBRE DE 2016

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

**LA DISCRIMINACIÓN POR EDAD:
UNA LA LACRA MUY OCULTA**

***AGE DISCRIMINATION:
A FORGOTTEN MARCK***

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

Académico de Número

**CLAUDE BERNARD (1813-1878). MÉDICO FRANCÉS.
EFEMÉRIDES DE SU VIDA Y OBRA EXPERIMENTAL**

***CLAUDE BERNARD (1813-1878). FRENCH DOCTOR.
EPHEMERIS OF HIS LIFE AND EXPERIMENTAL
WORK***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL PÉREZ GARCÍA

Académico Correspondiente

LA DISCRIMINACIÓN POR EDAD: UNA LA LACRA MUY OCULTA

AGE DISCRIMINATION: A FORGOTTEN MARCK

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

Académico de Número

Resumen

La presente conferencia analiza el problema de la discriminación por edad a través de seis apartados. El primero delimita el tema y establece los objetivos. Objetivos centrados en difundir la realidad de esta forma de discriminación en el ámbito social y en el sanitario, así como en analizar las causas y buscar posibles vías de mejora. El segundo apartado informa sobre lo que piensan los profesionales y los propios ancianos al respecto, tomando como base sendas encuestas llevadas a cabo por la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología y por la Unión Nacional de Pensionistas. El tercero recoge y analiza los principales modelos de discriminación en la esfera social, mientras que el cuarto hace lo propio en el mundo sanitario, resaltando las formas más habituales de discriminación a nivel preventivo, diagnóstico y terapéutico. Oncología y cardiología son los ejemplos en que se focaliza este análisis. Los eventuales motivos que conducen a esta discriminación por edad centran el contenido del quinto apartado, destacando sobre todo la menor capacidad de defensa de la persona mayor. Por último se comentan algunas de las posibles medidas que podrían contribuir a minimizar el problema.

Abstract

The focus of this conference is the question of age discrimination. Presentation is divided in six parts. The first one tries to define the frame of the problem and to establish the aims. Two main aims: to spread the nature of this form of discrimination and to analyze the some aspects of this problem in social and healths fields. Second part gives information based on specific questionnaires about the point of view of social and health workers as well as the opinions of the elders. Third part exposes a list with the day-today more frequent ways of social discrimination. Te same happens along the fourth part,

in this case taking into account health as the reference point, with cardiology and oncology like models. Eventual reasons to explain age discriminative positions are analyzed in part five. Finally, last chapter is oriented to find possible ways of solution for the problem.

1.- ¿A QUÉ LLAMAMOS «DISCRIMINACIÓN POR EDAD»?

El diccionario de la RAE define discriminar como «dar un trato desfavorable a algo o a alguien». Discriminar por edad supone hacerlo en contra de la persona mayor. Abarca cuestiones relativas a cualquier aspecto de la vida, incluyendo los comportamientos sociales y todo lo que rodea al mundo de la atención a la salud. En la literatura inglesa Robert Butler, psicogeriatra norteamericano, acuñó, en 1969, el término «*ageism*», que quería expresar los «estereotipos y la discriminación de la persona o personas por razones de su edad» (1). Podría traducirse por etaismo o edaismo. Un «ismo» más que añadir a otros estigmas ya clásicos, bien reconocidos y combatidos por la sociedad, como el racismo o el sexismo.

El «*ageism*» institucional representa la inclusión de principios discriminatorios en los procedimientos habituales médicos o sociales. Una característica es la utilización del lenguaje en términos negativos referida a la persona mayor (2). Esta discriminación, sutil en muchos casos, de la que apenas tiene conciencia el conjunto de la sociedad, se encuentra detrás de buena parte de los problemas bioéticos que afectan a este colectivo.

La legislación establece que no se puede discriminar. Nuestra Constitución dice (art. 14) que «los españoles son iguales ante la ley, sin que pueda prevalecer discriminación alguna por razón de nacimiento, raza, sexo, religión, opinión o cualquier otra condición o circunstancia personal o social». La Ley General de Sanidad de 1986 destaca (art. 1.2) como «titulares del derecho a la protección de la salud y a la atención sanitaria a todos los españoles y los ciudadanos extranjeros que tengan establecida su residencia en el territorio nacional» (3). Más explícita, la Organización Médica Colegial en su libro «El buen quehacer del médico» (art. 16) indica que «el médico nunca puede discriminar... por razones de edad, discapacidad, género...» (4).

El «Tratado de la Unión Europea» enfatiza que: «la protección contra la discriminación por motivos de nacionalidad, género, origen racial o étnico, religión o creencia, discapacidad, edad u orientación sexual es un derecho fundamental de la ciudadanía». En su Carta de Derechos Fun-

damentales «prohíbe toda discriminación, en particular la ejercida por razón de ... edad ...» (5). Sin embargo, la discriminación por edad está muy extendida y la respuesta a las llamadas en contra de la misma por parte de Naciones Unidas es muy pobre (6).

Se practica de muchas maneras, algunas directas y otras, más peligrosas, indirectas. A la hora de clasificarla se han diferenciado varios posibles componentes. El afectivo (sentimientos), el cognitivo (creencias o estereotipos) y el operativo (conductas y comportamientos). A mi juicio el problema que concede mayor especificidad a este fenómeno radica en que, al contrario de lo que ocurre con otras formas de discriminación, la sociedad en general, incluso los profesionales que atendemos a este colectivo, no hemos tomado, mayoritariamente, una conciencia clara de su existencia, ni hemos adoptado las medidas más útiles para combatirla de forma eficaz.

Hablamos de una discriminación asociada a *estereotipos* con los que, más o menos automáticamente, se percibe a los mayores en función de su edad. También, del «*prejuicio*» como una expresión afectiva que implica rechazo (7). Los estereotipos y prejuicios suponen conductas encubiertas, la *discriminación* comportamientos que pueden ser observados. Como señala Fernández-Ballesteros, el estereotipo de las personas mayores es de baja competencia y alta afabilidad. Esta imagen de la vejez y del envejecimiento (baja competencia y alta afabilidad) se da más en los profesionales que atienden a personas mayores que en la población general. Importa considerar que este cliché parece estar asociado a comportamientos paternalistas de los cuidadores y repercute en una baja funcionalidad de las personas mayores atendidas (8-9).

Dada la tendencia al envejecimiento de nuestra sociedad la discriminación por edad adquiere progresivamente mayor relieve al afectar a un número de personas cada vez más alto. En la España actual más del 18% de la población ha superado los 65 años y la esperanza de vida media a partir del momento de la jubilación se sitúa entre los 25 y los 30 años (10). Paradójicamente, en España y en Europa esta revolución demográfica se ha llegado a considerar en términos económicos como una amenaza para la sociedad de bienestar lo que, objetivamente, no deja de ser otra forma sofisticada de discriminación por edad (11).

Lo que me propongo con esta revisión es denunciar la existencia y la extensión de este fenómeno, analizar algunas de las situaciones en las que tiene lugar dentro del mundo que nos es más próximo, señalar posibles causas y, eventualmente, sugerir algunas medidas necesarias para, al menos, minimizarlo.

2.- LO QUE PIENSA EL PROFESIONAL Y LO QUE PIENSA EL MAYOR

No existen muchos estudios que hayan analizado este punto. Nosotros hemos intentado aportar algo de luz al respecto centrándonos en lo que piensan los profesionales que atienden al individuo de edad avanzada (12-13). Hemos buscado datos fiables mediante una encuesta dirigida a la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG), una asociación de amplia representatividad científica profesional. Un cuestionario con 28 *items* resumía eventuales situaciones de discriminación en el ámbito social y en el sanitario. A los participantes se les pidió definirse sobre algunos supuestos tras el epígrafe «Cree usted que en la práctica habitual existe discriminación en», introduciendo una referencia conductual observable, con un formato de respuesta dicotómico (Sí/No) y la alternativa «No sé». Enviada por correo electrónico a los cerca de 2000 socios de la SEGG, obtuvimos 174 respuestas, con una edad media de 45.6 años. El 59% eran médicos. Quizás el dato valorativo de mayor significado fue que quienes respondieron llevaban trabajando con personas mayores una media de 17 años. Los resultados se muestran en la tabla 1 y son indicativos de que, pese a una legislación contraria a cualquier forma de discriminación, los profesionales más implicados en el cuidado de los mayores perciben la discriminación por edad como un fenómeno que ocurre en el día a día de la convivencia, tanto en lo que respecta a la vida social como en lo que tiene que ver con el ámbito de la salud.

Tabla 1. Porcentaje de acuerdo y prueba t de los ítems de percepción y justificación de la discriminación hacia los mayores.

	% acuerdo	T
1. Los trámites administrativos para acceder a distintos servicios por parte de las personas mayores a menudo son muy complicados	93	20.49**
2. Al hablar con las personas mayores en servicios, centros o residencias se sube el tono de voz	90	16.81**
3. Para la tramitación de servicios se destaca la opción en la red a pesar de que ésta resulta poco accesible para las personas mayores	88	14.27**
4. Al hablar con los mayores a menudo se les trata como si fueran niños pequeños (empleo de diminutivos, tono agudo)	87	13.99**

5. Los profesionales o cuidadores que dispensan un servicio a una persona mayor que va acompañada, a menudo se dirigen al acompañante y hablan de la persona mayor en tercera persona	85	11.84**
6. La mayor parte de los centros gerontológicos pautan el día a día de las personas mayores atendidas sin permitirles opciones	84	11.32**
7. Con frecuencia, se trata a la persona mayor en situación de dependencia como si fuera un objeto (por ejemplo, cuando se le ducha, moviliza o se le «aparca» en la espera de un ascensor)	83	10.53**
8. Al hablar con y de las personas mayores en Centros o residencias se emplea términos familiares (por ej.: «abuelo/a»)	82	10.40**
9. Se discrimina en el acceso a unidades especiales de alto coste	79	8.06**
10. Se discrimina en las posibilidades de acceso a alta tecnología	76	7.34**
11. Se discrimina en las indicaciones quirúrgicas	76	7.43**
12. Al dispensar diversos servicios a las personas mayores a menudo se muestra una falta de respeto en el trato (por ej.: el tuteo)	71	5.68**
13. Se discrimina en las indicaciones para el acceso a unidades de cuidados especiales complejas (UVIs, UCI, coronarias, etc.)	71	5.54**
14. Al interactuar con una persona mayor se suele hacer más énfasis en sus olvidos o despistes que si se trata de una persona joven	67	4.52**
15. Se discrimina en la aplicación estricta de los protocolos clínicos establecidos	64	3.52**
16. Se discrimina en la confección de listas de espera quirúrgica	63	3.02**
17. Se realizan comentarios inapropiados cuando se lleva a cabo el aseo de personas mayores hospitalizadas	62	2.95**
18. Se les excluye de las campañas preventivas (por ej.: tabaco)	62	2.92**
19. Se limita la prescripción de fármacos en función del coste elevado	60	2.41*
20. Se pospone la atención en beneficio de un paciente más joven	60	2.28*
21. Al interactuar con una persona mayor que dice algo incoherente o inexacto, a menudo se la rectifica con énfasis	56	1.47
22. Muy a menudo a las personas mayores se las trata con displicencia por no estar al día en los avances tecnológicos	56	1.33

23. Se discrimina en el ingreso hospitalario desde Urgencias	50	0.08
24. Considera Vd. que en momentos de crisis el cribado de algunos procedimientos (como la detección del cáncer de mama, colón, próstata o glaucoma), deben limitarse en función de la edad	45	-1.14
25. Considera que se les debe excluir de programas sanitarios o sociales en campos como nutrición, actividad física, rehabilitación, etc.	43	-1.82
26. Considera que se les discrimina en cuanto a la prioridad para ser atendido en un servicio de Urgencias hospitalarias	38	-2.91**
27. Al interactuar con una persona mayor que dice algo incoherente o inexacto se hacen gestos desaprobatorios, de burla	36	-3.61**
28. Dada la situación de crisis del país, ¿Considera que los procedimientos sanitarios que suponen un coste elevado deben limitarse en función de la edad?	11	-15.62**

En paralelo, este mismo año de 2016, se han publicado los resultados de otra encuesta similar, elaborada por la Unión Democrática de Pensionistas, llevada a efecto entre personas jubiladas mayores de 64 años (14). Resumía las respuestas de 409 encuestas telefónicas en un muestreo representativo dentro del ámbito estatal. El planteamiento de las cuestiones era parecido al de nuestra encuesta. Partía también de unos enunciados sobre posibles situaciones en la vida diaria y pedía el acuerdo o desacuerdo en cada caso. Los resultados principales se resumen en la tabla 2.

Tabla 2.- Resultados de 409 encuestas telefónicas a mayores de 65 años. (ámbito estatal).

Pregunta supuesto Porcentaje de respuestas afirmativas

- Cuando va al médico: ¿Se atribuyen sus males a «cosas de la edad»? **33%**
 - ¿Se le indica que no oye por la edad? **18%**
 - ¿Se le indica que no entiende por la edad? **16.2%**
 - ¿Se considera víctimas de falta de consideración, menosprecio o «estigmatización» por la edad? **10-20%**
 - Chistas con burla de la persona mayor: **14%**
 - Lenguaje despectivo (viejo, abuelo): **11%**
 - Intento de engaño en un banco por la edad: **8.6%**
 - Infantilización en el trato: **8.3%**
-

Los resultados de esta segunda encuesta no hacen sino corroborar los juicios de valor que aparecen en la de la SEGG. Los datos son menos escandalosos que en la encuesta a los profesionales, sin duda debido a que —como señalaré más adelante— los mensajes transmitidos a los mayores tienen en sus fundamentos mucho componente de resignación y muy poco espíritu reivindicativo. Con todo merece la pena destacar que según la experiencia de los encuestados hasta un tercio de ellos (33%) señalan que en algún momento el personal sanitario (médicos y/o enfermeros) ha atribuido a «la edad» los problemas o dolencias por los que habían acudido a consulta. Proporciones inferiores mostraban también experiencias vinculadas a otras formas de discriminación por edad.

3.- DISCRIMINACIÓN POR EDAD EN EL ÁMBITO SOCIAL

Inicio este apartado dejando abierta la cuestión acerca de hasta qué punto fijar una edad rígida para la jubilación no deja de ser otra forma de discriminación por edad. Un profesor de economía recogía, recientemente, una opinión bastante extendida al afirmar que «... la sociedad española y sus agentes más cualificados (gobiernos, e interlocutores sociales) siguen practicando una descomunal discriminación por edad. Especialmente en el mercado del trabajo, pero también en otros ámbitos...» (15).

Los 65 años, la edad jubilar mayoritaria hoy en España, representa el mismo punto de corte que el establecido hace un siglo cuando se introdujo este derecho en la vida laboral. Dos son las diferencias fundamentales con lo que ocurría entonces. Por una parte la demografía. La esperanza de vida media al nacer en España a lo largo del siglo XX se ha multiplicado por dos y medio. A aquellos que alcanzan los 65, les resta hoy por vivir cerca de un tercio del total de su existencia. Ello implica que el número de personas jubiladas se ha multiplicado en términos absolutos y relativos y que el periodo de vida postjubilación se ha extendido considerablemente. El segundo matiz tiene que ver con las condiciones físicas y las capacidades laborales con las que habitualmente se alcanza hoy esa edad y con la dureza de los trabajos realizados durante la vida laboral previa. Nada que ver con lo que ocurría hace un siglo.

Además se incompatibiliza al jubilado para cualquier trabajo remunerado. Los datos que nos ofrece la última encuesta de población activa son demoledores (16). Apenas el 1.9% de los españoles con edad legal para retirarse sigue trabajando después, la proporción más baja en Eu-

ropa (5.3% de promedio en la UE). Los mayores de 65 años que siguen activos representan el 0.89 de la población ocupada. El problema de la jubilación tiene suficiente calado como para dejarlo abierto a otra sesión de la RANM.

La sociedad discrimina a la persona mayor por otras muchas vías (17). En la tabla 3 señalo algunas de las que me parecen más significativas. A mi juicio una buena parte de esta discriminación social se deriva de las limitaciones prácticas que se imponen a la persona mayor a la hora de aplicar el principio bioético de autonomía. La norma, en muchos casos, viene siendo la de decidir más por el anciano que con el anciano, incluso en cuestiones tan primarias como pueden ser dónde vivir; la manera de hacerlo, la gestión de sus recursos económicos y de sus propiedades, y con frecuencia la gestión sobre su propio tiempo o acerca de decisiones en torno a cualquier otro tema incluidos los que tienen que ver con la salud. Son actitudes paternalistas que culminan con la «infantilización» del anciano. Algo que adquiere carta de naturaleza incluso en el lenguaje con expresiones objetivamente ofensivas. «Son como niños» se dice sin sonrojo y lo que es peor, en muchos casos se actúa como si ello fuera cierto.

Tabla 3.- Algunos ejemplos de discriminación de la persona mayor en el ámbito social.

-
- limitación al ejercicio del principio de autonomía
 - limitación a la presencia del mayor en los órganos sociales de representación
 - negligencias, abusos y malos tratos
 - existencia de diferentes formas de «barreras ciudadanas»
 - limitaciones a la convivencia intergeneracional
 - limitaciones al ejercicio de determinados derechos (trabajar, conducir...)
 - pobreza en el campo de la investigación gerontogeriatrica
 - escasa formación de muchos de los profesionales que atienden ancianos
 - pobreza de recursos sociales orientados al anciano (residencias, centros de día, programas de teleasistencia, ayudas a domicilio, etc.)
 - mala imagen por parte de los medios de comunicación y de la sociedad en general (gerontofobia)
 - lenguaje sectario
-

Acerca del papel que juegan las personas mayores dentro de los órganos de decisión social o política resultan ilustrativos los resultados de un trabajo publicado hace una década. Se recogía la presencia, absolu-

ta y relativa, de personas mayores de 65 años en diferentes órganos de representación en España (18). En la tabla 4 reproduzco algunos de los datos descritos. Son cifras para avergonzar a cualquiera. La situación no parece que haya variado mucho en los años transcurridos desde la publicación de ese estudio

Tabla 4.- Los mayores en los órganos de decisión política.

Institución Total Mayores de 65 años %

- Cortes Generales 609 29 4.76
 - Parlamentos CCAA 1019 31 3.04
 - Ayuntamientos más importantes 504 8 1.48
 - Ejecutiva de los principales partidos políticos 249 6 2.41
 - Parlamento Europeo 732 62 8.47
-

El tema de los abusos y malos tratos puede considerarse como otra forma culposa de discriminación, sobre todo si valoramos la atención que la sociedad en general confiere a este tema cuando la comparación se establece con otros sectores sociales igualmente débiles y víctimas ellos mismos de discriminación, como son los niños o las mujeres. Es otro problema tan frecuente como ignorado y minusvalorado en nuestra sociedad (19). Son abusos físicos, psicológicos y económicos. En este último campo lo más evidente es el manejo de dinero y propiedades del anciano por parte de terceros. Una variante que podría ser incluida de acuerdo con los datos de que se dispone tiene como base la indefensión del anciano y la falta de protección por parte de las administraciones de lo que han dado en llamarse «estafas financieras» (20). Este tema —abusos y malos tratos como forma de discriminación por edad— tiene suficiente entidad por si mismo y también merece una sesión específica en la RANM.

Las administraciones se olvidan de sus ancianos. Raramente tienen en cuenta la edad a la hora de llevar a cabo proyectos urbanísticos, o a la de establecer disposiciones que afectan directamente a su calidad de vida, como las relativas al diseño de los accesos a los medios de transporte, al grado de iluminación de las vías públicas o a la duración de los semáforos, entre otros ejemplos. Algo se va mejorando. Más fuertes y dolorosas son las barreras mentales, muy próximas al tema de los abusos. Barreras que van desde el «ninguneo» de la persona mayor, hasta el uso

inapropiado del lenguaje que dificulta consensuar un palabra adecuada para denominar al colectivo

El lenguaje nunca es inocente. Es difícil encontrar una palabra políticamente correcta y, en consecuencia, se recurre a eufemismos. La palabra *senil* y sus derivados se eliminaron hace tiempo del lenguaje habitual hablado o escrito. Lo mismo está ocurriendo con otros términos clásicos como *viejo* o *anciano*. La mayoría de sus sinónimos pueden calificarse directamente como insultos: *caduco*, *carcamal*, *inútil*, *vejestorio*, ... y así hasta 33 delicias para la palabra *anciano* y 22 para *viejo* en uno de los diccionarios más clásicos. Hacia los años sesenta se acuñó en Francia la expresión «tercera edad», un eufemismo que se mantuvo en el área francófona, también en los países de habla hispana, durante varias décadas. Nuestra Constitución de 1978 recoge esta expresión en su artículo 50. El paso del tiempo la fue dotando de cargas negativas hasta hacerla casi desaparecer y obligar a nuevas formulaciones. Buscando la asepsia hemos llegado a «los mayores», persona mayor o adulto mayor en Latinoamérica. Son términos inadecuados en la medida en la que recurren a un comparativo. Su pervivencia en el tiempo la preveo limitada.

Los modernos medios de comunicación suponen una muestra más de discriminación por edad en el lenguaje (21), algo que, además, con bastante frecuencia se asocia a formas de burla o a bromas de gusto cuestionable referidas al colectivo (22). Se «criminaliza» al mayor de forma más o menos inconsciente a través de los medios de comunicación cuando de forma repetitiva se insiste sobre el fenómeno del envejecimiento como responsable principal de la crisis económica que padecemos. La máxima expresión de este fenómeno correspondió al ministro japonés de finanzas, Sr. Taro Aso, cuando en enero de 2013 escribió y afirmó públicamente unas declaraciones ampliamente difundidas por la prensa en las que decía que «los ancianos deben darse prisa y morir para aliviar los gastos del estado en su atención médica».

La escasa presencia de la geriatría en los programas curriculares de las facultades de medicina o de otras disciplinas centradas en el adulto mayor como el trabajo social, las reticencias para el reconocimiento oficial de la especialidad médica de geriatría en determinados sitios, las dificultades para conseguir una implantación hospitalaria generalizada de la propia geriatría, la limitación de los recursos sociales dedicados a este colectivo desde las diferentes administraciones públicas o privadas, la aplicación inmediata de recortes presupuestarios en cuanto llega un

periodo de crisis económica, o la escasez de apoyos destinados a fomentar cualquier forma de investigación en este campo representan otras formas de discriminación social. Cuando hay que recortar en tiempos de crisis son las pensiones u otro tipo de fondos destinados al mayor lo que aparece primero en el punto de mira. Las dificultades crecientes en la aplicación de la Ley de Dependencia en estos años suponen una buena referencia (23-24).

4.- DISCRIMINACIÓN EN EL MUNDO SANITARIO

El campo de la salud es especialmente sensible a este problema. Las referencias son muy abundantes y vienen de antiguo. Algunas han sido denunciadas con carácter editorial en revistas de primer nivel (25-26). El problema ha tomado carta de naturaleza en la mayor parte de los textos más clásicos de geriatría (27-32). Los ejemplos son muchos, se dan en cualquier área y van desde el mundo de la prevención hasta el de la aplicación de protocolos diagnósticos y terapéuticos propuestos por sociedades científicas para situaciones clínicas concretas. También se encuentran en el diseño de los programas curriculares o en el de la asignación de fondos para la investigación gerontogeriatrica clínica o básica. Cabe decir con respecto a la investigación que las agencias europeas y las americanas están modificando su actitud en los últimos años.

Aunque esté en retirada, aún persiste la idea que marca una edad como contraindicación para tal o cual decisión médica. Se arguye con razones basadas en un supuesto beneficio del anciano: no molestar, evitar complicaciones, dejarle tranquilo, pocas expectativas de respuesta, etc. También en el cuestionable principio no escrito de que una vida joven tiene, de manera universal y por definición, mayor valor que la de quien no lo es tanto. Quede claro desde aquí que la edad en cuanto tal no debe ser nunca contraindicación para nada, aunque como es lógico, a más edad son mayores las posibilidades de que la persona se vea afectada por alguna de las contraindicaciones de carácter general.

A la hora de las decisiones en materia de salud es frecuente que el médico, la familia o ambos de manera conjunta decidan en nombre del anciano. Esta forma de actuar convierte a médicos y familiares en intérpretes casi siempre no solicitados de la voluntad del protagonista. En la tabla 5 quiero mostrar algunos ejemplos de lo que a mi juicio constituyen formas de discriminación por edad en este terreno.

Tabla 5.- Algunos ejemplos de discriminación por edad en medicina

1.- En atención primaria y promoción de la salud

- falta de formación específica del médico
- exclusión del anciano en numerosos programas públicos de promoción de salud y de cribado de enfermedades
- pobre representación del anciano en estudios de intervención sobre factores de riesgo bien conocidos
- mínima representación en ensayos clínicos con fármacos orientados de forma específica hacia la población de más edad
- trato discriminatorio (ubicación en pasillos, establecimiento de prioridades) en algunos servicios de urgencia y en los criterios de hospitalización

2.- En el acceso a unidades especiales y a la alta tecnología

- persistencia de criterios de edad en numerosas ocasiones para el acceso a UVI, UCIs, unidades coronarias, etc.
- rechazo histórico inicial a los programas de diálisis crónica
- dificultades para el acceso a técnicas diagnósticas complejas
 - en el campo de la imagen (CT, SPECT, PET, RNM, algunas técnicas ecográficas, ...)
 - en cardiología (ergometrías, Holter, ecocardiogramas,...)
 - en medicina nuclear
 - en algunas técnicas sofisticadas —y caras— de laboratorio
 - en la práctica de biopsias diagnósticas sobre determinados órganos (riñón)
 - en los criterios para acceder a algunas técnicas endoscópicas
- limitaciones históricas y, en algunos casos actuales, para determinadas formas de cardiología intervencionista
- lo mismo ante algunas técnicas de radiología intervencionista (pruebas angiográficas, punciones dirigidas, quimioterapia, etc, ...)

3.- En procedimientos terapéuticos habituales

- marginación o delegación a la hora de conseguir el consentimiento informado

- criterios de edad en cirugía para:
 - ser excluidos de algunas indicaciones
 - la confección de las listas de espera
 - en el establecimiento de prioridades
- en oncología:
 - en numerosos protocolos diagnósticos y/o terapéuticos (cirugía, radio o quimioterapia, etc.)
 - en el establecimiento de prioridades
- en la terapia farmacológica habitual:
 - no utilización de fármacos de eficacia comprobada en algunos procesos, bien sea por ignorancia o por razones económicas o de otro tipo
 - desinterés en controlar el número de fármacos o los eventuales efectos secundarios de los mismos
 - laxitud en el seguimiento
 - descuido ante el riesgo de iatrogenia
- en los tratamientos anticoagulantes. Reticencias ante:
 - los procedimientos fibrinolíticos
 - las indicaciones de la anticoagulación oral
 - el manejo de las diferentes formas de heparina

(*) es evidente que esta relación no es universal ni en su contenido ni en su aplicación por parte del conjunto de los profesionales médicos. También que la tendencia general es hacia la mejora. Sin embargo, todos y cada uno de los puntos enumerados están contrastados con ejemplos vividos y con la propia literatura médica.

En el campo de la prevención la idea que domina de forma más o menos consciente en la sociedad en general, pero también entre muchos profesionales, es que lo que no haya sido hecho antes no tiene sentido hacerlo en edades avanzadas. Se trata de un error. En prevención existen dos principios generales. El primero, bien asumido por todos, es el que establece que «cuanto antes mejor». El segundo, mucho menos aplicado, nos dice que no existe un tope de edad para tomar medidas preventivas. No haber fumado nunca es lo deseable, pero dejar de fumar a los 85-90 años sigue reportando beneficios para el protagonista. Hace unos años un comentario del *British Medical Journal* (33) lamentaba que en el Reino Unido los ancianos hubieran sido excluidos de las políticas antitabaco.

Las recomendaciones de carácter preventivo (o la ausencia de las mismas) puede extenderse a otros muchos campos, desde cuestiones relativas a la nutrición hasta las que tienen que ver con la actividad física o con las campañas de vacunación. Las administraciones públicas dise-

ñan programas específicos para mejorar las condiciones de salud de las poblaciones consideradas en riesgo: niños, adolescentes o embarazadas. Sólo recientemente se pueden ver programas equivalentes en algunas áreas de salud dirigidos hacia la población anciana, un colectivo claramente merecedor de los mismos por ser quien, en la práctica, se encuentra más en riesgo.

La discriminación por edad se manifiesta en la exclusión del anciano de medidas de cribado que han demostrado su utilidad. Un ejemplo son las campañas de diagnóstico precoz de cáncer de mama. En España, siempre por razones económicas, se estableció de inicio hace poco más de dos décadas como límite superior para su generalización la edad de 60 años para ir elevando más tarde este tope sin pasar nunca de los 70. Se trata de un absurdo sin justificación médica. La incidencia de cáncer de mama se eleva con la edad y los beneficios de una detección precoz son claros a todas las edades. Se trata de algo que ha sido igualmente denunciado en diversas publicaciones científicas (34-36).

Las mismas consideraciones valen para otros tumores malignos como los de próstata, colon o piel, en los que campañas de cribado podrían ser igualmente útiles. También para la detección precoz de enfermedades crónicas muy prevalentes entre la población mayor y con una alta tasa de complicaciones a largo plazo como pueden ser la diabetes tipo 2, la osteoporosis, la hipertensión o el hipotiroidismo.

Se discrimina en la aplicación de protocolos y guías de actuación consensuados por sociedades científicas para determinados procesos de alta prevalencia en geriatría. A medida que se eleva la edad peor es su cumplimiento. Los ejemplos se pueden encontrar en cualquier especialidad médica o quirúrgica. En cardiología este fenómeno, que se puede detectar en cualquier país (37), está denunciado desde hace muchos años por los propios especialistas y por las sociedades científicas correspondientes (38-40).

En las políticas de intervención los estudios seleccionan muestras de población con topes superiores de edad entre los 60-65 años. Así ha ocurrido con los factores de riesgo cardiovascular más clásicos (colesterol, tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, etc.). La confirmación acerca de si intervenir era o no también beneficioso para la población de más edad ha llegado con unos 20-25 años de retraso con respecto a la más joven. El primer estudio que evidenció las ventajas de tratar la hipertensión en mayores de 65 años fue el europeo (*EWPHE*) publicado en 1985, con dos décadas de retraso respecto a la evidencia en

los adultos no ancianos. En el caso de los octogenarios todavía fue peor ya que hubo que esperar hasta 2008 cuando el *HYVET* permitió llegar a la misma conclusión. Con respecto al metabolismo lipídico durante la década de los 90 numerosos estudios evidenciaron las ventajas de las estatinas pero hasta 2002 ninguno de estos estudios había incorporado a sujetos con más de 72 años.

La falta de formación específica en geriatría de unos médicos de atención primaria, que dedican entre el 40 y el 50% de su tiempo a pacientes muy mayores constituye otra forma de discriminación. Limita las posibilidades de un manejo diagnóstico y terapéutico correcto en pacientes complejos de edad avanzada y facilita las actitudes negativas de estudiantes y médicos ante este tipo de pacientes (41-42).

Otro tema clásico son los ensayos clínicos. Los ancianos han sido excluidos de los mismos en la mayoría de los casos, incluso en aquellos diseñados para enfermedades que les afectan de manera directa y mayoritaria (43-45). Un ejemplo es la insuficiencia cardíaca (IC). Los beneficios de los fármacos betabloqueantes se basan en estudios con pacientes de una edad media en torno a los 60 años, siendo así que más del 90% de los episodios de IC tienen lugar en pacientes que rebasan los 65 (46). Consideraciones similares en este mismo síndrome cabe hacer sobre los llamados IECAs o ARA-2. Los ejemplos pueden encontrarse en todas las especialidades (47), lo que ha llevado a diversas revistas oficiales de las sociedades científicas a denunciar esta incongruencia en busca de un cambio radical de las políticas al respecto. Son hechos especialmente sangrantes si tenemos en cuenta que las personas mayores son quienes más fármacos consumen. El tema costos y la mayor dificultad (selección más difícil de pacientes, obstáculos para un consentimiento informado, seguimiento más complejo, menor grado de colaboración, etc.) pueden explicar aunque nunca justificar este hecho.

Hasta avanzados los años noventa la anticoagulación, con heparinas o dicumarínicos, se consideraba contraindicada en la población de más edad. Se decía que el riesgo de sangrado superaría los beneficios de la prescripción. Desterrar esta idea ha costado muchísimo y han sido necesarios estudios bien diseñados pero tardíos para concienciar al colectivo médico de que sólo las contraindicaciones de carácter general aplicables a cualquier edad deben limitar la prescripción.

También mejora, aunque despacio, la discriminación por edad en muchos servicios de urgencia hospitalarios. El anciano era vistos con recelo y solía ser el último en ser atendido, en recibir los exámenes per-

tinentes (laboratorio, técnicas de imagen, etc.) y a quien más tiempo se retenía. La realidad es que justifican en mayor medida que el joven la patología que les ha llevado a ese servicio y, en consecuencia, son ingresados en una proporción más alta. Una vez en las unidades de agudos tampoco suelen ser aceptados de buen grado por los profesionales encargados de su atención.

Le edad juega en contra de una aplicación correcta de protocolos consensuados de cualquier tipo. Tomo la oncología como ejemplo (48-49). Un estudio sobre cáncer de mama evidenciaba que a medida que crecía la edad el tratamiento era menos activo y el seguimiento más descuidado (50). Una revista oncológica de prestigio destacaba en su editorial que en las pacientes con cáncer de mama, a mayor edad menor información y más elevada la tasa de decisiones discriminatorias (51). Lo mismo ocurre cuando se analizan otros tipos de cánceres (52-56).

Las administraciones públicas o privadas —y sus hospitales— tienden, de forma consciente o no, a dificultar la atención al añoso. Prima la economía del sistema sobre la salud y calidad de vida del anciano. La tendencia es a derivar con argumentos basados en los costes (riesgo de estancias más prolongadas, mayor consumo de recursos, dificultades para el alta, etc.). Hace años en España se introdujo por razones económicas un visado especial para acceder a algunos fármacos, lo que obligaba a una gestión más compleja y a superar diversos trámites burocráticos. Eran fármacos cuyas indicaciones se centraban, sobre todo, en el colectivo de más edad que, lógicamente, tenía las mayores dificultades para superar personalmente el «*slalom*» administrativo que se le presentaba. Cuestiones como el copago o el llamado euro por receta se inscriben en la misma línea

Otro ejemplo típico de discriminación es el que se deriva de la aplicación de las nuevas tecnologías que van surgiendo, por lo general caras y de acceso inicialmente limitado. Cada vez con mayor frecuencia se utiliza la "rentabilidad" como criterio al establecer decisiones médicas para priorizar estos recursos. Esta rentabilidad (eficiencia la suelen llamar) puede serlo en términos muy variados, económicos, presión social, supuesta posibilidad de recuperación, expectativa de vida del paciente, etc. Sobre estas bases, el anciano no suele ser «prioritario», y se ve con frecuencia discriminado negativamente cuando presenta su opción a un programa de coste tecnológico elevado o limitado en cuanto al número de personas que pueden beneficiarse de él.

El acceso a unidades especiales (UVIS, UCIS, Unidades coronarias, de diálisis, etc.) se puede inscribir en el mismo marco y expresa otra li-

mitación que la medicina y los médicos aplican al paciente mayor. Hasta hace poco era frecuente encontrar la edad entre las contraindicaciones explícitas para acceder a alguna de estas unidades. El anciano se beneficia, al menos en la misma medida que el paciente más joven, de la monitorización de su función cardiaca tras un infarto agudo de miocardio, o de la aplicación de las medidas terapéuticas derivadas de las posibilidades que estas unidades pueden ofrecer. La aplicación de las técnicas de revascularización coronaria tras un episodio agudo (angioplastias, cirugía, trombólisis, etc.) se reduce en paralelo al aumento de la edad del paciente. Merece la pena recordar que cuando se introdujo en medicina la angioplastia coronaria a final de los años setenta una de las contraindicaciones establecidas, sin ningún argumento que lo avalase, fue la edad superior a los 65 años. Obviamente muy poco tiempo después esto dejó de ser así (57).

En términos similares el anciano se ve claramente desfavorecido en las «listas de espera» para beneficiarse de estos cuidados o para acceder a una intervención quirúrgica no urgente. Un ejemplo puede ser la lista de espera para el implante de prótesis cocleares. Dentro del campo de la cirugía otro aspecto descuidado es el que tiene que ver con el consentimiento informado. Es bastante habitual marginar parcial o totalmente al anciano para establecer un cortocircuito a través de familia o acompañante.

La diálisis crónica constituye una buena muestra de etaismo mediante otro «*a priori*» sin base científica. Como recordaba un experto "resulta una ironía que aquellos pacientes que fueron en un principio específicamente excluidos de la diálisis, los ancianos, sean ahora el grupo de población que más rápidamente ha crecido a la hora de incorporarse a esta técnica" (58). En los años sesenta se utilizaba la edad como criterio negativo de selección y hasta 1980 eran muy pocos los pacientes admitidos a estos programas. Era un recurso caro y escaso, y se asumía que los ancianos no se beneficiaban de él. Pronto se vio que muchos de ellos toleraban bien la técnica y mejoraban su expectativa de vida. Además, en los países donde la medicina privada es dominante, y es triste recurrir a esta explicación, se ha constatado el excelente negocio que para aseguradoras y profesionales representan estas formas de intervención médica.

La lista de situaciones en las que se relega al anciano va más allá de la alta tecnología o de las unidades especiales y puede ampliarse cuanto se desee. Abarca desde la reticencia y el retraso para determinadas exploraciones más o menos complejas y escasas (TC, RNM, SPECT, PET,

densitometría, estudios funcionales, determinaciones hormonales, etc.), hasta las reticencias de algunos especialistas para llevar a cabo exploraciones cuya indicación nunca cuestionarían en pacientes más jóvenes (biopsias renales, pruebas de función cardiaca tipo ecografías, Holter o ergometrías), exploraciones endoscópicas, etc... Muchos especialistas se sientan satisfechos y cumplidos cuando interpretan en sus informes —incluso por escrito— los hallazgos de las mismas con afirmaciones del tipo «alteraciones propias de la edad». Nunca he entendido en qué libro lo han aprendido. Ignorancia y etaismo puro y duro.

El anciano se pueda beneficiar de procedimientos médicos que le son cuestionados en función de su edad. Algunas medidas rechazadas sin otro fundamento que un etaismo casi nunca reconocido por el médico contribuyen a prolongar la vida y/o a mejorar su calidad. La comparación se debe establecer con grupos homogéneos en cuanto a edad y patología. La comparación entre riesgo y resultado nunca debe hacerse entre pacientes de diferentes edades, sino con muestras de población de similar edad y características, a quienes se haya aplicado o no el procedimiento correspondiente.

El descuido en el manejo de los fármacos (prescripción y seguimiento) es también mayor a medida que la edad es más alta (59). Ello ha dado lugar a que se establezcan criterios específicos como los Beers o los STOP/STRAT, muchas veces olvidados por el profesional, para mejorar su uso o para conseguir una adherencia más adecuada.

Una publicación reciente destaca que las actitudes etaistas requieren mayor reconocimiento y una condena explícita por parte de la sociedad. Además, sugiere que, en base a datos procedentes de estudios epidemiológicos, se inicien proyectos de investigación para analizar en que medida este punto puede ser en si mismo un factor de riesgo determinante de la aparición de algunas enfermedades crónicas. (60).

Cierro este apartado volviendo al tema de la «gerontofobia». El anciano genera rechazo en muchos profesionales de la salud, médicos o no, encargados de su atención. La comunicación es más difícil, puede resultar incómoda y reiterativa, obliga a veces a contar con terceras persona, familiares y/o cuidadores, y afecta a uno de los puntos más sensibles para el profesional, el tiempo. Cuanto mayor es la edad más tiempo se precisa por parte del profesional si éste tiene sentido de la responsabilidad e intenta hacer las cosas de la mejor manera posible. Pero, en ningún caso, estos argumentos pueden justificar un trato diferente de aquel que se aplica a los pacientes más jóvenes.

5.- ¿SABEMOS LAS CAUSAS? ¿POR QUÉ SE DISCRIMINA?

Algunas de las causas de esta forma de discriminación están ya apuntadas en apartados anteriores: menor nivel educativo, menos capacidad de defensa, menos recursos de todo tipo, educación poco reivindicativa, argumentos económicos, etc. Las principales razones para la discriminación se pueden agrupar en dos grandes apartados: un medio externo objetivamente hostil cuyas manifestaciones se incrementan en el curso del envejecimiento y una menor capacidad igualmente progresiva con la edad para la propia defensa. Comentaré alguno de estos aspectos.

Un argumento que cabe calificar de «ideológico» intenta justificar esta discriminación en la valoración del «capital humano» que la sociedad adjudica a las diferentes edades y, en relación con ello, en la supervalorada eficiencia. Se habla de las oportunidades perdidas (o superadas) del viejo en contraposición a las que supuestamente le quedan al joven. Una revisión reciente sobre el tema resume así esta idea: «la contribución del viejo a la sociedad es menor que la del joven lo que determina un valor económico y social menor» (61). Evidentemente esta interpretación choca frontalmente con los principios universales en bioética de igualdad y de justicia, además de partir de un apriorismo que, como es lógico, no siempre se cumple.

Otro factor importante con el que se ha especulado para interpretar muchas actitudes discriminatorias puede ser la falta de contactos directos y mantenidos entre colectivos muy alejados en la edad. Así se desprende al menos de un estudio donde se encuesta a un grupo amplio de escolares (62). En la misma línea, en este caso por falta de formación específica, se muestran un colectivo de enfermeras que trabajan en oncología. (63).

Algunos de los factores —probablemente los más importantes— que pueden ayudar a entender la discriminación y/o marginación en el ámbito social y en el campo de la atención sanitaria aparecen ligados al mayor grado de indefensión del anciano. A la situación de debilidad progresiva en la que se encuentran como consecuencia de los cambios operados durante el proceso de envejecer y con ello al aumento paralelo de su vulnerabilidad ante cualquier forma de agresión física, psicológica o ambiental.

El envejecimiento se asocia a un declinar progresivo de todas las funciones fisiológicas, tanto físicas como mentales. Estas pérdidas se ven acentuadas por las secuelas negativas que van dejando las enfermedada-

des acumuladas durante la vida, así como por la mayor exposición en el tiempo a factores ambientales de carácter nocivo (alimentación poco adecuada, falta de actividad física, hábitos tóxicos, etc.). Son pérdidas biológicas a las que se suma la limitación progresiva de las relaciones sociales. Todo ello favorece cualquier forma de discapacidad o/y de dependencia, algo que afecta a una tercera parte de la población con más de 65 años, y facilita situaciones de «fragilidad» que convierten al anciano en presa fácil para cualquier agresión de carácter discriminatorio.

Cabe añadir otros aspectos no biológicos pero que incrementan la indefensión. Entre ellos la condición de «jubilados», con la consecuente merma de recursos económicos, de capacidad adquisitiva y de participación en decisiones que les afectan directamente. Esta peor capacidad de respuesta se ve facilitada por los problemas sociales de los que suele ser víctima el anciano. Entre los más importantes la soledad, el aislamiento, las dificultades para la comunicación y para el manejo de las modernas tecnologías, la tendencia a la resignación, el desinterés por el entorno, o el escaso hábito que muestra este colectivo hacia el asociacionismo como forma de defensa.

Un factor importante es que su nivel cultural, bien sea medido a través de los años de escolarización o por cualquier otro parámetro, es más pobre que el de las generaciones siguientes, lo que acentúa su indefensión. «Quiero para mi hijo lo que yo no tuve», es una frase repetida. Una aspiración legítima, cumplida en un elevado número de casos, que, de forma paradójica, se ha vuelto contra el anciano como colectivo, al reducir sus eventuales mecanismos de defensa y su capacidad para la lucha en un marco social tremendamente competitivo.

En ese contexto cabe añadir el hecho de que en la sociedad actual, basada en gran medida en valores vinculados al consumismo, los ancianos no venden, o vende poco y mal. La imagen del viejo no atrae. Raramente los vamos protagonizando un anuncio publicitario. No son considerados líderes de opinión. Su presencia en los medios de comunicación es escasa y, por lo general, queda ceñida a aspectos poco gratos cuando no directamente —peor aún— se les toma como objeto de burla o de chiste.

En el mercado de la discriminación médica existen causas vinculadas a la ignorancia, al desconocimiento de las especificidades que representa la edad en cuanto a la fisiología. Ello incluye los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos que surgen en el tiempo. Una ignorancia que se traduce en miedo a las eventuales reacciones adversas ante determinados fármacos, la cirugía u otras formas de actuación terapéutica. Son

dudas y miedos que en la práctica favorecen las conductas nihilistas y discriminatorias.

Existen condicionantes vinculadas a normativas específicas, a tradiciones culturales, a los sistemas de provisión en materia de salud de los diferentes países o el grado variable de sensibilización ante el tema de individuos y colectivos, pero los elementos comunes en cualquiera de nuestras sociedades son mucho más numerosos que las eventuales diferencias.

6.- ¿QUÉ SE HACE PARA MEJORAR EL PANORAMA?

Nada de lo expuesto en el epígrafe anterior justifica la existencia de actitudes discriminatorias hacia el anciano. Existen muchas razones para no hacerlo, algunas de las cuales se enuncian en la tabla 6. Junto a los argumentos éticos propiamente dichos (64), con el juramento hipocrático a la cabeza, existen razones vinculadas a la justicia, a los derechos, a los códigos de comportamiento y a la doctrina de diferentes documentos nacionales e internacionales como algunos de los señalados al inicio de estos comentarios.

Tabla 6.- Algunas razones para no discriminar en función de la edad

-
- éticas
 - de justicia
 - de derecho
 - evidencias médicas
 - argumentos sociodemográficos
 - razones científicas
 - aplicación del sentido común
-

Recordaré una recomendación de la Asamblea General del Comité de Médicos de la Unión Europea: «Los derechos de las personas mayores son idénticos a los del resto de los ciudadanos. Las personas mayores deben tener el mismo acceso a los sistemas de salud que cualquier otro ciudadano sin ningún tipo de restricción» (65). La propia Organización Mundial de la Salud insiste en este punto al afirmar en su informe de 2015 sobre salud y edad que «hay que desechar los conceptos *ageistas* y hacer prevalecer una aproximación más ética» (66).

Para llevar a la realidad los contenidos de muchas de estas grandes declaraciones institucionales se hace necesario insistir en algunos principios básicos. Entre ellos conseguir una participación del colectivo de personas mayores en su lucha por no ser discriminados. Se cumple así un objetivo de la II Asamblea Mundial del Envejecimiento (Madrid-2002) cuando reclamaba «un envejecimiento activo» (67-68). La participación social por cualquiera de los medios posibles es, quizás, la principal y más efectiva vía para oponerse a esta lacra. En la misma línea hacer efectivo el mensaje, también de Naciones Unidas, que habla de buscar una «sociedad para todas las edades». Sensibilizar por todos los medios posibles al conjunto de la población sobre el problema.

Luchar contra los mitos. Superar la agresión que supone el temor inducido a convertirse en fuente de tensión intergeneracional debido a un consumo desproporcionado de los recursos (69). Los datos avalan lo exagerado de esas creencias y proponen políticas para la prevención y la promoción de la salud en el colectivo (11). Resulta básica la formación del personal, sanitario o no, al cuidado del mayor (49). Educar desde el inicio a los estudiantes y a la población en general en una visión del envejecimiento y de la vejez como una etapa más del ciclo vital (70-71).

Establecer diferentes teorías o prácticas en función de la edad a la hora de distribuir y administrar cualquier tipo de prestación sanitaria es radicalmente injusto. La población de más edad considerada como colectivo es la que ha contribuido en mayor medida a través de su trabajo y de sus impuestos a las mejoras de todo tipo de las que se beneficia y disfruta la sociedad actual. En algunos países se han establecido estrategias al respecto (72).

Los argumentos sociodemográficos contra la discriminación tampoco son desdeñables. No se puede excluir de nada a un colectivo que representa en todos los países una proporción muy alta de su población, en constante aumento y que genera la mayor demanda sanitaria. A ello habría que añadir la arbitrariedad que supone un hipotético punto de corte basado en la edad dada la enorme variabilidad individual de este grupo etario en la cadencia con la que tienen lugar los cambios vinculados al envejecimiento. ¿Dónde ponemos la barrera? ¿Por qué los 60 o los 65 años y no los 70 o los 80? ¿Cabe imaginar qué debemos ir ampliando o reduciendo cada cierto tiempo las indicaciones o contraindicaciones de determinados actos médicos en base a la edad? Nadie lo aceptaría. También el sentido común juega en contra de la discriminación.

Otro cuerpo argumental es el basado en razones directamente médicas. La ignorancia de muchos médicos sobre los principios de la geriatría puede explicar, nunca justificar, algunas actitudes etastas. El que alguien no sepa cómo va a responder previsiblemente un anciano ante una decisión diagnóstica o terapéutica no le exime de aplicar unos procedimientos potencialmente útiles. Como se ha indicado, muchas actitudes clínicas discriminatorias en base a la edad han sido barridas por el tiempo ante la evidencia posterior de unas respuestas médicas favorables. Se ha sugerido como medida para paliar el riesgo de terapias discriminatorias en oncología la colaboración entre geriatras y oncólogos, algo que podría ampliarse a otros campos de la medicina (73).

Quiero repetir un mensaje fundamental: la edad en si misma nunca es contraindicación para nada. También, en paralelo, que la aplicación de este principio no nos debe nublar la vista a la hora de aceptar que las contraindicaciones generales ante cualquier acto médico se van a encontrar en mayor medida entre los pacientes mayores.

La defensa de la no-discriminación en función de la edad no debe interpretarse como una bula para entrar a saco en eso que llamamos encarnizamiento terapéutico, sobre todo en las llamadas situaciones terminales. Tampoco como una venda que impida llevar a cabo una reflexión sosegada acerca de las consideraciones obvias que el hecho de ser anciano lleva consigo a todos los niveles.

Al lado de este derecho, sobre todo en situaciones del final de la vida, debe admitirse la posibilidad de renunciar a él por parte del anciano en algunos casos concretos, de forma especial, cuando el intervencionismo desproporcionado llega a ser un instrumento agresor para la calidad de vida del propio individuo, sin ofrecer la esperanza de un futuro mejor. Cuando se plantea a una persona mayor la posibilidad de expresarse sobre este tipo de medidas, en muchos casos, sus objetivos y actitudes difieren bastante de las imaginadas por sus médicos.

En situaciones límite, el anciano suele aceptar los riesgos de morbi-mortalidad que plantea el médico, pero es ser menos proclive a la dependencia tecnológica que ofrecen muchas unidades especiales. Bastantes ancianos prefieren que se les permita morir ante el temor de ser sometidos a procedimientos excesivamente agresivos. Pero debe ser él quien decida si está en condiciones de hacerlo. La voluntad del protagonista es su salvaguardia ante tratamientos inadecuados y debe ser siempre tomada en consideración.

Terminaré recordado que 'ENFRENTAR LA DISCRIMINACIÓN POR EDAD' es el lema elegido por Naciones Unidas para el Día Internacional de las Personas Mayores en este año 2016. Su mensaje recuerda que «la discriminación por edad humilla a los mayores. Les hace sentirse invisibles y subestimados como si su existencia no aportara nada a la sociedad. Además, se ha convertido en uno de las mayores obstáculos para la inclusión de los mayores en la sociedad, siendo el motor que está detrás de la negación de los derechos de los mayores». Naciones Unidas pretenden así «alcanzar el fin último de mejorar las experiencias diarias de las personas mayores y optimizar las intervenciones políticas» (74).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Butler R.- Age-ism: another form of bigotry. *Gerontologist* 1969; 9:243
- 2.- Lloyd-Sherlock PG, Ebrahim S, McKee M, Orince MJ.- Institutional ageism in global health policy. *Br Med J* 2016 (doi:101136bmj.i4514).
- 3.- Presidencia de Gobierno. Ley General de Sanidad. Ley 14/1986, de 25 de abril. Madrid. 1986.
- 4.- Organización Médica Colegial.- El buen hacer del médico (documento). Ed: Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Madrid. 2014.
- 5.- Diario Oficial de las Comunidades Europeas- Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, 2000/364.01. http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_es.pdf.
- 6.- Van den Heuvel WJA.- Discrimination against older people. *Rev Clin Gerontol* 2012; 22:292-300.
- 7.- Nelson TD.- Ageism: stereotyping and prejudice against older persons. Bradford books. MIT. 2002.
- 8.- Bustillos, A. y Fernández-Ballesteros, R.- Efectos de los estereotipos del personal de atención a adultos mayores del Estado de Colima. *Rev Mex Salud Públ.* 2012; 2:104-5.
- 9.- Fernández-Ballesteros R. Bustillos A, Santacreu M., Schettini R., Díaz-Veiga P, Huici, P.- Are caregivers' behaviors and Older Adults' functioning mediated by Cultural Stereotypes. The Role of Competence and Warmth Attribution. *Clin Intervent Aging* 2016 (aceptado y en prensa)
- 10.- Instituto Nacional de Estadística (INE).- Proyecciones de población. Madrid. 2015.
- 11.- Rechel B, Grunid E, Robine JM, Cylus J, Mackenbach JP, Knai C, *et al.*- Ageing in the European Union. *Lancet* 2013; 381:1312-22.
- 12.- Ribera Casado JM, Bustillos A, Guerra Vaquero AI, Huici Casar C, Fernández Ballesteros R.- ¿Se discrimina a los mayores en función de su edad? Visión del profesional. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016; 51:270-5.
- 13.- Fernández Ballesteros R, Bustillos A, Huici Casal C, Ribera Casado JM.- Age Discrimination. *Eppur si muove* (Yet it moves). *J Am Geriatr Soc* 2016; 64:453-55.

- 14.- Unión Democrática de Pensionistas (UDP).- Encuesta sobre discriminación por edad. Madrid. Enero-2016.
- 15.- Herce JA.- Pensiones y gestión social de la edad. El País. 9.IX.2016. Pg. 13.
- 16.- Instituto Nacional de Estadística.- Encuesta de población activa. Madrid. 2016 (recogido en «El País». 4.septiembre.2016. Pg. 41).
- 17.- Bytheway B.- Ageism. Oxford University Press. Buckingham 1995.
- 18.- «El País». 30. octubre. 2005.
- 19.- Lacs MS, Lillemer KA.- Elder abuse. N Engl J Med 2015; 373:1947-56
- 20.- Missé A.- La gran estafa de las preferentes. Ed Alternativas económicas. Barcelona. 2016.
- 21.- Levy BR, Cheng PH, Bedford T, Navrazhina K.- Facebook as a site for negative age stereotype. Gerontology 2014; 54:172-6.
- 22.- Gringart E, Jones B, Helmes E, Jansz J, Monterosso L, Edwards M.- Negative stereotyping of older nurses despite contact and mere exposure: The case of nursing recruiters in Western Australia. J Ageing Soc Pol. 2012; 24:400-16.
- 23.- Ibáñez LG.- «El Constitucional refrenda recortes en la dependencia». Noticias Médicas. 8.marzo.2016.
- 24.- Informe.- La dependencia ve congelados sus fondos. Diario Médico 6.octubre 2014.
- 25.- Currie CT.- Doctors and ageism (editorial). Br Med J 1987; 295:1586.
- 26.- Rhind G, Macphee G.- Ageism in medicine: a problem for all. Br J Hosp Med 2006; 67:624.
- 27.- Jahningen DW, Schrier RW. Ethical issues in the care of the elderly. Clin Geriatr Med 1986; 2: 457-637.
- 28.- McConnel LT, Lynn J, Moreno JD. Aspectos éticos. En: Abrams WB, Berkow R, eds. El Manual Merck de Geriatria. Harcourt Brace. Madrid. 1998. pgs: 1215-22.
- 29.- Ribera Casado JM.- Problemas éticos en la atención geriátrica. En Ribera Casado JM, Cruz Jentoft AJ (eds) Geriatria en Atención Primaria (4 ed). Aula Médica. Madrid 2008. pgs: 181-190.
- 30.- Holm S.- Ethical issues in geriatric medicine. En: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K (eds) Brocklehurst textbook of geriatric medicine and gerontology (7ª ed.) Saunders Elsevier. Philadelphia. 2009; pgs: 983-987.
- 31.- Karlawish JHT, James BD.- Ethical issues. En Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S (6 ed) Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. McGraw Hill. New Cork. 2009. pgs: 399-406.
- 32.- Ribera Casado JM.- Aspectos éticos de la asistencia en geriatría. En Farreras & Rozman (eds) Medicina Interna. Decimoctava edición. Elsevier España SA Madrid. 2016. pgs: 1254-59.
- 33.- White C.- Older smokers are left out of antismoking policies. Br. Med J 1997; 315:1035.
- 34.- Badgwell BD, Giornano SH, Duan ZZ, Fang S, Bedrosian I, Querer HM *et al.*- Mammography before diagnosis among women age 80 years and older with breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26:2482-8.
- 35.- Muss H, D'Alessandro HA, Brachtel EF.- Case 15-2010: An 85-year-old women with mammographically detected early breast cancer. N Engl J Med 2010; 362:1921-28.

- 36.- Carpuso J.- Cancer in the elderly: to screen or not to screen? *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1651-8.
- 37.- Alexander KP, Newby LK, Bhapkar MV, *et al.*- International variation in invasive care of the elderly with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006; 27:1158-64.
- 38.- Yusuf S, Furberg CD.- Are we biased in our approach to treating elderly patients with heart disease? *Am J Cardiol* 1991; 68:954-956.
- 39.- Bowling A.- Ageism in cardiology. *Br Med J* 1999; 319:1353-55.
- 40.- Yan RT, Yan AT, Tan M, *et al.*- Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006; 151:352.
- 41.- Samra R, Griffiths A, Cox T, Conroy S, Gordon A, Gladman F.- Medical students' and doctors' attitudes toward older patients and their care in hospital settings: a conceptualization. *Age&Ageing* 2015; 44:776-83.
- 42.- Kearney N, Miller M, Paul J, Smith K.- Oncology healthcare professionals' attitudes toward elderly people. *Ann Oncol* 2000; 11:599-601.
- 43.- Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, *et al.*- Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:1791-1796.
- 44.- Anónimo (Editorial).- 593 randomised trials of acute coronary syndromes. *Lancet* 2001.- 358:945.
- 45.- Cruz-Jentoft A, Carpena Ruiz M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Sánchez García E.- Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:734-8.
- 46.- Schaufelberger M, Swedner K, Köster M, Rosén M, Rosengren A.- Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden. Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988-2000. *Eur Heart J* 2004; 25:300-8.
- 47.- Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS.- Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341:2061-7.
- 48.- Kearney N, Miller M, Paul J, Smith K.- Oncology healthcare professionals' attitudes toward elderly people. *Ann Oncol* 2000; 11:599-601.
- 49.- Austin D, Russell EM.- Is there ageism in oncology? *Scott Med J* 2003; 48:17-20.
- 50.- Guadagnoli E, Shapiro Ch, Gurwitz JH, *et al.*- Age-related patterns of care: Evidence against ageism in the treatment of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2338-44.
- 51.- Pritchard M (editorial).- Have we been guilty of ageism in the primary treatment of breast cancer? *Br J Cancer* 2007; 1011-2.
- 52.- Langer CJ.- Elderly patients with lung cancer: biases and evidence. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3:85-102.
- 53.- Peake MD, Thompson S, Lowe D, Pearson MG, on behalf of the participating centres. Ageism in the management of lung cancer. *Age and Ageing* 2003; 32:171-7.
- 54.- Dharmawardene MW, de Gara Ch, Au HJ, Hanson J, Hatcher J.- Ageism in rectal carcinoma? Treatment and outcome variations. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 32:129-138.
- 55.- Kagan M.- Ageism in cancer care. *Semin Oncol Nurs* 2008; 24:246.

- 56.- Serra-Rexach JA, Jiménez AB, García-Alhambra MA, *et al.*- Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients. *Oncologist* 2012; 17:1277-85.
- 57.- Thompson RC, Holmes DR, Gersh BJ, Mock MB, Bailey KR.- Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: early and long term results. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1245-50.
- 58.- Moss AH.- Dialysis decisions and the elderly. *Clin Geriatr Med* 1994; 10:463-473.
- 59.- Schoenenberger AW, Stuck AE.- Inappropriate drug use among older persons: It is time for action. *Age&Ageing* 2014; 43:737-9.
- 60.- Allen JO.- Ageism as a risk factor for chronic disease. *Gerontologist* 2016; 56:610-4.
- 61.- Lloyd-Sherlock PG, Ebrahim S, McKee M, Prince MJ.- Institutional ageism in global health policy. *Br Med J* 2016; 354:i4514 doi:10.1136/bmj.i5414.
- 62.- Smith ML, Bergeron CD, Cowart C, Ahn S, Towne SD, Ory MG, *et al.*- Factors associated with ageist attitudes among college students. *Geriatr Gerontol Int* 2016; doi:10.1111/ggi.12894.
- 63.- Schroven S, Missotten P, Jerusalem G, Pilles C, Adam S.- Ageism and caring attitudes among nurses in oncology, *Int Psychogeriatr* 2016; 28:749-57
- 64.- Gracia-Guillén D. *Procedimientos de decisión en ética clínica*. Madrid, Eudema, 1991.
- 65.- Recommendations of Doctors' Standing Committee concerning elderly persons (annex 2).- Report presented by the Ambulatory Care Committee, the Standing Committee of doctors of the European Community at its General Assembly on 6th October 1990.
- 66.- World Health Organization (WHO) report on aging and health.2015.- <http://www.who.int/aging/publications/world-report-2015/en/>
- 67.- II Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento.- Declaración Política *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002; 37(supl 2):8-11.
- 68.- II Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento.- Plan de Acción Internacional de Madrid sobre el Envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002; 37(supl 2):12-37.
- 69.- North M, Fiske ST.- A prescriptive intergenerational-tension ageism scale: Succession, identity, and consumption (SIC). *Psychol Assess* 2013; 25:706-713.
- 70.- Lu W, Hoffman FG, Gray MP, Zweig SC.- First year medical students' knowledge, attitudes, and interest in geriatric medicine. *Educ Gerontol* 2010; 36:687-701.
- 71.- World Health Organization (WHO).- Multisectorial action for a life course approach to healthy aging: draft global strategy and plan of action on ageing and health. A69/17, 22 April 2016.
- 72.- Fernando P, Arora A, Crome P.- Combating age discrimination: A United Kingdom perspective, *Eur Geriatr Med* 2011; 2:263-9.
- 73.- Bagayogo FF, Lapage A, Denis JL, Lanother L, Lapointe L, Vedel I.- Factors influencing cancer specialists' decision to collaborate with geriatricians in treating older cancer patients. *Age & Ageing* 2016; 45:721-4.
- 74.- Día Internacional de las Personas Mayores.- Recogido de Entre Mayores, 29.09.2016.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su bien documentada conferencia plena de actualidad dado el *envejecimiento de nuestra población* Esperanza de Vida EV 83,3 años (80V-86M) ya con mas Mortalidad que Natalidad, esta baja Natalidad compromete el remplazo generacional y la Población activa del futuro para mantener el Estado de Bienestar. Hace un cuarto de siglo los <15 años eran un 16% y los > 65 años el 16%, ahora el 18% dentro de poco un 20%, con unos 9,5 M de pensionistas, viven solos 1,5 M. La EV post jubilación de 25 a 30 años con un gasto de 140,00 M€. Se mantiene el Estado de Bienestar por el endeudamiento, la Deuda pública actual 100,5% del PIB (1,1 Billones de €). Cuando se jubile la generación del *baby boom* (2042) habrá 15 M de pensionistas.

Ha descrito la *discriminación afectiva, cognitiva y operativa* de conductas a reformar, pero también de una Discriminación institucional.. Cuando se considera el Porcentaje de *Inversion Pública en Salud*, los Hospitales suponen el 61,4% del gasto, la Atención Primaria 14,6%, Farmacia 16,8% (2014), la Hospitalización a Domicilio HAD se preconiza como 3^{er} nivel, ahora bien los Hospitales diseñados fundamentalmente para procesos agudos, muy caros y con hospitalizaciones innecesarias del 20 al 30%, tienen que atender en su mayoría a procesos crónicos, y en muchos casos por una atención social. Al respecto las camas de *larga y mediana estancia* en nuestro país son 0,33/1,000 habitantes, en la Europa mas desarrollada 2/1,000 h, hacen falta pues 20,000 camas a esta atención socio-sanitaria. En el Sma e Salud ingles desde lord Beberidge, que hemos copiado, se establece el *half way Hospital*, a medio camino entre Residencia y Hospital, que aminora gastos con una atención afectiva y social. Como se ha dicho «*Esto de los años yo no lo entiendo/ es bueno cumplirlos/malo el tenerlos*».

Enhorabuena por su disertación que implica una Educación propugnando un envejecimiento activo y saludable y nuestra RANM debe establecer los cauces adecuados para alertar a la población y las Autoridades sanitarias para afrontar tan importante problema socio-sanitario Muchas gracias.

Prof.^a Castellano Arroyo

Felicito al profesor Ribera por traer a debate un tema de interés clínico (la asistencia médica a las personas mayores y las circunstancias de discriminación) y de análisis legal y ético-deontológico. Usted ha comentado que en Andalucía no existe la Geriátrica como prestación especializada en los hospitales públicos, ni se convocan plazas de médicos MIR para esta especialidad médica, lo que considera una discriminación por edad para los ciudadanos de Andalucía. En la Real Academia de Andalucía oriental, con ocasión de una conferencia de la Consejera de Sanidad le pregunté, precisamente por esta cuestión a lo que ella respondió que según el criterio de la Junta de Andalucía, precisamente una especialidad de Geriátrica podía significar una discriminación por edad, puesto que ellos ofrecen asistencia médica desde la Medicina Interna, más igual para todos. ¿Cuál es su opinión al respecto? Gracias.

**CLAUDE BERNARD (1813-1878). MÉDICO FRANCÉS.
EFEMÉRIDES DE SU VIDA Y OBRA EXPERIMENTAL**

***CLAUDE BERNARD (1813-1878). FRENCH DOCTOR.
EPHEMERIS OF HIS LIFE AND EXPERIMENTAL
WORK***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL PÉREZ GARCÍA

Académico Correspondiente

Resumen

En este trabajo se recuerda a Claude Bernard (1813-1878), médico francés que figura en las páginas de la historia de la Medicina Universal. Fue denominado el príncipe de los fisiólogos franceses, por sus trascendentales descubrimientos, en beneficio de la Ciencia. Con carácter inédito se da a conocer su tumba en el cementerio de Père Lachaise (París), visitada por el autor, como homenaje a su memoria.

Abstract

In this work we remember Claude Bernard (1813-1878), a French doctor who appears in the pages of the history of Universal Medicine. He was named the Prince of the French physiologists, for his transcendental discoveries, for the benefit of Science. With an unprecedented character, his tomb is unveiled in the cemetery of Père Lachaise (Paris), visited by the author, as a tribute to his memory.

DATOS BIOGRÁFICOS

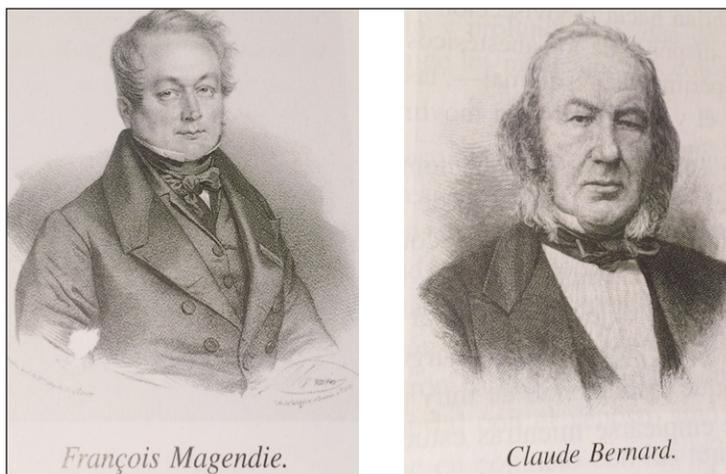
Claude Bernard nació en Saint Julien en Beaujolais, Denice (Francia), el 12 de julio de 1813, a unos 40 kilómetros de Lyon, en plena campiña vinícola.

Estudió en su pueblo las primeras nociones de latín y después en Villefranche-sur-Saône, francés, griego, latín, aritmética y gramática en un colegio de religiosos.

En enero de 1832, con diecinueve años marchó a Lyon, empleándose en una farmacia de mancebo, durante dos años, haciendo en paralelo, teatro y también en París, citándose su obra «Arthur de Bretragne». No tuvo éxito.

Comenzó los estudios de Medicina, en 1834, con 21 años, interesándose por la anatomía y la disección. Fue coautor de un libro de Anatomía, con Bourguery y Jacob.

En 1839, con 26 años, realizó pruebas para médico interno, obteniendo el número 26 de 29. Pasó al servicio de Francois Magendie (1783-1855), en el Hôtel Dieu, quien al comprobar su habilidad en disección, en 1841, le designó su ayudante principal de preparador en el laboratorio de Fisiología del College de France. Con Magendie, su maestro aprendió las técnicas de experimentación animal. En el año 1843, se doctoró con un trabajo sobre el jugo gástrico. En este año publicó un estudio sobre la cuerda del tímpano.



MATRIMONIO

En 1845, contrajo matrimonio con Marie Françoise Martin, de 26 años, hija de Henri Martin, médico de París. Entre los testigos de su boda

figuró Magendie, además de Pelauze y Mateo J. B. Orfila Rotger (1789-1853). Fue un enlace fracasado, que concluyó en 1869 con la separación. Tenía 56 años. Tuvieron varios hijos, algunos fallecieron prematuramente.

En el año 1847, es designado profesor suplente de Magendie, en el College de France. Una placa conmemorativa en París, en la ventana del que fue su laboratorio, lo recuerda con este texto: «De 1847 a 1878 Professeur de Medecine au College de France A travaille dans ce Laboratoire». En este año de 1847, fundó la Société Française du Biologie.

En 1853, Cl. Bernard recibió el doctorado en Ciencias, por la Sorbona, en 1854, se creó para él una cátedra de Fisiología General, en la Facultad de Ciencias (sin laboratorio), de la Sorbona, de París.

En 1855, murió F. Magendie, fundador de una famosa escuela fisiológica. Bernard ocupa la Cátedra de su maestro en Medicina, que desempeñaba, en el mencionado College de France.

MÉTODO EXPERIMENTAL

Trabajaba Cl. Bernard, basado en la vivisección, como su maestro Magendie, (viviseccionista), con ligaduras, sección y estimulación del animal vivo. Su técnica era operativa, trabajando sobre órganos y el animal entero.

En recuerdo a su obra científica, el Premio Nobel argentino de Medicina (1972), Bernardo A. Houssay escribió lo siguiente: «Sería larga la mención de los trabajos de investigación que llevó a cabo en treinta y cinco años, de labor incesante. Algunos se destacan con relieves particulares, como son: El descubrimiento de la glucemia hepática y de los nervios vasomotores, pero fueron otros también transcendentales, como los que se refieren al: Medio interno, curare, intoxicación oxicarbonada, calor animal, sistema nervioso, secreción interna, fisiología general, patología y medicina experimental». También Houssay, cita sus trabajos más importantes: «Sobre la sensibilidad recurrente, el tono vagal, las picaduras diabéticas y poliúricas, la función de los nervios craneales: cuerda del tímpano, espinal, vago, la secreción de saliva y de los jugos gástricos y pancreáticos, la absorción de las grasas, el calor animal, los gases de la sangre».

SÍNDROME DE BERNARD-HORNER

Según los anglosajones, síndrome de Horner, y de Bernard-Horner, los franceses. Falta aceptación de verdad de este epónimo.

La sección del simpático cervical, provoca vasodilatación, y el síndrome de Claude Bernard-Horner, se caracteriza por contracción pupilar, estrechamiento de la abertura palpebral, debido sobre todo, a la caída o ptosis del párpado superior y a veces se aprecia enoftalmia.

ACADÉMICO

En 1861 es elegido para la Academia de Ciencias, por su descubrimiento de la glucemia hepática, que tuvo gran resonancia. Tiene 48 años. El año 1868, elegido miembro de la Academia de Medicina de Francia, y también de la Academia de Francia, en la que sucedía a Pierre Flourens, en reconocimiento a su celebrado libro de la Medicina experimental (1865).

En 1864, Luis Napoleón le dotó de un laboratorio en el Museo Nacional de Historia Natural, y en 1868, con 55 años, Cl. Bernard, pasó a ocupar la cátedra de Fisiología del citado Museo, donde se dedicó a la Fisiología Comparada. Funda o nace la Fisiología General.

ESCUELA PRÁCTICA DE ALTOS ESTUDIOS

También se instaló en los locales de la recién creada (1868), Escuela Práctica de Altos Estudios, como un complemento de la formación universitaria (Altos Estudios, prácticamente en el laboratorio).

En el año 1907 se fundó en España, la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas (JAE), que marcó sin duda, un antes y un después, en la historia de la Ciencia española. Su presidente fue Santiago Ramón y Cajal hasta su muerte. Esta Junta imitó el modelo francés de la citada Escuela Práctica de Altos Estudios. Cajal fue admirador de Claude Bernard.

DISCÍPULOS

Directos: Paul Bert (1873-1866), Ranvier, Moreau, Malassez, Grehant, Dastre y D'Arsonval.



No obstante su influencia fue para todos los fisiólogos del mundo, algunos de ellos, llegaron a trabajar bajo su dirección: Kuhne, Rosenthal, Tarchanoff, Weir Mitchell, Dalton, Burdon Sanderson (1828-1905), y también Wilhem His, suizo, que fue a París a recibir sus enseñanzas, hasta 1856, que regresó a Basilea, y Adam Politzer, húngaro, que trabajó en Otolología.

PUBLICACIONES

Su obra científica está contenida en numerosos volúmenes (12), que inició el propio Claude Bernard, luego completado, que llevó la denominación de «La obra de Claude Bernard».

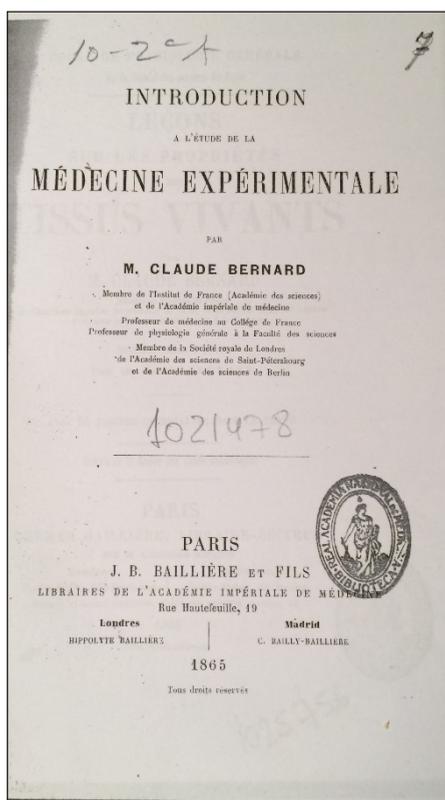
Entre 1843 y 1878 aparecieron 53 publicaciones suyas, incluyendo las traducciones, pero muchos manuscritos y apuntes quedaron sin publicar. Algunos lo fueron después de su muerte, como la «Ciencia experimental» y el «Cuaderno de Notas» (1850-1860).

Los libros de Cl. Bernard muy conocidos, nacieron para hacer historia.

En la Biblioteca de esta Real Academia Nacional de Medicina (RANM), existen 15 obras de Bernard en temática dedicada a la Medicina experimental, la Cirugía, sobre tóxicos, Fisiología General, Patología

experimental, Anestésicos, Calor Animal y sus efectos, Diabetes y Glicogénesis Animal, etc.

Su obra más conocida, «Introduction a l'étude de la Médecine Expérimentale» (París, 1865), auténtico texto de una fisiología concebida, desde los supuestos del método experimental. Este libro pasó de mano en mano, entre un público amplísimo, en el que alguno de los conceptos que Bernard incluye, fijan de un modo casi exhaustivo, la posición del experimentalismo en el campo de las ciencias biológicas. Algunos recordamos:



- «Habrà que considerar dos cosas en el método experimental: primera, el arte de obtener hechos exactos por medio de una investigación rigurosa; y, segunda, el arte de ponerlos en marcha por medio de un razonamiento experimental, a fin de hacer salir el conocimiento de la ley de los fenómenos...».

- «La Medicina científica, como las demás Ciencias no pueden constituirse más que por la vía experimental, es decir, por la aplicación inmediata y rigurosa del razonamiento a hechos proporcionados por la observación y la experimentación».
- «La experimentación es indudablemente más difícil en Medicina que en ninguna otra ciencia; pero por eso mismo, no fue nunca en ninguna más necesaria e indispensable».
- «La Medicina es una de las ciencias de la Naturaleza, que considera la enfermedad como un fenómeno fisiológico en condiciones nuevas».

Esta célebre obra de Cl. Bernard, se ha traducido al español, italiano, inglés, portugués, catalán, etc.

INFLUENCIA DE CLAUDE BERNARD EN ESPAÑA

El contenido de sus obras y trabajos pueden considerarse de decisivos, que marcaron el inicio de nueva etapa, en la Fisiología española, importante especialmente en Cataluña, donde estimuló una incipiente labor experimental, apreciándose en los trabajos de Ramón Coll y Pujol, y Jaime Pi y Suñer (muerto en 1897) maestro de Ramón Turró y Darder (1854-1926), veterinario que recordó en sus trabajos a Megendie (experimentador puro) y se proclamó seguidor del método experimental de Cl. Bernard. Turró hizo estudios sobre fisiología cerebral, que dio a conocer en la Revista «Siglo Médico» (1882-1883), siendo incluido en la generación de sabios españoles, con S. Ramón y Cajal y A. San Martín.

Ramón Turró, actuó el 10 de noviembre de 1917 en esta Real Academia Nacional de Medicina, con la conferencia «La inmunidad y los fermentos defensivos».

EL LABORATORIO PARA CL. BERNARD

Le consideraba como el templo de la Medicina, y en relación a él, Gregorio Marañón, escribió:

«La gran Medicina del siglo XIX, en París, se engendró en el Laboratorio de CLAUDIO BERNARD, y de todos los investigadores del Colegio de Francia. Otro tanto puede decirse de los periodos de esplendor de la Medicina alemana y de la inglesa». Igualmente dejó escrito el Dr. G.

Marañón: «Donde ha habido un Cl. Bernard es más fácil que vuelva a haberlo, que en donde nunca lo ha habido».

DEFINICIONES DE BERNARD Y BICHAT

Cl. Bernard señaló que el ser vivo destruye, simplifica su materia, desasimila; pero a la par construye, organiza, tratando de compensar esta desorganización continua, de la materia viviente. Condensó este proceso, en una frase «La vida es la muerte», y Xavier Bichat (1771-1802) afirmó que «La vida es el conjunto de funciones que resisten a la muerte». Dos expresiones igualmente exactas.

Se ha opinado, que Cl. Bernard, tuvo sagacidad natural, grandes facultades naturales, ser una persona inteligente y formada, que trabajó con celo y habilidad, que destacó por su sólido sentido común, que demostró en su labor experimental.

MUSEO CL. BERNARD

Ubicado en su casa natal en S. Julien la mansión solariega, en medio de viñedos y lomas de un paisaje rural. Es un Museo monográfico dedicado a Bernard, que recoge objetos que utilizó y el instrumental fisiológico que ampliaron sus discípulos. Se reconstruyó a base de muebles y objetos de la época, así como las estancias donde transcurrieron los momentos más íntimos del sabio fisiólogo durante sus estancias (1860-1878), y otras más cortas, como: el comedor, dormitorio, y otras pequeñas dependencias.

Cl. Bernard trabajaba teniendo a su lado rosas blancas.

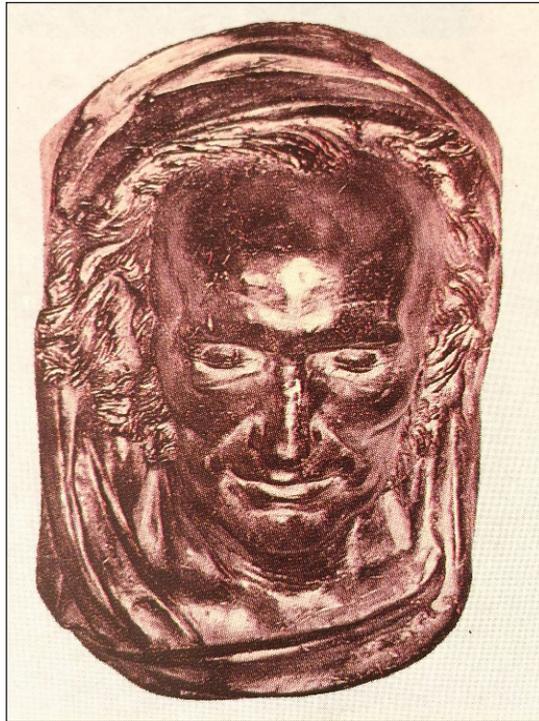
En el año 1947, se comenzó a reunir objetos (había pocos), para instalar en su casa natal. El Museo tomó realidad, cuando una Fundación privada en 1957 compró la mansión solariega construida en el siglo XVIII, y en 1961, la humilde casa natal, en la que figuran los aparatos más significativos que aplicó en sus experiencias. En la solariega, se pusieron los aparatos con los que Cl. Bernard, demostró sus trabajos trascendentales.

No debe olvidarse que en su pueblo natal, en la soledad, escribió sus mejores obras.

MUERTE DE CLAUDE BERNARD

En sus últimos años se retiró a su pueblo natal, aquejado desde hacía tiempo de una enfermedad renal y finalmente regresó a París, donde murió a los 65 años, el día 10 de febrero de 1878, en una casa situada en la rue des Ecoles, 40 (frente a la puerta del colegio de Francia), a consecuencia de la afección renal que padecía.

La Cámara de Diputados le rindió honores nacionales. Era la primera vez que en Francia se decretaban estos honores, para un sabio o un hombre de letras. Hasta entonces se habían reservado para militares o políticos.



Los funerales se celebraron en la iglesia de San Sulpicio. Pocos días después, fue enterrado en el cementerio parisino de Père Lachaise.

Su muerte originó una profusa literatura necrológica, con valor de verdadera biografía. Al evocar su tumba, Jean Louis Faure, dijo: «Aquí yace Claude Bernard. Ya su nombre comienza a borrarse sobre su lápida ignorada por el transeúnte solitario. Pero si su polvo olvidado queda para

siempre perdido en la sombra helada de la tumba, su memoria planea viva en la luz y en la gloria, porque sólo vivirá, a pesar de la muerte, quien haya consagrado su genio al culto de la verdad».



EPÍLOGO

En este trabajo hemos referenciado efemérides de la vida y obra experimental de Cl. Bernard. Un homenaje a su recuerdo, al que se llamó «príncipe de los fisiólogos franceses». Le debemos una magna lección de su hacer, en beneficio de la Ciencia.

BIBLIOGRAFÍA

- GARCÍA BARRENO, P.- *Claude Bernard. Introducción al Estudio de la Medicina Experimental*. Ed. Crítica, Madrid. 2005.
- GUERRA, F.- *Historia de la Medicina*. 3ª edición. Ed. Norma Capital. Madrid. 2007.
- LAÍN ENTRALGO, P.- *Claudio Bernard*. Ed. Centauro. 1947.
- MARTÍNEZ RODRÍGUEZ, J. M. y PUENTE FELIZ, G.- *Homenaje al insigne veterinario Ramón Turró*. Asociación Leonesa de Historia de la Veterinaria. Colección POLIFEMO. León. 2008.
- MORROS SARDÁ, J.- *Elementos de Fisiología*. Prólogo Dr. Gregorio Marañón a la 4ª ed. Tomo I. Editorial Científico Médica. 7ª edición. Madrid. 1956.
- MORROS SARDÁ, J.- *Evolución del Experimentalismo en las Ciencias Biológicas*. Discurso inaugural Curso Académico de 1956-1957. Universidad de Oviedo. 1956.

INTERVENCIÓN DEL PROF. SANZ SERRULLA

Gracias, Señor Presidente.

Solamente tres cosas: una felicitación, una precisión y un agradecimiento. Felicito al conferenciante, tanto por su labor en la Academia desde hace muchos años como por la conferencia de hoy, siempre rigurosa y vivida *in situ* y dictada a la antigua usanza, cosa que se agradece. Una precisión: el Director del Museo es el Prof. Luis Pablo Rodríguez, es el Director Académico, mi jefe, yo soy el Director Técnico, aunque trabajamos en perfecta simbiosis. La tercera: mi agradecimiento por su optimismo de ver el Museo de Medicina Infanta Margarita hecho realidad en un futuro breve.

SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR

DÍA 30 DE NOVIEMBRE DE 2016

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

Discurso del Sr. D. JOSÉ IGNACIO SÁNCHEZ GALÁN

Presidente de Iberdrola

HACIA UN MODELO ENERGÉTICO SOSTENIBLE

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

Académico de Número

LAUDATIO

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE MORENO GONZÁLEZ

Académico de Número

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina. Excmos. Srs. miembros de la Junta Directiva. Excmos. Srs. Académicos de Numero. Srs. Académicos Correspondientes, Sras. y Srs. siento un honor muy especial al haberseme elegido para leer la *laudatio* de D. Ignacio Sánchez Galán en la entrega por sus destacados méritos de la medalla de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina.

Según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua, Laudatoria es el «Escrito u oración en alabanza de personas» que no es sino elogiar y celebrar con palabras a esta.

Nada puede serme más grato que hacer un breve resumen de los méritos del Excmo. Sr. D. Ignacio Sánchez Galán que ha cosechado sin deseo ni orientación, pero constituyen un mínimo pago a sus esfuerzos en beneficio de los demás, siendo uno de los referentes de España en el desarrollo tecnológico, en la investigación, y en su influencia social, mejorando la calidad de vida, las posibilidades de empleo y desarrollo de tantos miles de familiares en nuestro país.

IGNACIO S. GALÁN DATOS ACADÉMICOS

Es **Ingeniero Industrial** por la escuela Superior Industrial ICAI de la Universidad Pontificia de Comillas (Madrid), **Diplomado de Administración de Empresas y Comercio Exterior** por ICADE de la Universidad Pontificia de Comillas (Madrid) y **Diplomado en Administración General de Empresas y Comercio Exterior** por la Escuela de Organización Industrial (EOI) de Madrid. Es **Doctor Honoris Causa** por las universidades de Salamanca, Edimburgo y Strathclyde (Glasgow).

Ha sido **profesor** de la Escuela de Ingenieros Industriales de ICAI y, actualmente es **profesor visitante** de la universidad de Strathclyde. Desde Julio de 2012, es **Presidente del Consejo Social** de la Universidad de Salamanca.

Además, ha sido articulista en importantes publicaciones como el *Daily Telegraph*, *El País*, *ABC*, *El Mundo*, etc.; y ha participado en los más relevantes **foros internacionales**: Word Economic Forum (Davos), que ha presidido y del que actualmente forma parte; European Round Table of Industrialists (ERT), donde es miembro de su Comité Directivo; Magritte, grupo del que forma parte y que aglutina a las principales compañías eléctricas de Europa; Cumbres Internacionales del G20; Cumbres Iberoamericanas; Parlamento Europeo o el Global Sustainable Electricity Parnership (GESEP), entre otros.

ACTIVIDAD PROFESIONAL

Inició su actividad profesional en 1972, al incorporarse en la Sociedad Española del Acumulador **Tudor** (hoy Grupo Exide), en la que desempeñó diferentes puestos directivos y de gestión, desde los que acometió la expansión internacional de la compañía, reordenó su producción industrial y renovó sus infraestructuras y centros de producción.

Al inicio de los años 90, se incorporó a Industria de Turbo Propulsores (**ITP**), donde, como Consejero Director General, impulsó el diseño, fabricación y mantenimiento de motores de aviación y turbinas de gas e integró en la plantilla a trabajadores y técnicos provenientes de la reconversión del sector naval de la Ría de Bilbao.

Entre 1993 y 1995 fue Presidente del consorcio alemán **Eurojet** donde desarrolló un programa de turbinas aeronáuticas de uso comercial que hoy equipan los mayores aviones Airbus y Boeing.

En 1995 inicia su actividad como Consejero Delegado de Airtel Móvil (hoy Vodafone España) asumiendo el gran reto de enfrentarse a la liberalización del sector de las telecomunicaciones en nuestro país. En un tiempo récord, diseñó el despliegue de la red móvil que permitió lanzar la entonces nueva telefonía GSM para competir en el mercado.

En la actualidad es Presidente y Consejero Delegado de Iberdrola y Presidente de las sociedades subholding del Grupo Iberdrola en el reino Unido (ScottishPower) y en los Estados Unidos (Avangrid, sociedad cotizada en la bolsa de Nueva York). Su llegada a Iberdrola en el año 2001 supuso el inicio de uno de los procesos de transformación empresarial más importantes y exitosos llevado a cabo en la última década. Su fuerte apuesta por la **Expansión internacional, las energías renovables y la sostenibilidad** ha convertido a la compañía en una de las mayores del

sector en el mundo, suministrando energía a más de 100 millones de personas, principalmente en el Reino Unido, Estados Unidos, Brasil, México y España.

Su firme compromiso con el **medio ambiente** y la **sostenibilidad** ha llevado a la empresa a ser líder mundial en energías renovables y a situarse en los principales índices de política medioambiental. Así, durante la presidencia de Ignacio S. Galán, Iberdrola se ha consolidado como:

- Líder mundial en el sector de las utilities en el Dow Jones Sustainability Index
- Mejor eléctrica del mundo en el Carbon Disclosure Leadership Index.
- Compañía mejor valorada con apoyo al medio ambiente, según el estudio IPSOS Key Audience Research.
- Una de las 100 empresas más sostenibles del mundo, según el Global 100 Most sustainable Corporations in the World.

Además, su apuesta por la mejora constante en materia de **gobierno corporativo, ética y transparencia**, ha situado a Iberdrola a la vanguardia de las mejores prácticas internacionales y le ha llevado a ser reconocida en 2016, y por tercer año consecutivo, como una de las compañías más éticas del mundo, por el Instituto Ethisphere; como la utility europea con mejor gobierno corporativo, por Ethical Boardroom; y como la compañía española con mejor gobierno corporativo, según World Finance.

GESTIÓN DE PERSONAS

Desde Iberdrola, Ignacio S. Galán también ha desarrollado siempre una política muy activa a favor de la igualdad de oportunidades, que ha dado como resultado una importante incorporación de mujeres a la empresa y le ha permitido ser la gran compañía del Ibex-35 con mayor porcentaje de mujeres en su Consejo de Administración (36%), por encima de la media europea, con todas las comisiones consultivas presididas por mujeres.

Por otra parte, Iberdrola se ha convertido en la primera compañía en realizar una apuesta global por fomentar la participación de las mujeres en todos los ámbitos del deporte, al ser el impulsor principal de varias

federaciones deportivas femeninas, entre las que se encuentran gimnasia rítmica, natación, bádminton, fútbol y rugby.

Además, ha impulsado la conciliación de la vida laboral y familiar, promoviendo medidas que están a la vanguardia en el sector, como la implantación de la jornada intensiva (siendo la primera empresa del Ibex-35 en adoptarla) o la reducción flexible de la jornada durante un año tras la baja por maternidad, sin merma en el salario.

A ello hay que sumarle la decidida apuesta de Ignacio S. Galán por los jóvenes, que se ha traducido en la puesta en marcha de medidas y políticas que facilitan su formación y especialización, así como su incorporación al mundo laboral. De esta manera, más de 500 jóvenes becarios y aprendices trabajan en el Grupo Iberdrola y un centenar de estudiantes realizan cursos posgrado en universidades de España, Reino Unido y Estados Unidos, gracias a la compañía.

Por otra parte, destaca también el buen entendimiento que a lo largo de su trayectoria empresarial ha tenido con los representantes sindicales, con quienes mantiene unas relaciones fluidas, cercanas y constructivas.

ACTIVIDAD INSTITUCIONAL

Ignacio Galán es miembro, entre otros, de los siguientes patronatos: Fundación Princesa de Asturias, Fundación Cotec, Fundación Aspen Institute, Fundación Carolina, Real Patronato Museo del Prado, Fundación CyD y Fundación Universitaria Comillas-ICAI. Asimismo, pertenece al Círculo de Empresarios Vascos, al Círculo de Empresarios (Madrid), al Círculo de Economía para la Asociación para el Progreso de la Dirección (APD) y al Consejo Empresarial para la Competitividad.

RECONOCIMIENTOS

Entre otros reconocimientos internacionales, en 2016 ha sido considerado, por décima ocasión, Mejor Primer Ejecutivo de las eléctricas europeas, según el Institutional Investor Research Group; en 2011 fue nombrado mejor CEO de las utilities europeas y de las cotizadas españolas en relaciones con inversores, según la Thomson Extel Survey, y ha obtenido en tres ocasiones sucesivas (2003-2005) el premio al mejor CEO en Relaciones con Inversores, de IR Magazine (que se otorgan a partir de

estudios de opinión entre analistas y gestores de fondos de inversión de los mercados bursátiles).

Por otro lado, en 2014 recibió el premio internacional Capitalismo responsable, por el Grupo First; en 2008 obtuvo el premio Business Leader of the Year, por la Cámara de Comercio de España Estados Unidos, y el Premio Internacional de Economía 2008, de la Fundación Cristóbal Gabarrón; y, en 2006 recibió el premio Mejor CEO del año, en los PLatts Global Energy Awards.

Por otra parte, su compromiso con los territorios en los que desarrolla su actividad, le ha hecho recibir reconocimientos como: Ser nombrado Cónsul de Bilbao en 2009, por la Cámara de Comercio de Bilbao; la distinción Lagun Onari del Gobierno vasco, como reconocimiento a su contribución al desarrollo de Euskadi, en 2011; o el reconocimiento por el Gobierno escocés como miembro de la GlobalScot, prestigiosa red internacional que agrupa a los empresarios más comprometidos con el desarrollo económico de Escocia.

PERSONAL

Ignacio Galán está casado con Isabel García-Tabernero y tiene cuatro hijos: María, Nacho, Teresa y Pablo.

Disfruta de su tiempo libre fundamentalmente en su tierra, Salamanca, donde lleva a cabo una de sus grandes aficiones: estar en el campo y en contacto directo con la naturaleza.

El Excmo. Sr Dn. Ignacio Sánchez Galán es persona jovial, agradable, extremadamente humilde, de conversación fácil, que entiende la vida como forma de ayudar a los demás, que conoce la necesidad de contar con los jóvenes valones sin cuya consideración no hay futuro; que destaca el valor de la investigación basada en la aplicabilidad, en la exigencia de que los fondos económicos que la soportan proceden de la propia sociedad y por ello deben rentabilizarse con la mayor eficacia.

Sr. Presidente, Srs. Académicos, Sras. y Srs. esta es brevemente la semblanza del Excmo. Sr. D. Ignacio Sánchez Galán

HACIA UN MODELO ENERGÉTICO SOSTENIBLE

Por el Sr. D. JOSÉ IGNACIO SÁNCHEZ GALÁN

Presidente de Iberdrola

Muchísimas gracias, Doctor Moreno, por las **palabras tan generosas** que me has dedicado en tu presentación.

Quiero expresar mi más **sincero y profundo agradecimiento** a la **Real Academia Nacional de Medicina**, a su **presidente**, D. Joaquín Poch, y a las **señoras y señores académicos**, por su decisión de **concederme la medalla de honor** de la Academia.

Constituye una **enorme satisfacción** y un **motivo de orgullo** recibir este **reconocimiento** por parte de una **institución de tan acreditada excelencia científica**, cuyos miembros, **prestigiosos especialistas** en todas las disciplinas relacionadas con las ciencias médicas, dedican sus **conocimientos** y su **experiencia** al **servicio de la salud** y el **bienestar** de los **ciudadanos**.

Y supone, además, un **gran estímulo** para alguien como quien les habla, **ingeniero de vocación y de formación**, profundamente convencido de que la **capacidad de la ingeniería** para **transformar** y **mejorar** la **realidad** requiere tomar en consideración la **incidencia de nuestras decisiones** en la **vida** de las **personas** y en el **conjunto de la sociedad**; el **impacto** de **nuestros proyectos** en el **entorno** en el que se llevan a cabo; y el **efecto** de su **permanencia** en el **tiempo**, como **legado** que **transmitiremos** a las **generaciones futuras**.

A lo largo de mi **trayectoria profesional**, esa **convicción**, forjada durante mis años de **formación** como **ingeniero del ICAI** y sustentada en los **principios y valores éticos** recibidos de esa querida institución, me ha **acompañado siempre**: ya fuera en el momento de **diseñar y ejecutar un proyecto** o desde mi **responsabilidad** en la **gestión y dirección** de **empresas**.

Durante los últimos casi **dieciséis años** me ha correspondido ejercer esa **responsabilidad**...

... en un **sector** como el **energético**, **fundamental** para el **normal funcionamiento** y el **progreso de la sociedad**, **esencial** e insustituible

para los **hogares** y los **sectores productivos e imprescindible** para el **desarrollo económico...**

... en una empresa como **Iberdrola**, que me honro en presidir, y que tras **ciento quince años de historia** es hoy una de las **principales compañías eléctricas del mundo**; ...

... y en un momento de **profunda transformación** de la **industria energética**, que avanza irreversiblemente hacia un **modelo más descarbonizado y sostenible**, capaz de **abastecer el fuerte crecimiento de la demanda mundial** de energía con **tecnologías limpias y eficientes** para **combatir el calentamiento global**.

Quiero dedicar mi **intervención** a exponerles mi **visión** sobre la **amenaza del cambio climático**, el **papel del sector energético** para ayudar a combatirlo y las **actuaciones** llevadas a cabo por **Iberdrola** para **contribuir a desarrollar un modelo energético sostenible**.

El **reto** más acuciante al que se enfrenta el **sector energético** y el conjunto de la humanidad, es el **cambio climático**, cuya **causa principal** reside en la **creciente concentración de gases de efecto invernadero**.

Los datos sobre los niveles de concentración de CO₂ en la atmósfera ponen de manifiesto la **necesidad de actuar de forma urgente**: por primera vez en 650 mil años se ha **traspasado la barrera** de las **400 partes por millón de nivel de concentración de CO₂** de acuerdo con la NASA y la National Oceanic and Atmospheric Administration.

Como se verá a lo largo de mi discurso uno de los **motores** que impulsa la **transformación del sector energético**, es la necesidad de **reducir drásticamente** esta **concentración de emisiones**.

El **sector energético** en su conjunto (electricidad, petróleo, carbón, gas...), como **responsable de más de dos tercios de las emisiones** de gases de efecto invernadero, tiene un **papel decisivo** para abordar la **solución al reto del cambio climático** a través de la puesta en marcha de **soluciones tecnológicas bajas en emisiones** tanto por el lado de la oferta como de la demanda.

No hay que esperar a un futuro lejano para experimentar los **efectos de este fenómeno**. Algunos de ellos se están produciendo ya.

Las **temperaturas globales** han venido **aumentado** de manera sistemática **desde 1880**, proceso acelerado en las últimas décadas, alcan-

zándose **15 de los 16 años más calurosos** desde que existe registro a partir del año **2000**. La NASA ha cifrado en **0,87°C** el **aumento** de la **temperatura media desde 1884 hasta 2015**.

Un **incremento en la temperatura** de casi **un grado** centígrado puede no parecer mucho si se piensa en las fluctuaciones diarias o estacionales, pero es un **cambio significativo** cuando se piensa en un **incremento permanente promediado** a través del planeta entero. Un **descenso de tan sólo 5°C** en la **temperatura mundial** promedio es la diferencia entre el clima de hoy día y una **era glacial**.

El año **2015** ha sido **más cálido** del que se tienen registro y **2016** va en camino de **arrebatarse ese record**. Algunas de las **consecuencias directas** más destacables del fenómeno de este aumento son:

- a) el **aumento del deshielo** y la **subida del nivel del mar**,
- b) el **aumento de fenómenos meteorológicos extremos** (inundaciones, incendios...),
- c) la **acidificación de los océanos**,
- d) la **pérdida de biodiversidad**
- e) **Aumento de los fenómenos migratorios...**

Veamos algunos de ellos:

La tendencia estructural al aumento de temperaturas ha **acelerado el deshielo y subida del nivel del mar**. El **hielo**, que cubre el 10 por ciento de la superficie de la Tierra, está **desapareciendo rápidamente**. Los glaciares tienen superficies blancas que reflejan los rayos del sol y ayudan a mantener nuestro clima templado. Cuando las capas de hielo se derriten, las superficies más oscuras quedan expuestas y absorben más calor contribuyendo al calentamiento del planeta.

Además, el derretimiento de las capas de hielo continentales contribuye a **augmentar el nivel del mar**, que **subió** unos **18 centímetros en el siglo pasado**. La velocidad en la **última década** (tendencia de **3,3 mm/año**) es casi **el doble que la del siglo pasado**.

Desde aproximadamente **1950** se han observado **cambios** en muchos **fenómenos meteorológicos y climáticos extremos**, como por ejemplo el aumento de las temperaturas cálidas extremas (**olas de calor**), la elevación de los niveles máximos del mar y el mayor número de **precipitaciones intensas** en diversas regiones (IPCC, 2014)¹.

¹ Cambio climático 2014: Informe de síntesis. Contribución de los Grupos de trabajo

Si no actuamos de manera inmediata, el **aumento de la temperatura de la Tierra** podría alcanzar un **punto de no retorno**, tal como nos vienen alertando los científicos.

Por otro lado, el **calentamiento de los océanos** y el **incremento de los niveles de CO2 absorbidos** por estos está cambiando la **química del agua de mar**, haciendo que su **pH** se vuelva **más ácido**, lo cual tiene **impactos considerables** en la **biosfera marina**.

Desde el comienzo de la revolución industrial, la **acidez** de las aguas superficiales del océano se ha **incrementado** en cerca de un **30%** (NASA, 2016), a una **velocidad 100 veces más rápida** que en cualquier otra época de los últimos 55 millones de años (AEMA, 2015).

Todos estos efectos también tienen un **impacto muy negativo** sobre los **ecosistemas** y la **pérdida de biodiversidad**. El **deshielo**, la **acidificación** de los océanos, el aumento de **fenómenos meteorológicos extremos** suponen una **grave amenaza** para los **ecosistemas y las especies**, ya que poseen una **limitada capacidad de adaptación** a perturbaciones climáticas.

Estos impactos se suman e interactúan con **otras presiones humanas** (pérdida de hábitats, sobreexplotación, contaminación, introducción de especies exóticas invasoras) lo que está causando un **declive de la biodiversidad**.

Todos estos **impactos negativos** sobre el medio natural conllevan **importantes consecuencias sobre los sistemas económicos** y el **funcionamiento de la sociedad**. El **PIB mundial** podría llegar a registrar un **impacto negativo** de hasta un **23%** en el año **2100**, según un artículo de la Universidad de Stanford.²

Desde el punto de vista de los **determinantes sociales y medioambientales** de la salud, que quizás sea de especial interés para este Auditorio, según la **Organización Mundial de la Salud (OMS)** el **calentamiento global** tendrá **efectos muy negativos**.

Algunos ejemplos son los siguientes: las temperaturas extremas contribuirán a **incrementar** las **defunciones** por **enfermedades cardiovasculares y respiratorias**, se producirán alteraciones en las áreas de influencia de **enfermedades transmitidas** por el **aire** o por el **agua** o

I, II y III al Quinto Informe de Evaluación del Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático.

² Burke, M.; Hsiang, S.; and Miguel, T. (2015) «*Global Non-linear Effect of Temperature on Economic Production*», Nature.

por **insectos**, el aumento de fenómenos meteorológicos extremos tendrá impactos importantes sobre la calidad de vida de las personas, incrementando el **riesgo de enfermedad o defunción...**

Todos estos impactos se verán agravados en los **países con menos recursos económicos**, donde las **infraestructuras sanitarias** son **más débiles**.

Por poner en cifras algunos de estos conceptos, la **OMS** prevé que, entre **2030 y 2050** el **cambio climático causará unas 250.000 defunciones adicionales** cada año, debido a la **malnutrición**, el **paludismo**, la **diarrea** y el **estrés calórico**.

Esta organización estima que el coste de los **daños directos para la salud** (es decir, excluyendo los costes en los sectores determinantes para la salud, como la agricultura y el agua y el saneamiento) se sitúa entre **2.000 y 4.000 millones de dólares de aquí a 2030**.

Todo lo descrito anteriormente se ve **agravado** cuando dichos efectos se producen en **zonas de población vulnerable**, que ven modificados sus endebles sistemas de supervivencia, provocando un nuevo fenómeno que ya se está produciendo, cual es el de los «**refugiados climáticos**», que se ven obligados a abandonar sus regiones debido al deterioro que les causa el cambio climático y a la imposibilidad económica de adaptarse a él.

Esta **migración**, normalmente hacia las ciudades, genera a su vez **presiones sociales y ambientales** causantes del aumento de **inestabilidad** y **agravamiento** de la **seguridad nacional**. De ahí que las **Fuerzas de Defensa** también observen este problema como uno de los **mayores retos** existentes en estos momentos.

Todo ello supone un **desafío sin precedentes** en la **historia de la humanidad**, de carácter **económico, social**, y en términos **sanitarios** y de **seguridad**. Es sobre todo un **problema ético** porque serán las **generaciones futuras** las que **más sufrirán** los **impactos derivados** de las decisiones que tomemos ahora.

La **solución es muy compleja** ya que es un **fenómeno de naturaleza global**, que tiene **carácter exponencial** (por la rapidez con la que se está generando), y es **persistente** (la concentración de gases de efecto invernadero que se alcance permanecerá durante muchas generaciones futuras).

Por ello, la **lucha contra el cambio climático** se ha convertido en un **ejemplo** de la **necesidad de cooperación mundial** para resolver un **problema global**, que ningún gobierno podría acometer de forma individual.

Además, ha venido siendo un **viaje de largo recorrido**, superando muchas dificultades, desde que la **Conferencia de Toronto** creara el **Primer Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático en 1988**. Lo que entonces parecía un mero asunto de debate entre científicos, cuyas conclusiones eran recibidas en muchos casos con escepticismo, cuando no con abierto rechazo por considerarse alarmistas, hoy es **motivo de consenso** entre los **gobiernos**, las **organizaciones multilaterales**, las **empresas** y la **sociedad** en su conjunto.

Tras **décadas de avances y retrocesos** en la búsqueda de **soluciones globales** para reducir las emisiones de gases de efecto invernadero, el **acuerdo vinculante** alcanzado en la **Cumbre del Clima** celebrada a finales de 2015 en **París**, a la que tuve el privilegio de asistir, constituye un **acontecimiento histórico de alcance universal**.

Los **países** participantes se **comprometieron** con el **objetivo de limitar el incremento global** de la **temperatura por debajo de los 2°C** a **finales de siglo** respecto a los niveles de la era preindustrial, dejando la puerta abierta a **ampliar este objetivo hasta 1,5°C**.

Por tanto, la consideración del **calentamiento global** como una **cuestión central de la agenda internacional**, que exige una **actuación inmediata** es **firme e irreversible**, independientemente de situaciones políticas coyunturales.

El impulso de los **mayores emisores del mundo** (**China, Estados Unidos y Europa**) ha sido decisivo para que el **Acuerdo de París entrara en vigor** el pasado **4 de noviembre**, apenas once meses después de su firma. Una rapidez que contrasta con los cerca de **ocho años** que necesitó el **Protocolo de Kioto** y que resulta reveladora de la firmeza del compromiso adquirido por la comunidad internacional.

Ahora es el momento de **pasar de las palabras a los hechos y sentar las bases** para implementar las medidas acordadas.

Aún queda mucho por hacer, pero ya **se están registrando avances muy significativos**. Gracias a la contribución del **sector eléctrico**, las **emisiones globales** de CO₂ procedentes de los combustibles fósiles y el sector industrial **se han estancado en 2015**, mientras que la **economía mundial** ha **crecido un 3%**. Este hecho demuestra que **es posible desacoplar el crecimiento económico y las emisiones**.

La **electricidad generada por las renovables** ha desempeñado un **papel crucial**, al alcanzar el **90%** de la generación de nueva electricidad en 2015, según la Agencia Internacional de la Energía. La **eólica** fue la responsable de **más de la mitad de esa nueva electricidad generada**.

Este organismo destaca también la **fuerte caída** registrada en el uso del **carbón** en **China** y **Estados Unidos**, determinante para **frenar** las **emisiones** de gases de efecto invernadero.

Pero no basta con este estancamiento, se requieren **descensos sostenidos** de las **emisiones** para **limitar el incremento global** de la **temperatura** del planeta. Es lo que se denomina la estrategia de «**mitigación**».

Pero el cambio climático ya está aquí, y hay que **tomar medidas** para **paliar los efectos negativos** que ya está ocasionando en distintas partes del mundo, con especial incidencia en los sectores más vulnerables de la sociedad. Es lo que se denomina la **estrategia** de «**adaptación**».

Estas estrategias de **mitigación** y **adaptación** han sido parte importante de las cuestiones debatidas durante la **Cumbre del Clima** celebrada en **Marrakech**, en la que tuve ocasión de participar hace dos semanas.

Las negociaciones dentro de la Cumbre han avanzado en el **establecimiento de la agenda** y los **instrumentos** para **implementar** el **Acuerdo de París** en los próximos dos años y ha establecido **programas de trabajo** en asuntos como: la **financiación climática**, la **medición** y **verificación** de los **objetivos**, el **fomento** de **capacidades** para los **países menos desarrollados** o el **establecimiento** de **mecanismos** para **facilitar el cumplimiento**.

Desde el punto de vista político, en esta Cumbre se ha lanzado un **importante mensaje** a través de la **Proclamación de Acción de Marrakech**, en la que Jefes de Estado y de Gobierno de todo el mundo han mostrado su **apoyo** a un **enfoque ambicioso** para abordar la **acción climática** y conseguir un **desarrollo sostenible**.

La Cumbre de Marrakech ha sido también la **plataforma** de **lanzamiento** de multitud de **iniciativas** y **acciones** para luchar contra el cambio climático por parte de **sociedad civil**, **empresas**, **coaliciones empresariales**, **ciudades**, **organismos multilaterales**...

En este sentido, ha sido especialmente importante la **creación** del **germen del marco formal** de **colaboración** entre **gobiernos** y **agentes no gubernamentales**: el **Partenariado de Marrakech para la Acción Climática**, que permitirá alinear los compromisos y medidas que adoptamos las empresas con el proceso formal de negociaciones entre los gobiernos. Ello contribuirá, sin duda, a **sumar esfuerzos** y **fortalecer la acción global por el clima**.

Otro aspecto destacado de la Cumbre ha sido la presentación de **planes de descarbonización a largo plazo** por parte de países como **Estados Unidos**, **México**, **Canadá** y **Alemania**.

En general, se puede decir que la Cumbre ha servido para **reforzar el reconocimiento del papel del sector privado** para avanzar en el **cumplimiento de los objetivos medioambientales**. Tanto las declaraciones políticas al más alto nivel como las *Decisiones* adoptadas en esta Cumbre por los órganos de gobierno de la Convención Marco de las Naciones Unidas incluyen alusiones en este sentido.

Querría aquí hacer una pequeña introducción a **otro grave problema**, el de la **contaminación local**, que seguramente sea más conocido en esta Academia de Medicina, ya que sus **efectos directos sobre la salud** son más palpables que los indirectos que provoca el calentamiento global.

La **contaminación del aire** causa todos los años cerca de **siete millones de muertes prematuras** a nivel global. Según la Organización Mundial de la Salud, la **contaminación del aire** es la **causa de una de cada 10 muertes en el mundo**, siendo la cuarta causa de muerte por delante de otras como el abuso del alcohol y las drogas. Por dar una idea de lo que significa, la **contaminación causa 6 veces más muertes prematuras** que la **malaria** o **cuatro más** que el **SIDA**. En el caso de **Europa**, las muertes prematuras están próximas al **medio millón** y, en **España**, son superiores a las **treinta mil**.

Este problema también es estremecedor y, además, tiene en común con el cambio climático que el **principal origen** de la **polución** es también el **sector energético**. La mayor parte de los **contaminantes del aire**, como las **micro partículas** o los **óxidos de nitrógeno**, proceden del uso de **combustibles fósiles** para el **transporte**, para generar **electricidad** y para **calentar los hogares o cocinar**.

Y es por ello que la **energía limpia**, además de contribuir a solucionar el **calentamiento del planeta**, también ayuda a **limpiar el aire** que respiramos y a **mitigar este problema de salud**.

Uno de aspectos clave para **abordar la solución al problema** es **identificar adecuadamente su origen**, tanto a nivel geográfico como sectorial.

En la actualidad, el **grueso de las emisiones** de gases de efecto invernadero se produce en **China, Estados Unidos** y la **Unión Europea**

que representan el **20,1%**, **el 17,9%**, y **el 12,1%** de las emisiones totales respectivamente. Actuar en este bloque es importante pues representa **más de la mitad del total**.

Sin embargo, no hay que perder de vista otras áreas con gran importancia económica o con un elevado dinamismo demográfico y elevadas perspectivas de crecimiento económico. Algunos ejemplos son: **Rusia** (7,5% de las emisiones), **India** (4% de las emisiones), **Japón** (3,8% de las emisiones), **Brasil** (2,5% de las emisiones), **Canadá** (2% de las emisiones) o **México** (1,7% de las emisiones).

De acuerdo con los datos del quinto informe del Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático (IPCC), el **sector eléctrico** es el que supone un **mayor volumen de emisiones**, alcanzando el **25% del total**. La **industria** y el **transporte** representan el **18%** y el **14%** de las emisiones globales respectivamente. El apartado de otras industrias energéticas (fundamentalmente refino de petróleo) representa el 10% de las emisiones.

Es destacable que la **agricultura, ganadería, gestión forestal y usos del suelo** son también parte importante del problema al alcanzar casi un **cuarto de las emisiones**. El resto de sectores (residencial, residuos, etc.) suman aproximadamente el 9%.

Aunque en mi exposición me centraré en el **sector energético**, soy consciente de la necesidad de articular **soluciones globales** que permitan **abordar el problema de manera conjunta** incidiendo en todos los sectores; actuando, por ejemplo, en las prácticas existentes en la agricultura o ganadería que podrían adoptar **soluciones más respetuosas con el medioambiente**.

Con respecto al **sector energético**, la única forma de conciliar el compromiso de reducción de emisiones —sean de gases de efecto invernadero o de los elementos que provocan la contaminación local— con el **abastecimiento** de la demanda energética —que según la Agencia Internacional de la Energía aumentará un **30%** hasta **2040**— consiste en **modificar sustancialmente el mix energético**: es necesario aumentar **el porcentaje de utilización de la electricidad**, en especial en sectores como el **transporte** y la **calefacción**, y modificar las tecnologías utilizadas para producirla. O sea, hay que cambiar nuestros insostenibles modelos de consumo y producción energéticos.

Las previsiones de la Agencia Internacional de la Energía apuntan a un **crecimiento del 70% de la demanda de electricidad** en los próximos **25 años**, impulsada por factores como el **aumento de la población**

mundial, que se encamina a la cifra de 10.000 millones de habitantes a mediados de siglo; por el **acceso a la electricidad** a los más de 1.000 millones de habitantes que actualmente carecen de él; el **aumento de la urbanización**, que concentrará en las ciudades a 6.000 millones de personas; y el consiguiente **incremento del uso de la electricidad en procesos y productos**.

Para dar respuesta a este aumento de la demanda de forma **eficiente y sostenible ambientalmente**, la buena noticia es que disponemos de **tecnologías de generación renovable muy eficientes**, que además han experimentado una considerable **disminución** de sus **costes** en los últimos años, lo que está permitiendo su **implantación a gran escala**, hasta el punto de que, en **2015**, su **potencia instalada** ha **superado** por primera vez a la de las **centrales de carbón**.

Al mismo tiempo, y como beneficio colateral, la utilización de estas fuentes limpias permite **mejorar** de manera drástica la **calidad del aire** en las zonas en las que actualmente se produce con combustibles fósiles, **reduciendo** la **contaminación local** y **eliminando** los **impactos** en la **salud** anteriormente mencionados en dichas zonas.

Según la Agencia Internacional de la Energía, durante los **próximos cinco años** las **renovables** seguirán siendo la **fuerza de generación de electricidad de mayor crecimiento** y se calcula que serán **responsables del 60% del aumento** de la **capacidad mundial** de generación hasta **2040**. Sirva como ejemplo el dato de que cada hora se instalan hoy cuatro turbinas eólicas en algún lugar del mundo.

Esa disminución de los costes permite que hoy en día, a la hora de afrontar las inversiones, una **nueva planta hidroeléctrica, eólica o solar** sea **más competitiva** en muchos casos que una nueva central que utilice combustibles fósiles. Por supuesto en aquellas zonas en las que se disponga de recursos adecuados de viento, agua o sol.

Dentro de la energía **eólica**, la **marina** está teniendo un **desarrollo destacado** debido a que las **mejoras tecnológicas** han **reducido** de una forma muy importante sus **costes** en los últimos años.

La **mayor disponibilidad y estabilidad** del recurso eólico en el mar permite a estos parques funcionar como **energía de base**, muy necesaria para dotar de estabilidad al sistema eléctrico.

Pero, en general, las instalaciones de fuentes **renovables** son **menos previsibles** y de **menor tamaño** que las centrales térmicas tradicionales por lo que es necesario disponer de unas **mayores redes eléctricas** que puedan **evacuar esa producción** y con **nuevas capacidades técnicas**

que permitan gestionar esa generación distribuida. Son las denominadas «**redes inteligentes**», que adicionalmente permitan también dotar de más servicios a los ciudadanos.

Adicionalmente serán precisos **sistemas de almacenamiento** para **mitigar las oscilaciones** que las fuentes intermitentes producen y poder almacenar sus excedentes cuando sobra energía o generar sus faltantes cuando no hay recurso disponible. Al día de hoy, la tecnología de **almacenamiento** en **centrales hidroeléctricas reversibles con bombeo** es una **solución eficiente** para almacenar grandes volúmenes energéticos.

En el futuro, este almacenamiento podrá **complementarse** posiblemente con **baterías** de tamaño menor ubicadas en las **subestaciones transformadoras**, como ocurre hoy con la **energía reactiva** con **condensadores** o **reactancias**, asegurando así la estabilidad de la red ante las fluctuaciones de producción o demanda.

Todos estos cambios en los sistemas eléctricos van a requerir unas **inversiones de casi 20 billones de dólares** en los próximos **25 años**, según la Agencia Internacional de la Energía, en los que habrá que construir una **infraestructura eléctrica** de un tamaño similar a la construida en el último siglo. Las **redes** y las **renovables** abarcarán casi el **80%** de esta inversión.

Pero para conseguir el objetivo de **descarbonización** de la economía será además necesario abordar el **cambio** en el **modelo de consumo**, para lo cual es necesario que otros sectores como el **transporte**, la **edificación** o el **industrial contribuyan** de una manera decidida.

Es clave el fomento de la **eficiencia energética**, mediante la implantación de **tecnologías y prácticas** que consuman **menos energía** por unidad de producto producido o de servicio prestado. Se trata de fomentar procesos que **utilicen la electricidad** de forma más **eficiente** o simplemente **no desperdiciándola** en consumos innecesarios.

Además de políticas de eficiencia, es necesario el establecimiento de una **señal fuerte de precio** de las **emisiones de CO₂**, que debe ser una de las principales herramientas con las que cuenten los gobiernos para **incentivar su reducción**. Es la forma de hacer efectivo el principio de «**quien contamina, paga**».

Ya la Unión Europea dio un gran paso adelante en esta dirección con la creación del **Sistema de Comercio de Emisiones**, hace más de diez años, y en la actualidad la Comisión Europea está preparando un paquete de medidas para asegurar que la **señal de precio** establecida sea

suficientemente fuerte para que sirva de seña para migrar a tecnologías menos emisoras.

El ejemplo de que debemos ir en esa dirección lo encontramos en el **Reino Unido**, donde un **mecanismo** adecuado de **precio del CO₂** en la generación de electricidad ha hecho que, desde su introducción hace **tres años**, las **emisiones** de estos gases se hayan **reducido un 15%**.

Pero, con el fin de **evitar encarecer** los **costes energéticos**, habrá que **eliminar** los **subsidios** a los **combustibles fósiles** que, a nivel mundial, triplican las ayudas a las fuentes renovables. Y los **fondos** generados en los países por las subastas de CO₂ se podrían **aplicar** a **políticas sociales** y **medioambientales**, que hoy están incluidas en las tarifas eléctricas, e incluso **ayudar** a países con **menores recursos**, origen de las migraciones climáticas.

En definitiva, se trata de **movilizar** todas las **medidas regulatorias**, **instrumentos económicos** y **financieros** para asegurar que el compromiso global alcanzado en París se lleva adelante con éxito.

Quiero exponerles, a continuación, algunas reflexiones sobre cómo abordar de manera exitosa una transición energética que nos permita **alinear la creación de valor con la lucha contra el cambio climático**.

Las empresas de cualquier sector deberían apostar por **estrategias** que contengan los siguientes elementos:

a) Innovar y anticiparse a los retos. Para ello es clave no sólo reconocer el problema del aumento de la temperatura global, sino asumir que la lucha contra él es una oportunidad.

b) Plantear objetivos ambiciosos a futuro.

c) Realizar inversiones en línea con los escenarios más agresivos en materia de **acción climática**.

d) Apostar por una mayor concienciación del ciudadano a través de la realización de campañas internas y externas.

Las soluciones a las que he aludido anteriormente, aplicadas al sector energético, configurarían la llamada «**compañía energética del futuro**»: más **energías limpias**, más **capacidad de almacenamiento**, más **redes** y más **digitalización**.

Permítanme brevemente ahora hablar de **Iberdrola**.

Me siento muy orgulloso de presidir una gran compañía como Iberdrola, cuyo **modelo de negocio** está orientado a la **creación de valor sostenible** para todos sus **grupos de interés** (accionistas, suministradores, empleados, clientes y ciudadanos) en todos los **territorios** en los que desarrolla su actividad. Y así seguirá siendo en el **futuro**.

Hace ya casi **dos décadas**, tras la firma del Protocolo de Kioto, asumimos la dimensión del problema del cambio climático y decidimos apostar por las **tecnologías limpias**, siendo conscientes de que la utilización masiva de combustibles fósiles no era sostenible y que el cambio hacia la **descarbonización progresiva** de la economía era **imparable**.

Esta estrategia nos ha llevado a invertir **90.000 millones de euros** en los últimos **15 años** dentro y fuera de nuestro país, de los cuales hemos destinado el **90%** a nuevas **energías renovables** y a nuevas **inversiones en redes eléctricas**.

Convertimos los **retos medioambientales** en una auténtica **oportunidad** y las **inversiones en tecnologías limpias** en uno de los **pilares esenciales** de nuestro crecimiento. Al mismo tiempo, crecíamos internacionalmente en países como **Reino Unido, Estados Unidos o México**, además de tener **presencia en otros treinta**.

Hoy somos **líderes mundiales en renovables**, con una potencia de más de **26.000 MW** y nos hemos convertido en el **primer productor eólico del mundo**. Contamos también con una **capacidad de almacenamiento de 4.000 MW**, suficiente para suministrar energía a más de un millón de hogares y nuestras **redes** llevan la electricidad a más de **100 millones de personas en todo el mundo**.

Hemos **cerrado centrales** de fuel o carbón, muy emisoras de CO₂. Y hoy, **menos del 2%** de nuestra potencia proviene de esas tecnologías.

Gracias a esta **profunda transformación**, las **emisiones de Iberdrola en Europa** han descendido un **75%** y son **menos de un tercio** de la media de las compañías eléctricas europeas.

Pero queremos ir más lejos, y por eso nos hemos ido imponiendo **compromisos a futuro**, de manera voluntaria, que son ahora un ejemplo importante para la «**agenda global de acción climática**». Nos impusimos no sólo **ambiciosos objetivos** a largo plazo (en 2050 ser **neutros en CO₂**), sino también a **corto y medio plazo**. Así, hace unos años nos comprometimos a **reducir un 30% nuestras emisiones específicas** en **2020** respecto de nuestras emisiones de 2007 y, ya en **2016**, hemos **cumplido** dicho compromiso.

Somos **líderes** también en la **digitalización** de nuestras **redes** con **cientos de miles de km de líneas y millones de contadores inteligentes** que permiten gestionar la red de forma más eficiente y poder ofrecer otros productos y servicios, y tarifas a nuestros clientes para que puedan hacer un uso más eficiente de su consumo energético.

En el futuro inmediato, vamos a seguir **apostando** por ese **modelo de crecimiento sostenible**, al que vamos a destinar unas **inversiones** de más de **24.000 millones de euros hasta 2020** en **redes de transporte y distribución eléctrica, almacenamiento y energías renovables**, con un fuerte impulso a la **eólica marina**, para ser uno de los **líderes mundiales** como ya lo **somos** en la **terrestre**.

Por eso, nuestro modelo ha merecido el **reconocimiento** de organismos como **Naciones Unidas** o índices como el **Dow Jones de Sostenibilidad**.

Un modelo de **negocio** que, obviamente, no sólo se ciñe a las actuaciones que he descrito anteriormente —orientadas a la lucha contra el **calentamiento global**—, sino también a otros elementos como:

- **La retribución** a nuestros más de **600.000 accionistas**
- **El servicio** a nuestros más de **100 millones de clientes**
- **El mantenimiento y creación de empleo**
- **La formación de nuestros empleados y las becas** para los jóvenes
- **La conciliación** de vida laboral y familiar y la defensa de la igualdad de género
- **El cuidado de la salud de nuestra plantilla**

Y, por supuesto, la contribución a las arcas públicas de los países donde realizamos nuestra actividad con miles de millones de euros (más de 5.000 en 2015).

Señoras y señores académicos:

A lo largo de mi intervención les he expuesto cuáles son, a mi juicio, los **principales retos** derivados del **cambio climático**. Se trata de un fenómeno que nos **afecta a todos y todos**, desde nuestro ámbito de responsabilidad, tenemos que **contribuir a aportar soluciones para frenarlo**.

A pesar de representar solamente el **25% de las emisiones globales**, el **sector eléctrico** dispone de un **gran potencial** para **contribuir** a la

descarbonización gracias a las **renovables** y a las **redes más eficientes**, si bien otros sectores, como el **transporte** y la **edificación** deberán **contribuir** de manera relevante al cambio en el modelo de consumo energético, bien directamente o bien a través de su electrificación.

La magnitud de dicho problema requiere un **marco de cooperación** que va mucho más allá de las negociaciones entre gobiernos. Tal como tuvimos ocasión de defender en la iniciativa de concienciación de la cumbre de Marrakech, tenemos que actuar:

- 1.- **TODOS UNIDOS** (es decir, Organismos Nacionales y supranacionales, Administraciones centrales y locales, Empresas, ONGs, Universidades y ciudadanos);
- 2.- con **TODAS LAS PALANCAS** (tecnológicas, regulatorias, financieras y culturales);
- 3.- con **AMBICIÓN**;
- 4.- Y con **URGENCIA**.

Así lo está haciendo **Iberdrola**, demostrando que es **perfectamente compatible** lograr al mismo tiempo un **suministro de energía limpio, seguro y competitivo**; **cumplir** con sus **objetivos empresariales**; y **contribuir** a la **creación de empleo, riqueza y bienestar** en todos los **territorios** en los que desarrolla su actividad.

Quiero terminar mi intervención reiterándoles mi **profundo agradecimiento** por esta **distinción** que tanto me honra, por la **cordialidad** y la **cercanía** con las que he sido recibido hoy en esta casa y por haber tenido la oportunidad de dirigirme a todos ustedes.

Muchas gracias.

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA DEL CURSO ACADÉMICO

DÍA 13 DE DICIEMBRE DE 2016

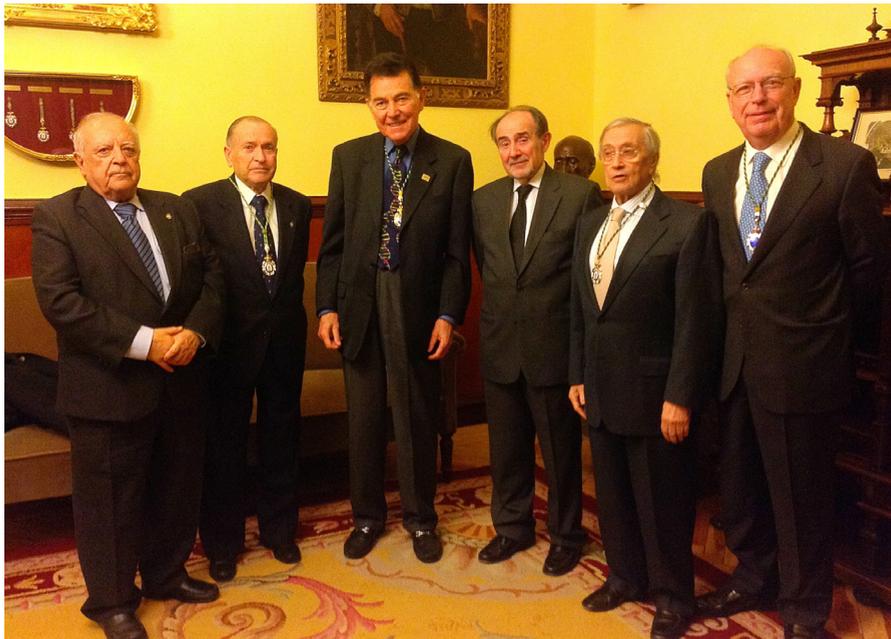
PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. JOAQUÍN POCH BROTO

En la que intervino sobre:

**EVOLUCIÓN DE LA HUMANIDAD: DE LA BIOLOGÍA
A LA ÉTICA**

El Prof. FRANCISCO J. AYALA

Entrega de Medalla de Honor de la Real Academia
Nacional de Medicina



De izquierda a derecha: Prof. Vicente Calatayud (Tesorero), Prof. Piédrola (Contador), Prof. Francisco J. Ayala, Prof. Joaquín Poch (Presidente), Prof. Luis Pablo Rodríguez (Secretario General) y Prof. E. Díaz-Rubio (Vicepresidente)

SUMARIO

Páginas

XIV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 24 DE MAYO DE 2016

«Hemoglobinuria paroxística nocturna e insuficiencia renal», por la Excm. Sra. D. ^a Ana María Villegas Martínez.....	461
Intervenciones:	
Del Prof. González Barón	469
«La voz y la ópera. Aspectos médico-artísticos», por el Dr. D. Pedro Clarós ..	471
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila.....	483
Del Prof. Prof. Calatayud	483

XV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 31 DE MAYO DE 2016

«Por qué nos cansamos. La explicación del cardiólogo», por el Excmo. Sr. D. José Ramón Berrazueta Fernández	487
«Asociaciones medicamentosas. La polipíldora cardiaca», por el Ilmo. Sr. D. Pedro Lorenzo Fernández.....	515
Intervenciones:	
Del Prof. López Timonedax.....	521

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 7 DE JUNIO DE 2016

«La biopsia líquida en cáncer: una nueva apuesta de progreso», por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio García.....	525
Intervenciones:	
Del Prof. Ramón y Cajal Agüeras	536
Del Prof. García Sagredo	537
Del Prof. Ribera Casado.....	538
Del Prof. Calatayud	539
Del Prof. González Barón	539
Del Prof. Escudero Fernández.....	540
Del Prof. García-Sancho Martín.....	540
«Protones en radioterapia del cáncer: evidencias y oportunidades», por el Ilmo. Sr. D. Felipe A. Calvo Manuel.....	545
Intervenciones:	
Del Prof. Carreras Delgado	577

APERTURA DEL CURSO DE LAS REALES ACADEMIAS DEL INSTITUTO DE ESPAÑA.

—DÍA 6 DE OCTUBRE DE 2016

Palabras del Sr. Presidente, por el Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto	581
Lectura de la memoria de actividades de las Reales Academias, por el Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez	585
«El tratamiento del cáncer: importancia de la investigación clínica», por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio García	593
Palabras del Sr. Ministro de Educación, Cultura y Deporte, por el Excmo. Sr. D. Iñigo Méndez de Vigo	601
Palabras de S.M. el rey don Felipe VI.....	605

XVII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 11 DE OCTUBRE DE 2016

«Heterogeneidad tumoral. Más allá de los genes», por el Excmo. Sr. D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras	607
Intervenciones:	
Del Prof. Carreras Delgado	620
Del Prof. Seoane Prado	621

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 18 DE OCTUBRE DE 2016

«El sistema inmunitario en el tratamiento de los tumores», por el Excmo. Sr. D. Emilio Gómez de la Concha	625
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	641
De la Prof. ^a Villegas Martínez.....	642
«¿Constituyen los músculos <i>tensor tympani</i> y <i>tensor veli palatini</i> un músculo digástrico? Análisis basado en la anatomía del desarrollo», por el Ilmo. Sr. D. José Francisco Rodríguez Vázquez.....	643
Intervenciones:	
Del Prof. Clavero Núñez.....	653
Del Prof. Lucas Tomás	653
Del Prof. Seoane Prado	654

MESA REDONDA «DON QUIJOTE: UN PACIENTE MENTAL GLORIOSO»

CELEBRADA CONJUNTAMENTE CON EL INSTITUTO CERVANTES

EN EL MARCO DE LA CELEBRACIÓN DEL BIENIO CERVANTES Y CON MOTIVO

DE LA PUBLICACIÓN DEL LIBRO «DON QUIJOTE, EL PODER DEL DELIRIO»

DEL PROF. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ.—DÍA 24 DE OCTUBRE DE 2016

«Don Quijote en el diván», por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso-Fernández	657
«Don Quijote en la Psicohistoria», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada	665
«Don Quijote en el consultorio», por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado.....	673

XIX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 8 DE NOVIEMBRE DE 2016

«Presentación del libro: <i>Universo y Dios</i> », por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada	685
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	691
Del Prof. Rubia Vila.....	692

SESIÓN CIENTÍFICA CONJUNTA DE LAS REALES ACADEMIAS «EL AGUA EN EL ÁMBITO DE LA SALUD Y LA CALIDAD DE VIDA».—DÍA 22 DE NOVIEMBRE DE 2016

«Nuevo tratamiento físico de agua basado en cavitación hidrodinámica», por el Excmo. Sr. D. César Dopazo	699
«Derecho a la vida, derecho al agua», por el Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza	711
«El agua: de “hulla blanca” a “oro azul” (siglo xx)», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada	723

XXI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE NOVIEMBRE DE 2016

«La discriminación por edad: una lacra muy oculta», por el Excmo. Sr. D. José Manuel Ribera Casado.....	747
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	774
De la Prof. ^a Castellano Arroyo.....	775
«Claude Bernard (1813-1878). Médico francés. Efemérides de su vida y obra experimental», por el Ilmo. Sr. D. José Manuel Pérez García.....	777
Intervenciones:	
Del Prof. Sanz Serrulla.....	787

SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR.

— DÍA 30 DE NOVIEMBRE DE 2016

Laudatio por el Excmo. Sr. D. Enrique Moreno González	791
«Hacia un modelo energético sostenible», discurso para la entrega de Medalla de Honor a D. José Ignacio Sánchez Galán.....	791

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA

DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 1 DE DICIEMBRE DE 2016

«Evolución de la humanidad: de la biología a la ética», en la que intervino El Prof. Francisco J. Ayala.....	815
--	-----

