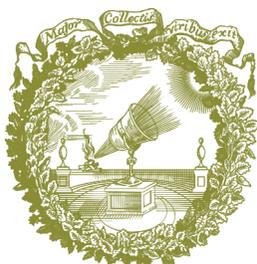


ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA



AÑO 2017 - TOMO CXXXIV
CUADERNO PRIMERO

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

AÑO 2017 - TOMO CXXXIV

CUADERNO PRIMERO

SOLEMNE SESIÓN

SESIONES CIENTÍFICAS

SESIÓN NECROLÓGICA



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

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

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

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2017

DÍA 17 DE ENERO DE 2017

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



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

- Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas, Secretario General de la RAN de Farmacia.
- Excmo. Sr. D. Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto, Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina.
- Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio García, Vicepresidente de la RANM.
- Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez, Académico Secretario General de la RANM.

MEMORIA DE SECRETARÍA 2016

Prof. LUIS PABLO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Académico Secretario General



Prof. Rodríguez Rodríguez

Tuvimos el privilegio de comenzar una nueva era, y hoy tenemos el de comenzar un nuevo año o curso académico, donde los profundos cambios han sido tan vertiginosos en el conocimiento y en el funcionamiento de la salud, el bienestar y la calidad de vida, que es insólito, llamativo y sorprendente, constatar cómo una Institución que se creó en 1734 (dentro de 16 años hace tres siglos) se mantenga tan pujante y sea marco de referencia y de actualidad.

Ello obedece, al menos, a dos factores principales. Uno: su dilatada y mantenida excelencia en independencia como institución, y otro: al trabajo que se desarrolla, no sólo por su gran cuantía, sino además el ser de máxima calidad y sobre aspectos específicos propios y diferenciados de otras organizaciones.

En efecto, la Academia vuelve a cumplir en plenitud sus cometidos, y como tal, aunque de forma muy sucinta, presento la Memoria de los he-

chos realizados durante el año 2016 tal como es preceptivo según los Estatutos de la Real Academia Nacional de Medicina (RANM), de España.

La actividad la plasmaremos agrupada en cuatro unidades académicas.

Una, la Biblioteca, el Archivo Histórico y las Publicaciones de la RANM.

La Biblioteca, con sus más de cien mil volúmenes, a la que este año se ha incorporado la Bibliotecaria titular del Ministerio Dña. Guiomar Arias con el trabajo constante de D. Ignacio Díaz-Delgado. Se ha visto enriquecida en su fondo, si bien por la precariedad económica, no se han podido obtener algunos ejemplares antiquísimos y especiales. Ha sido requerida por numerosos investigadores, con preferencia, a través de la obra digitalizada, hecho que con la ayuda del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte ha permitido, en este año, aumentar el volumen de digitalización de documentos históricos. En concepto de préstamo se han cedido fondos antiguos para exposiciones nacionales e internacionales.

Se han publicado los dos cuadernos del tomo CXXXII de los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina con un total de 667 páginas, que han sido escritas en su totalidad por los señores académicos. Se ha publicado el Anuario Académico 2016. Dos boletines semestrales de información y difusión de actividad académica, dirigidos por el académico Eduardo Díaz Rubio con el patrocinio de la Fundación AMA. Finalmente, el Banco de Imágenes de la Medicina Española, ha recibido más de 84.000 visitas, alcanzando la cifra de casi 6.000 imágenes digitalizadas.

Otra unidad académica se conforma con la terminología médica. De la obra que concluimos los señores académicos y publicamos en septiembre de 2011 como Diccionario de términos médicos (DTM), de su total producción se ha obtenido una distribución a finales del 2016 de un significativo número de ejemplares.

Hemos de resaltar que durante este año, se ha impulsado a un ritmo de crucero, lo que será la segunda obra capital: el Diccionario Panhispánico de Términos Médicos (DPTM).

Para ello se ha creado una nueva planta informática para este diccionario, que tendrá en su conclusión en una edición digital, en línea y gratuita de 80.000 términos. De ellos en este momento y en este año, se ha dado un importante impulso con el marchamo transcultural de las distintas áreas lingüísticas a través de los académicos hispanoamericanos y en colaboración con la Asociación Latinoamericana de Academias

Nacionales de Medicina (ALANAM). Para ello se ha incrementado el personal lexicográfico e informático. El magnífico equipo desde la tutela presidencial y codirigido por el fallecido académico D. Luis García Sancho y por el académico D. Antonio Campos Muñoz, trabaja con la Comisión correspondiente, tal como antes he señalado a velocidad de crucero con Carmen Remacha, Cristina González, Laura Gómez y Juan Gabriel Fernández. Se ha obtenido el apoyo inmaterial de los Ministerios de Educación, de Sanidad y del Instituto Cervantes. Y el patrocinio económico, mediante convenio con cinco Fundaciones: la Fundación AMA; la Fundación Ramón Areces, la Fundación MAPFRE, la Fundación Iberdrola y la propia Fundación RANM, que nos van a permitir llegar a su fin.

En noviembre de este año se celebró un acto institucional en torno al Diccionario Panhispánico que reunió a los representantes de las distintas Academias Nacionales de Medicina de los países iberoamericanos. En dicha reunión se anunció el importante respaldo institucional que el DPTM ha recibido al ser considerado un proyecto de interés prioritario según se establece en el punto C41 del Programa de Acción firmado en la Cumbre Iberoamericana de Jefes de Estado y de Gobierno celebrada en septiembre en Cartagena de Indias (Colombia).

Otra vertiente o unidad académica, la constituye el Museo de Medicina Infanta Margarita (MMIM) de la RANM, que me honro dirigir.

En este año 2016, con la mínima y escasa dotación, por las mismas consideraciones que la unidad de Biblioteca, se ha desarrollado una labor imparable, manteniéndose, por una parte la continuidad en la datación de los fondos del MMIM, según la norma oficial de la de los Museos Nacionales, y por otra, la creación, sin solución de continuidad, de exposiciones temporales, enmarcadas dentro del ámbito museístico del mismo.

La museografía y el desarrollo ha tenido lugar gracias a la dirección técnica del académico D. Javier Sanz Serulla y del equipo de catalogación formado por Dña. Celia Rodríguez y Dña. Ana Suela

Cada una de las exposiciones se ha potenciado con una sesión científica extraordinaria en su temática. Así en la exposición sobre *Historia del Parto*, cuyo comisario fue el académico José Antonio Clavero y que contó con el inestimable apoyo de ASISA. En la sesión científica intervinieron, además de él mismo los profesores Juan Luis Arsuaga y Manuel Escudero Fernández

La exposición «*La más bella sonrisa: historia del dentífrico*», cuyo comisario fue el académico Javier Sanz Serrulla y que sirvió de marco

para la celebración del Congreso Europeo de Historia de la Odontología organizado y patrocinado por la Sociedad Española de Historia de la Odontología.

La última exposición, la cual pueden ustedes visitar a la conclusión del acto, se ha desarrollado sobre una muestra representativa, de la magnífica colección, considerada como una de las más importantes de los museos del mundo, de microscopios ópticos, que ha cedido a esta Corporación la anatomopatóloga Dra. María Eugenia Bruni, la cual perteneció y efectuó su padre, el eminente presidente académico venezolano, historiador, escritor y excepcional anatomopatólogo, el Prof Blas Bruni Celli.

La exposición que ha sido comisariada por el que les habla y por el Prof. Javier Sanz se glosó en una sesión científica, igualmente por mí coordinada y en la que intervinieron la Dra. M^a Eugenia Bruni, el académico venezolano Prof. Muci Mendoza y el académico Francisco Nogales. Esta exposición y sesión cuenta una vez más con el patrocinio de ASISA.

Es importante señalar que coincidiendo con esta exposición se celebró en el mes de octubre la III edición de la Semana Cajal, coordinada por el académico D. Antonio Campos Muñoz. Durante dicha semana se desarrolló el acto conmemorativo de lectura continuada de la obra de D. Santiago Ramón y Cajal dedicada especialmente a alumnos de bachillerato y en la que además intervinieron los señores académicos, profesionales de esta institución y miembros de otras Academias, entidades y Sociedades.

También en esta III Semana se ha celebrado la I Conferencia Cajal que dictó el académico de honor de nuestra Corporación el Prof. Dr. Joaquín Fuster de Carulla con la conferencia «*Cajal en Barcelona; de la neurona a la red. De ayer a hoy*».

Además se celebró el Simposio Cajal 2016 bajo el título «*Neurogénesis postnatal en humanos*» coordinado por la académica correspondiente Profesora Dña. Carmen Cavada Martínez.

Toda la III Semana Cajal contó un año más con el patrocinio de la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno con quien se firmó un convenio de colaboración para futuras ediciones.

Quisiéramos resaltar que todas las exposiciones realizadas además del patrocinio de la Fundación RANM, han contado también con el apoyo económico de Asociación de Amigos del Museo de Medicina Infanta Margarita, sobre el cual no me extenderé, ya que hemos distribuido previamente la forma de asociarse al mismo y recibir información para acudir a todos los actos y exposiciones futuras.

El MMIM, no sólo ha publicado el catálogo expositivo de cada exposición, sino que además lo ha editado «on line», con tal repercusión que con él siguen figurando objetos, piezas o instrumental del museo, que han sido requeridos y difundidos a través de la plataforma Open Gallery de Google Arts.

También, mensualmente y en línea el MMIM ha publicado durante todo el año 2016 la Gaceta del mismo, donde se dan a conocer además de las exposiciones, las donaciones recibidas y datos de interés museísticos.

Ya decíamos el año pasado que la Academia desde su fundación, y por consiguiente, antes de la creación de las sociedades científicas especializadas, tenía y tiene como finalidad estatutaria difundir el conocimiento más actual e innovador.

Esta actividad, que la agrupamos en otra unidad académica, se ha desarrollado durante todo el curso académico. Ha acontecido desde la apertura el 12 de enero del 2016, con el discurso inaugural del académico, y anterior Secretario General, el Prof. D. Miguel Lucas Tomás, sobre «Orofaringe: sexo, papiloma, virus, cáncer «en un acto similar del que hoy celebramos, y en el que recibió el título de académico correspondiente, al haber alcanzado el Premio de la Academia, el Doctor D. Tomás Ortiz Alonso.

Esta actividad científica concluyó con la sesión de clausura celebrada el mes de diciembre pasado, con la intervención sobre «Evolución de la humanidad, de la biología a la ética», dictada por el Prof. D. Francisco J. Ayala, a quien en el mismo acto se le hizo entrega de la Medalla de Honor de la RANM, previa laudatio realizada por el Académico y Secretario General del Instituto de España D. Pedro García Barreno.

Durante este periodo anual del 2016 se han desarrollado 40 Conferencias en sesiones científicas ordinarias, que han tenido lugar desde las siete de la tarde, todos los martes lectivos.

En las conferencias celebradas se puede observar la peculiaridad temática de las mismas, en campos de diversa competencia, de tendencia integradora en el conocimiento, del humanismo y en lo social y la cultura, en ámbito de la salud, el bienestar y la calidad, en propia diferenciación, salvo innovación, repercusión o actualización, de temas menos especializados, que son más propios de otras entidades.

Estas sesiones aparentemente son las más conocidas por la comunidad científica ya que son sesiones públicas, de aforo libre en este salón de actos, y además por ser retransmitidas en directo por la web TV de la RANM (RANMTV), y donde además son seguidas, las intervenciones y

discusiones académicas posteriores a las ponencias efectuadas, así como el cierre por la presidencia de la Academia.

CONFERENCIAS 2016

- «Síndrome compartimental abdominal. Aspectos quirúrgicos», por el Prof. Luis GARCÍA-SANCHO MARTÍN.
- «Supervivencia real superior a cinco años en el adenocarcinoma de páncreas resecao: puede ser definida a partir del estudio de los factores histopatológicos clásicamente definidos como del mal pronóstico?» por el Dr. Hipólito DURÁN GIMÉNEZ-RICO.
- «El peso de la luz», por el Prof. Alberto GALINDO TIXAIRE.
- «La crisis y la educación en valores», por el Prof. Juan DEL REY CALERO.
- «Condicionantes del modelo sanitario. Modelos eficientes», por el Prof. Miguel Ángel ASENJO SEBASTIÁN.
- «El calentamiento global: consideraciones tras la Conferencia de París, diciembre 2015», por el Prof. Francisco GONZÁLEZ DE POSADA.
- «Acciones de la insulina sobre el cerebro sano o enfermo», por el Prof. Enrique BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ.
- «Marañón: médico humanista», por el Prof. José Antonio CLAVERO NÚÑEZ.
- «Análisis genómico y hallazgos incidentales, un problema o un beneficio», por el Prof. José Miguel GARCÍA SAGREDO.
- «La sulfamida madre y su familia», por el Prof. Pedro SÁNCHEZ GARCÍA.
- «Panendoscopia total con cápsula ¿Mito o realidad?», por el Prof. Juan Manuel HERRERÍA GUTIÉRREZ.
- «El 'reto' de Cajal ocho décadas después...», por el Prof. Fernando REINOSO SUÁREZ.
- «Neurociencia y educación», por el Prof. Francisco MORA TERUEL
- «La madurez del menor para la validez del consentimiento en asistencia sanitaria. Aspectos legales y éticos», por la Prof.^a María CASTELLANO ARROYO.
- «Actualización en los procedimientos de reconstrucción de accidentes de tráfico», por el Dr. Javier Ladrón DE GUEVARA Y GUERRERO.
- «Reflexiones sobre la obesidad infanto-juvenil», por el Prof. Enrique CASADO DE FRÍAS.
- «La dieta mediterránea y el síndrome de fragilidad en adultos mayores», por el Dr. Fernando RODRÍGUEZ ARTALEJO.

- «Elaboración de tejidos artificiales bioactivos de naturaleza magnética. Un nuevo reto de la ingeniería tisular», por el Prof. Antonio CAMPOS MUÑOZ.
- «Utilidad de la ingeniería tisular para la reparación de la fisura palatina», por el Dr. Miguel ALAMINOS MINGORANCE.
- «Constructivismo», por el Prof. Francisco J. RUBIA VILA.
- «Imagen molecular en modelos experimentales de demencia», por el Prof. Miguel Ángel POZO GARCÍA.
- «Un mundo único. Una única salud. Una sola sanidad», por el Prof. Guillermo SUÁREZ FERNÁNDEZ.
- «Logros y retos en el control de la hipertensión arterial», por el Dr. José Ramón BANEGAS BANEGAS.
- «Cirugía renal «ex vivo» por indicaciones vasculares», por el Prof. José María GIL-VERNET VILA.
- «Biopsia con fusión y tratamiento focal del cáncer de próstata», por el Dr. Juan E. RUIZ DE BURGOS.
- «Hemoglobinuria paroxística nocturna e insuficiencia renal. Asociación o manifestación de una misma enfermedad», por la Prof.^a Ana VILLEGAS MARTÍNEZ.
- «La voz y la ópera. Aspectos médico-artísticos», por el Dr. Pedro CLARÓS.
- «Por qué nos cansamos. La explicación del cardiólogo», por el Prof. José Ramón DE BERRAZUETA FERNÁNDEZ.
- «Asociaciones medicamentosas. La polipíldora cardiaca», por el Prof. Pedro LORENZO FERNÁNDEZ.
- «La biopsia líquida en cáncer: una nueva apuesta de progreso», por el Prof. Eduardo DÍAZ-RUBIO GARCÍA.
- «Protones en radioterapia del cáncer: evidencias y oportunidades», por el Prof. Felipe A. CALVO MANUEL.
- «Heterogeneidad tumoral. Más allá de los genes», por el Prof. Santiago RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS.
- «Enfermedad renal crónica: una epidemia global», por el Dr. Alberto ORTIZ ARDÚAN.
- «El sistema inmunitario en el tratamiento de los tumores», por el Prof. Emilio GÓMEZ DE LA CONCHA.
- «¿Constituyen los músculos tensor tympani y tensor veli palatini un músculo digástrico? Análisis basado en la anatomía del desarrollo», por el Prof. José Francisco RODRÍGUEZ VÁZQUEZ.
- Presentación del libro: «Universo y Dios», por el Prof. Francisco GONZÁLEZ DE POSADA.

«Diabetes Mellitus tipo 2. De la predisposición genético-ambiental a la Medicina Personalizada», por el Prof. Manuel SERRANO RÍOS
«La discriminación por edad: la lacra oculta», por el Prof. José Manuel RIBERA CASADO.

«Claude Bernard (1813-1878). Médico francés. Efemérides de su vida y obra experimental», por el Prof. José Manuel PÉREZ GARCÍA.

Durante este año, igualmente se han celebrado, generalmente los jueves, aunque también los lunes y los miércoles, además de las ya mencionadas; otras 22 sesiones científicas extraordinarias:

—«Nuevos anticoagulantes de acción directa: manejo y controversias en la práctica clínica». Coordinada por la Académica Prof. Dña. Ana María Villegas Martínez, patrocinada por Bristol Myers Squiib y Pfizer.

—«La medicina humanitaria ante la aparición de nuevas patologías emergentes», con la coordinación de la Prof. Dña. María del Carmen Maroto y los Prof. Federico Mayor y Ángel Gil de Miguel, en colaboración con la Fundación Ramón Areces.

—«Modelos animales en experimentación biomédica», coordinado por el Prof. D. Jesús A. Fernández-Tresguerres, patrocinada por Taconic

—«El implante percutáneo de prótesis valvulares cardíacas. Una realidad presente», coordinado por el Prof. D. José Ramón de Berraqueta, con la colaboración de Edwards Life Sciences

—Acto conmemorativo Semana europea de la vacunación, coordinado por el Prof. Ángel Gil de Miguel y la colaboración de Pfizer y la Universidad Rey Juan Carlos

—«La epigenética en la salud humana y la enfermedad», coordinado por el Prof. D. José Miguel García Sagredo y patrocinada por la Fundación Ramón Areces.

—«Reducción de la morbimortalidad perioperatoria en cirugía no cardíacas», coordinada por el Prof. D. Francisco López Timoneda, con el patrocinio de Edwards Lifes Ciencias

- «Día Mundial de la Visión», coordinada por el Académico Prof. D. Julián García Sánchez, con el copatrocinio de distintos laboratorios del sector.
- Sesión conmemorativa del Día Mundial del Cáncer de Mama: «Nuevas estrategias tecnológicas en el cáncer de mama», en colaboración con la Fundación Tejerina con cuya institución se firmó previamente un convenio de colaboración para dar continuidad a estos proyectos conjuntos.
- «El uso de epónimos en medicina» con motivo de la presentación del libro «Epónimos en cardiología» del Prof. D. Manuel Díaz-Rubio, con la colaboración del Grupo CTO y la Sociedad Española de Cardiología
- «Trasplante de pulmón», coordinado por el Prof. D. Gabriel Téllez de Peralta, con el patrocinio de Maquet
- «Una visión desde el ámbito clínico para el paciente con obesidad», coordinado por el Prof. D. Manuel Díaz-Rubio, con la colaboración de Coca Cola Iberia, Quirón Salud y EFE Salud
- «Sanidad pública, sanidad privada: una simbiosis necesaria», coordinada por el Prof. D. Carlos Seoane Prado, y en colaboración con la Fundación IDIS
- «Ciencias ómicas y biotecnología alimentaria: ¿hasta dónde podemos llegar?, coordinado por el Prof. D. Manuel Díaz-Rubio García, con la colaboración de Coca Cola Iberia, Quirón Salud y EFE Salud
- «Colesterol y riesgos cardiovascular. Nuevas evidencias», coordinado por el Prof. D. José Ramón de Berrazueta, y en colaboración con la Sociedad Castellana de Cardiología
- La Sesión académica conmemorativa del II Centenario del fallecimiento del Dr. D. Antonio Gimbernat y Arbós, con la participación de los académicos D. Juan Jiménez Collado, D. Enrique Moreno González, D. José María Gil-Vernet y D. Javier Sanz Serrulla.

- La III Jornada Científica sobre Imagen médica: dedicada a la detección y tratamiento del cáncer de pulmón», coordinado por el Prof. D. Luis Martí Bonmatí, y Carreras Delgado y con el patrocinio de PHILIPS
- «Cirugía plástica y tratamiento del cáncer de mama», en colaboración con la Sociedad española de cirugía plástica y reparadora (SECPRE)
- El VII Seminario sobre Cáncer, titulado en esta ocasión «*Retos actuales de la oncología médica en España*» en colaboración con la Fundación ECO
- Conjuntamente con el Instituto Cervantes se celebró la Mesa Redonda «*Don Quijote: un paciente mental glorioso*», 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. D. Francisco Alonso Fernández.
- Realizó la apertura el Presidente del Instituto Cervantes D. Victor García de la Concha y en dicha mesa participaron el Prof. D. Joaquín Poch, el Prof. D. Francisco González de Posada, el Prof. D. Vicente Calatayud y el Prof. D. Francisco Alonso Fernández.
- «Nuevas estrategias en alimentación y nutrición humana», coordinado por el Académico Prof. D. Manuel Serrano Ríos, con dos sesiones, celebradas en junio y en octubre, y en colaboración con el Instituto Danone.
- La XIII edición del Curso para Postgraduados «Fundamentos Moleculares de la Medicina», dirigido por el Prof. D. Enrique Blázquez Fernández, que desde su primera edición colabora la Fundación Lilly.
- La idea que tuvimos de aunar conjuntamente sesiones de Reales Academias con mi amigo y compañero el Secretario General de Farmacia el Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas, cristalizaron la primera reunión en la Academia de Medicina, con la de Farmacia y la de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, la 2ª se celebró en la Acade-

mia de Farmacia, la 3ª en la de Ciencias y este año 2016 ha tenido lugar, en la sede de esta Corporación, la cuarta Sesión Científica conjunta de Academias de Medicina, Farmacia y Ciencias, a la que se ha incorporado la de Ingeniería, bajo el título «El agua en el ámbito de la salud y la calidad de vida», que coordinó el académico D. Manuel Serrano Ríos, y en la que intervinieron los académicos D. Gonzalo Piédrola Angulo, D. Ángel Alario Franco, D. César Dopazo García, D. Francisco González de Posada y D. Federico Mayor Zaragoza. Fue patrocinada por la Fundación AQUAE dando la bienvenida su Presidente, D. Ángel Simón Grimaldos.

Al no poderse realizar la Reunión de la ALANAM, en Venezuela, tal como periódicamente era reglamentario, los representantes de la misma acogieron su celebración en Madrid el pasado mes de noviembre en la sede de la RANM. Dicha reunión contó con la colaboración de COCA COLA IBERIA, la Fundación QUIRON Y EFE SALUD.

En ella se celebraron sesiones científicas, una sobre problemática de la Adolescencia, y otra, sobre Enfermedades tropicales. En dicha reunión se acordó conmemorar el 25º aniversario de la ALANAM el año 2017 en Bogotá (Colombia) y la Reunión ordinaria bianual en el 2018 en Buenos Aires (Argentina).

El académico Prof. D. Jesús A. Fernández-Tresguerres ha llevado el sentir y la representación de nuestra Corporación, y además como «past-president» de la Federación Europea de Academias de Medicina (FEAM)

Hemos de ser elocuentes, aunque a todos les saturen sus conocidos méritos, y señalaremos altas distinciones y galardones que alguno de los señores académicos han recibido durante este año.

Destaquemos el premio de antigüedad académica de esta corporación al Prof. D. Juan del Rey Calero.

Al presidente de la RANM Prof. D. Joaquín Poch Broto, la máxima condecoración de la ALANAM, y al Secretario General que les habla el Diploma por su actividad como Secretario alternativo.

Al Prof. Antonio Campos, las distinciones de Doctor Honoris causa por las Universidades de Aveiro (Portugal) y Autónoma de Santo Domingo.

El nombramiento de Académico Honor de la Real Academia Europea de Doctores del Prof. José María Gil-Vernet.

Igualmente el Prof. Joaquín Poch, presidente de nuestra Academia, ha sido nombrado Académico de Honor de la Real Academia de Medicina del País Vasco.

El Prof. Miguel Lucas Tomás Académico Honorario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia.

A su vez, la RANM ha recibido la distinción de la Sanidad Militar por medio de la Brigada General de Sanidad.

Ya hemos escrito en otras memorias que la academia es la corporeidad de sus académicos. Fallece alguno de sus miembros y desestructura la Corporación. Así ha sucedido con el fallecimiento de D. José María Segovia de Arana, impulsor de la formación MIR, del Consejo de Especialidades Médicas y transformador de la medicina familiar y comunitaria, que ostentaba en la materia de Medicina Social, el sillón en esta Academia, además de ser académico de Ciencias Morales y Políticas. En ésta su sesión necrológica, fue impartida entre otros por el académico D. Diego García Guillén y le tributó su recuerdo en sesión necrológica el académico D. Fernando Reinoso, en esta academia de Medicina.

Muy recientemente, y consciente de su proceso, vitalmente aún, se despidió de nosotros el Excmo. Sr. D. Luis García Sancho-Martin, desde ese mismo estrado, y desde el cual permanece su trascendente humanidad. Ha llevado la difícil tarea de sustituir en el cargo de Bibliotecario a D. Luis Sánchez Grangel, y con verdadero esmero, talento y pulcritud ha ordenado y desarrollado esta función. Además actuó como codirector del DPTM con ejemplar dedicación, difusión y coordinación eficiente y sistematización con el equipo de la unidad terminológica.

Ha desempeñado una labor permanente en las Comisiones de Biblioteca y de Diccionario y en la Junta Directiva. Otra vez, volverá a ser sumamente difícil la sustitución.

Por su antigüedad (1962 y 1965) académica queremos resaltar también el fallecimiento de los académicos correspondientes D. Manuel Juncedo Avelló y D. Antonio Salces Blesa, éste en su trayectoria en la antigua Fundación Benavides. De igual forma entre otros, al ser académico correspondiente y haber participado activamente en la Academia y en la reunión de presidentes, a D. Manuel Bueno, académico presidente de la Academia de Zaragoza.

No podemos dejar de señalar el reciente fallecimiento del Académico de Historia, de Ciencias Morales y Políticas; y de Bellas Artes; y Medalla de Honor de esta RANM D. José Ángel Sánchez Asiaín, al que todos admirábamos, así como recordamos su buen hacer en esta Corporación.

Por ellos y los demás académicos fallecidos, pedimos ante su bondad y valor por los méritos establecidos, y por ser luz de faro terrenal, el descanso eterno.

Más la Corporación continúa y en este año ha tomado posesión del sillón vacante, entre los 50 únicos académicos de número que componen la RANM. D. Luis Martí Bonmartí, el 2 de febrero de 2016, con el discurso «Biomarcadores de imagen y medicina personalizada. Aportación de la radiología del desarrollo de la medicina a través de los biomarcadores de imagen», ocupando el sillón en la materia de Radiología (Radiodiagnóstico). A su disertación, por esta Institución, contestó el académico D. José Luis Carreras Delgado.

El 25 de octubre de 2016 el Excmo. Sr. D. Javier Sanz Serrulla tomó posesión del sillón vacante número 24 con el discurso titulado «Elogio de la vieja cirugía», ocupando la materia de Historia de la Medicina, a su disertación fue contestado por esta Corporación por el Académico D. Diego Gracia Guillén.

A Ambos académicos les deseamos larga vida y fructíferos éxitos en esta Corporación.

Fue nombrado académico electo en la especialidad de neurología el Excmo. Sr. D. José A. Obeso Inchausti, que tiene previsto su ingreso el próximo 14 de marzo del presente año.

Ha sido entregado Título y Medalla el pasado 21 de enero al Académico Correspondiente Honorario Prof. José María Fernández-Rañada, en cuya toma de posesión la laudatio estuvo a cargo del Prof. D. Manuel Serrano Ríos.

Igualmente se entregó Títulos y Medallas de Académicos Correspondientes Extranjeros a los Profesores Dr. Herbert Stefan Sten Díaz (República Dominicana) el pasado 26 de mayo. En su toma de posesión efectuó la laudatio el Prof. D. Julián García Sánchez e igualmente al Dr. Luther W. Brady (EE UU) el pasado 21 de junio, esta vez realizada por el Prof. D. José Luis Carreras Delgado.

Se han proclamado Académicos Correspondientes Honorarios el Prof. D. Remigio Vela Navarrete, cuyo título y medalla recibirá este próximo 19 de enero y el Prof. D. Antonio García García quien aceptará Título y medalla el día 25 de enero. Finalmente ha sido elegida Académica Correspondiente Extranjera la Dra. Dña. Rosalinda Guevara Guzmán, de México.

Por otra parte y por sus reconocidos valores obtuvo la Medalla de Honor de esta Corporación D. Ignacio Sánchez Galán, Presidente de Iberdrola, imponiéndole la medalla en el acto celebrado el 30 de noviembre de 2016 donde pronunció la conferencia «Hacia un modelo energético sostenible», y habiendo impartido su laudatio el Prof. D. Enrique Moreno González.

La Corporación ha sido requerida para albergar un importante número de actos, concretamente 32, han sido los eventos de otros organismos públicos o privados, los cuales se han desarrollado en nuestra Sede, lo que muestra el prestigio, la colaboración y la atención con que nuestra Institución sirve a la Sociedad, y siendo una Academia abierta a la misma, y no sólo por todos los actos científicos que en esta memoria se han detallado, sino incluso por la diez visitas guiadas y programadas a la misma conducidas por el académico correspondiente Pérez García.

La Junta Directiva al concluir su mandato de cuatro años, acordó mediante elección secreta renovar por otro y último mandato, tal como recogen los Estatutos al Presidente de la Corporación D. Joaquín Poch, al Secretario General D. Luis Pablo Rodríguez, al Tesorero D. Vicente Calatayud, al Contador D. Gonzalo Piedrola, y al Secretario de Actas D. Carlos Seoane Prados. Está vacante el cargo de Bibliotecario cuya elección tendrá lugar en este primer trimestre.

Fue nombrado Vicepresidente el Prof. Eduardo Díaz-Rubio. Se rindió un sentido homenaje al concluir su mandato al Vicepresidente D. Manuel Escudero Fernández.

La Academia para su gobierno, ha celebrado once sesiones por las cuatro secciones de la Academia, además se han producido siete sesiones de Junta Directiva y seis de Junta de Gobierno. Con carácter nacional emite Informes jurídicos solicitados desde los Juzgados y Tribunales.

La vida de la Academia se produce por el magnífico engranaje que conforma su gerencia, administración y personal de servicios. Y ahora y sin repetir los ya citados, de Biblioteca, DPTM y MUSEO, señalemos a Francisco José Fernández y Rosa Devesa en la Gerencia; a Nuria Iglesias en la Secretaría; a Almudena Ramírez en la Fundación y en Conserjería a Pedro García Rocha, Mario Mínguez y Raúl Sandoval; sin todos ellos, sin su dedicación, sin su entrega, sin su sacrificio, hubiera sido imposible que esta copiosa vida académica se desarrollara por lo que en nombre de todos los académicos y naturalmente en el mío propio, les damos las gracias.

Otro hecho similar, esta vez bajo el prisma económico, además del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, que ha aportado al presupuesto un 35%, debemos agradecer la colaboración de las Entidades Públicas y Privadas que nos patrocinan sin cuyo apoyo no hubiera sido posible realizar los hechos señalados en esta Memoria.

Para concluir, mencionaremos el acto de máxima brillantez acontecido durante este curso en la sede de la RANM. Este tuvo lugar el 6 de

octubre pasado en el que se celebró la inauguración del curso académico 2016-2017, por su majestad el Rey Felipe VI, de las Reales Academias del Instituto de España: Real Academia Española; Real Academia de Historia; Real Academia de Bellas Artes de San Fernando; Real Academia Nacional de Medicina; Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Real Academia Nacional de Farmacia, Real Academia de Ciencias Morales y Políticas; Real Academia de Jurisprudencia y Legislación; y Real Academia de Ingeniería.

Se inició la sesión con el discurso de bienvenida de D. Joaquín Poch, Presidente de la Academia, y a su vez Presidente del Instituto de España, cuya ejecución y cargo ha desempeñado durante este año. A continuación desarrollé como Secretario General la memoria de las actividades de las Academias del Instituto y su contenido económico.

La lección inaugural del curso fue desempeñada por el Académico D. Eduardo Díaz Rubio que impartió el tema «El tratamiento del cáncer: importancia de la investigación clínica» Posteriormente intervino el Ministro de Educación, Cultura y Deporte D. Iñigo Méndez de Vigo. Con acertadas palabras de agradecimiento y de apoyo declaró abierto el curso su majestad el Rey de España.

El acto se acompañó de recepción por su majestad del Rey Felipe VI a la Junta Directiva, a todos los señores académicos del Instituto de España y a los asistentes a la reunión. Dedicó y firmó su majestad en el libro de honor de la Academia y visitó detalladamente la exposición de la colección de microscopios ópticos. Finalizó el acto tras compartir en el Patio de Honor, con todos los presentes. Todo ello, sin duda, nos servirá de motivación para el desarrollo de la actividad que hoy de nuevo comenzamos.

De todo lo expuesto, Sr. Presidente, como Secretario General doy fe. Muchas gracias.

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
Académico Secretario General.

ENTREGA DE PREMIOS

ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS
CURSO ACADÉMICO 2016

Premio de la Academia

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

«DIABETES MELLITUS Y OSTEOPOROSIS POSTRASPLANTE HEPÁTICO: MECANISMOS IMPLICADOS EN SU DESARROLLO» presentado por **D. Federico Gilberto Hawkins Carranza.**

Premio de investigación libre «Conde de Cartagena»

«OBESIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR: ¿LAS VARIACIONES GENÉTICAS DE LA VISFATINA PUEDEN MODIFICAR LA OBESIDAD ASOCIADA A RIESGO CARDIOVASCULAR? RESULTADOS EN LA POBLACIÓN DE SEGOVIA, ESPAÑA» presentado por **D.ª María Teresa Martínez Larrad.**

Premio de investigación «Fundación Benavides»

«NUEVOS AGENTES REGENERADORES DE LA SUPERFICIE OCULAR: SERIE DE CASOS DE QUERATITIS NEUROTRÓFICAS» presentado por **D.ª Ana María Muñoz Hernández y colaboradores.**

Premio Doctor Laguna Serrano

«ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL Y VERSIÓN ESPAÑOLA DEL TEST OF INFANT MOTOR PERFORMANCE (TIMP)» presentado por **D.ª Mirley Echevarría Ulloa.**

Premio Nacional Real Academia Nacional de Medicina «Fundación San Nicolás» de licenciado en medicina 2016

D. Alejandro Morales Ortega, de la Universidad Autónoma de Madrid

Premio Nacional Real Academia Nacional De Medicina «Fundación San Nicolás» de Doctorado en Ciencias Clínicas Médicas 2016

EX-AEQUO a las tesis doctorales:

«ESTUDIO MASIVO DE LOS POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO ÚNICO RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO Y LA TOXICIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON EN ESTADIOS II-III TRATADOS DE FORMA ADYUVANTE CON ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA BASADOS EN OXALIPLATINO Y FLUOROPYRIMIDINAS» presentado por **D.^a Ana Belén Custodio Carretero**, de la Universidad Autónoma de Madrid.

«DEMENCIA: ESTADOS PRECLÍNICOS Y MORTALIDAD EN COHORTES SUECAS» Presentado por **D.^a Sara García Ptacek**, de la Universidad Complutense de Madrid.

Premio Nacional Real Academia Nacional de Medicina «Fundación San Nicolás» de Doctorado en Ciencias Clínicas Quirúrgicas 2016

«EFECTO DE LA PRESERVACIÓN EN FRÍO SOBRE EL RECHAZO CRÓNICO EN EL MODELO DE TRASPLANTE DE EXTREMIDAD POSTERIOR EN RATAS» Presentado por **D. Jorge Bonastre Juliá**, de la Universidad Autónoma de Madrid.

DISCURSO INAUGURAL

«TOMOGRAFÍA DE POSITRONES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. DEL HIPOMETABOLISMO A LA AMILOIDOSIS Y DE LA AMILOIDOSIS AL HIPOMETABOLISMO»

Prof. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO



Resumen del discurso del Prof. José Luis Carreras Delgado en la inauguración del curso 2017.

RESUMEN¹

Las enfermedades neurodegenerativas generan incapacidad. La demencia es casi siempre de origen neurodegenerativo y afecta a más de 35 millones de personas en el mundo. La neurodegeneración se produce al depositarse proteínas anómalas que originan disfunción y muerte neuronal. La enfermedad de Alzheimer es la demencia más

frecuente y en ella se producen depósitos de proteína tau y de proteína beta-amiloide.

El diagnóstico clínico es siempre de presunción y se expresa en términos de probabilidad. Las técnicas de neuroimagen, en especial las de imagen molecular, pueden ayudar a un diagnóstico más precoz y específico, modificando la probabilidad pretest, y por tanto a un pronóstico más correcto y a un tratamiento personalizado.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es la técnica *princeps* de imagen molecular. La PET con el radiotrazador FDG, análogo

¹ Esto es un resumen del discurso completo leído el 17 de enero de 2017 en el acto de inauguración del Curso Académico 2017.

de la glucosa, se viene utilizando desde hace 30 años en el estudio de las demencias y de la Enfermedad de Alzheimer. Más recientemente se han introducido otros radiotrazadores de PET dirigidos a detectar los depósitos de proteínas beta-amiloide y tau, que preceden a los trastornos del metabolismo de la glucosa.

Se discuten las indicaciones y los criterios de uso apropiado de estas nuevas técnicas de neuroimagen molecular.

**HOMENAJE POR ANTIGÜEDAD ACADÉMICA
AL PROF. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ**



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

**ENTREGA DE PLACA DE AGRADECIMIENTO
A LA DRA. MARÍA EUGENIA BRUNI DE TORTOLEDO**



En Sesión celebrada de Junta de Gobierno el día 13 de diciembre de 2016, y a propuesta de la Junta Directiva se acordó por unanimidad otorgar una placa de agradecimiento a la Dra. María Eugenia Bruni de Tortoledo, como reconocimiento por su colaboración inestimable por la donación de microscopios al Museo de Medicina Infanta Margarita de esta Real Academia Nacional de Medicina.

ENTREGA DE PLACA DE AGRADECIMIENTO A COCA COLA IBERIA



En Sesión celebrada de Junta de Gobierno el día 13 de diciembre de 2016, y a propuesta de la Junta Directiva se acordó por unanimidad otorgar una placa de agradecimiento por la colaboración mantenida por COCA COLA IBERIA con esta Real Academia Nacional de Medicina. Recoge la placa el Dr. Rafael Urrialde De Andrés, Director de Salud y Nutrición de Coca Cola Iberia, que le fué entregada por el Excmo. Sr. Presidente, Prof. Joaquín Poch Broto.

ENTREGA DE PLACA DE AGRADECIMIENTO A ASISA



En Sesión celebrada de Junta de Gobierno el día 13 de diciembre de 2016, y a propuesta de la Junta Directiva se acordó por unanimidad otorgar una placa de agradecimiento por la colaboración mantenida por ASISA con esta Real Academia Nacional de Medicina. Recoge la placa el Dr. Manuel Soria Fernández de Córdoba, Director Médico de ASISA, que le fué entregada por el Excmo. Sr. Presidente, Prof. Joaquín Poch Broto.

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

DÍA 19 DE ENERO DE 2017

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

Discurso del Ilmo. Sr. D. REMIGIO VELA NAVARRETE

Académico Correspondiente Honorario

**INVESTIGACIÓN EN UROLOGÍA, ESPECIALIDAD
MÉDICO-QUIRÚRGICA CENTENARIA:
PASADO Y PRESENTE**

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

Académico de Número

LAUDATIO DEL ILMO. SR. D. REMIGIO VELA NAVARRETE

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL SERRANO RÍOS

Académico de Número

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Prof. Poch Broto, Excmos/as Señores y Señoras Académicos, Señores y Señoras:

Permítanme al comenzar este ejercicio de laudatio con motivo de la recepción en esta real institución del Prof. Remigio Vela Navarrete como Académico Correspondiente Honorario que, en mi nombre y el de los otros dos ponentes académicos de número, Excmo. Sr. D. José María Gil-Vernet Vila y Excmo. Sr. D. Gabriel Téllez de Peralta, agradezcamos muy sinceramente nos concedan esta especial oportunidad de presentar públicamente los sobresalientes méritos humanos y profesionales del Prof. Vela Navarrete, figura singular en el campo de la Urología. Para este propósito se me ha designado con el fin de describir con la mayor precisión posible los rasgos esenciales que concurren en la persona, el experto urólogo y el profesor universitario, que definen la realidad humana de nuestro nuevo Académico Honorario. Estimación que deriva de mi propio testimonio, fundamentado en más de 50 años de relación profesional, fraternalmente amistosa. Puedo, por tanto, afirmar sin exageración, que el Prof. Vela Navarrete representa en el campo de la Urología una referencia muy importante por su demostrada gran pericia como experto urólogo, su capacidad inspiradora de nuevas ideas en el campo de la investigación y aún más por su maestría indudable en la formación de estudiantes, residentes y especialistas, médicos y doctorandos, muchos de los cuales son hoy distinguidos urólogos. Asimismo, sus propias contribuciones al estudio de muy diversas enfermedades nefro-uroológicas son conocidas y admiradas en centros de excelencia de todo el mundo.

Tras esta perspectiva global sobre nuestro nuevo Académico Correspondiente Honorario, veamos estos aspectos, personales y profesionales del mismo, que estimo pertinentes a esta presentación.

A- LA PERSONA

El Prof. Vela Navarrete es un extremeño integral, gran amante de su tierra a la que, en su larga historia humana y profesional, ha prestigiado con su excelente quehacer profesional; pero también en gran medida ha contribuido a divulgar muy diversos aspectos de la cultura extremeña de la que es apasionado conocedor. Asimismo, su fino sentido del humor, su gran cultura y afabilidad, convierten en más interesante y divertida cualquier ocasión de encuentro que con él se tenga.

En suma: Vela Navarrete es un auténtico líder.

A continuación detallaré los aspectos más importantes de su trayectoria como experto en Urología, como investigador y como profesor universitario, para finalizar con la cita de sus publicaciones más notables y los reconocimientos, científicos y académicos, que ha recibido a nivel nacional e internacional

CURRICULUM RESUMIDO

B- La carrera universitaria, académica y Docente

- Licenciado en Medicina y Cirugía con sobresaliente por la Universidad Complutense de Madrid (1962).
- Doctor en Medicina y Cirugía con sobresaliente por la Universidad Complutense de Madrid 1965 (tesis doctoral: «Mecanismo del rechazo del homoinjerto renal).
- Especialista en Urología por la Universidad Complutense de Madrid en 1965.
- Educational Council for Foreign Medical Graduates (ECFMG) 1964.
- Fellow in Urology en la Universidad de California de los Angeles (UCLA) 1965-1967 (beca de la Fundación Juan March, ampliada con una ayuda del National Institut of Health).
- Profesor Asociado de Urología Universidad Autónoma de Madrid 1974.

- Profesor Agregado de Fisiología General y Especial de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid Interino (1979).
- Profesor Titular de Urología Universidad Autónoma de Madrid 1984.
- Catedrático de Urología de la Universidad Autónoma de Madrid. 1998.
- Director de numerosas Tesinas, Tesis Doctorales, programas de Formación e Investigación, comisiones universitarias nacionales e internacionales, Cursos de Doctorado (anual, sobre Antimicrobianos en Cirugía), Seminarios, Cursos nacionales e internacionales de formación postgraduado, etc.
- Editor de numerosos textos docentes para pregraduados y postgraduados, numerosos videos de formación quirúrgica y material docente para clases lectivas y presentaciones.

C- Responsabilidades Asistenciales. Carrera Profesional

- Adjunto del Servicio de Urología de la Fundación Jiménez Díaz (UAM)1969.
- Jefe Asociado del Servicio de Urología de la Fundación Jiménez Díaz (UAM 1978).
- Jefe de Servicio de Urología de la Fundación Jiménez Díaz (UAM) 1990.
- Director del Departamento de Cirugía de la Fundación Jiménez Díaz (UAM) dos mandatos; 1987-1992, 1996-2002.
- Subdirector del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid, dos mandatos: 1984-1992.
- Responsable a lo largo de estos años, de numerosas Comisiones Asistenciales (trasplantes, infecciones, quirófanos), Tutorías de residentes, Cursos de formación nacional e internacional, Seminarios de farmacología urológica, etc.

D- Aspectos Profesionales y Asociativos

- Vocal de Actividades Científicas** de la Asociación Española de Urología (1980-1983). Inicio publicación de Actas Urológicas Españolas y programa de Educación Médica Continuada en Urología.
- Secretario General** de la Asociación Española de Urología de la Asociación Española de Urología (dos mandatos, 1988-1996): primera

- sede, inició programa European Board of Urology, publicación del Boletín de la AEU.
- Comisión Nacional de Especialidades:** miembro, años 1984-2000. Elaboración programa Residencia en Urología.
 - Director de la Oficina de Estrategia y Planificación** (Strategy Planning Office) de la Asociación Europea de Urología (dos mandatos 1996-2004); elaboración de guías; proyectos de normalización de la residencia urológica en Europa. Texto prospectivo y proyecto sobre el Futuro de la Urología Europea; Libro: Guía de Urología para los estudiantes de medicina en Europa. Iniciador del programa con la Organización Mundial de la Salud sobre el «Ageing Male».
 - Academia Europea de Urología** (2004) Miembro: Teaching and Learning Urology in Europe.
 - Presidente congresos internacionales:**
 - Congreso de la Confederación Americana de Urología Madrid 1992.
 - Congreso de la Asociación Europea de Urología Madrid 2003.
 - Fundador y director** de la revista «Cuadernos de Urología para el Médico General» (20:000 ejemplares).
 - Redactor** de las Revistas Archivos Españoles de Urología, Actas Urológicas Españolas, Progres in Urologie, Mens Health, Ageing Male, Tiempos Médicos, Jano, etc.
 - Miembro:** Asociación Española de Urología, Andrología y Nefrología; Sociedad Internacional de Urología, Asociación Europea de Urología, Sociedad Francófona de urodinámica (fundador), Confederación Americana de Urología, Asociación Americana de Urología, Asociación Francesa de Urología.

E- Responsabilidades Científicas. Carrera investigadora

- Becario del Consejo Superior de Investigaciones Científicas durante dos periodos 1963-1965. Tema: Trasplante renal; Director y Tutor; Carlos Jiménez Díaz-José Parra Lázaro.
- Incorporación a la clínica del programa de Trasplante Renal en la Fundación Jiménez Díaz (primer trasplante renal Feb. 1964) y tesis doctoral 1965 (modelo de investigación trasnacional).
- Numerosos trabajos de investigación animal sobre trasplante renal (hemodinámica en trasplante renal, trasplante al sistema porta, conservación renal, etc.) junto a la consolidación del programa de tras-

plante renal de cadáver, entre 1967 y 1974 con el primer trasplante renal de donante vivo en 1968.

- Diseño y confirmación experimental de un método de diálisis intracorpórea, finalmente patentado en 1989 (patente del procedimiento: riñón artificial implantable).
- Inicio del programa de investigación sobre fisiología y farmacología de las disfunciones miccionales y de la dinámica del aparato urinario superior en el laboratorio experimental de la Fundación Jiménez Díaz (experimentación animal) y técnicas isométricas (Facultad de Veterinaria, Prof. García Sacristán) con elaboración de métodos de investigación animal y resultados de amplia difusión nacional e internacional (ver publicaciones).
- Inicio simultáneo de programas de investigación sobre inflamación prostática y disfunción eréctil (1998) con resultados originales que justifican la continuidad del programa en el momento actual (Dres. A. López Farré y J. V. García Cardoso).
- Programa de investigación sobre Infección Urinaria y microorganismos patógenos, iniciado en 1969 que culminó con el reconocimiento de una nueva bacteria (*Corynebacterium Urealiticum*) bajo la dirección de Luis Cifuentes, José María Ales y Francisco Soriano y continúa en la actualidad con un programa doble, de investigación clínica sobre infección y biofilms.

F- Artículos

Total más de 400.

G- Libros

- Control farmacológico de los trastornos urodinámicos: R. Vela Navarrete y S. Raz. Editorial Científico médica Madrid 1979.
- Infección urinaria de alto riesgo: R. Vela Navarrete y J. M. Alés Reinlein (Salvat editores Barcelona 1982).
- Nefrología y urología básica. L. Hernando Avendaño y R. Vela Navarrete. Barcelona 1982.
- El futuro de la Urología europea: monografía editada por la Asociación Europea de Urología. 1996.

- El riñón dilatado. R. Vela Navarrete. Masson Barcelona 2001.
- Textos correspondientes al Aparato Urinario Reprodutor Masculino, en el Tratado de Medicina Interna de J. Rodés y J. Guardia.

H- Reconocimientos Nacionales e Internacionales

- Profesor Invitado de numerosas Sociedades Internacionales y Nacionales; SIU, EAU, Francesa, Alemana, Inglesa, Polaca, Italiana, Griega, Portuguesa, Checa, etc. Brasil y todas las nacionales hispanoamericanas).
- Experto en Enfermedades Urológicas (hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata, disfunción eréctil, etc.) y en el programa del «Varón añoso» por la Organización mundial de la Salud (ICUD).
- Premios de la Asociación Europea de Urología (A surgical model implantable artificial Kidney), de la Real Academia Española de Medicina (Premio Alfonso Pena) y otros.
- Medalla Francisco Díaz de la Asociación Española de Urología (2004).
- Médico de la Década (EDIMSA).
- Miembro International Advisory Board de las siguientes compañías farmacéuticas: MSD (Finasterida), Glaxo (Dutasterida) Lilly (Duloxetina), Pierre Fabre (Permixon), Urosphere (URS-01), Urogene (Besiperdine).
- Ayuda especial de investigación de Pfizer para completar estudio sobre el valor diagnóstico y pronóstico en la disfunción eréctil, de la Guanilatociclasa β_1 (con los Dres. López Farré y García Cardoso). 2004
- Hijo predilecto de las ciudades de Zafra y Salvaleón (Badajoz).
- Academia Europea de Urología: Miembro titular.
- Academia Nacional de Medicina Venezolana: Miembro correspondiente.
- Honoris Cusa. Universidad de Panamá.

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Excmas./os. Académicas y Académicos, Señoras y Señores, para nuestra Real Institución representa hoy un acontecimiento de gran relevancia recibir al Prof. Remigio Vela Navarrete, como Académico Correspondiente Honorario en reconocimiento a sus grandes méritos científicos y académicos así como figura de gran prestigio nacional e internacional en el campo de la Urología, clínica y experimental. Mi más cordial enhorabuena al Prof. Vela por el importante honor que esta Academia le confiere. Felicitación extensible a su entorno familiar.

He dicho.

INVESTIGACIÓN EN UROLOGÍA, ESPECIALIDAD MÉDICO-QUIRÚRGICA CENTENARIA: PASADO Y PRESENTE

Por el Ilmo. Sr. D. REMIGIO VELA NAVARRETE

Académico Correspondiente Honorario

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El segundo ciclo de mi formación médica, en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, se convirtió en un auténtico Internado en la Escuela Médica fundada por Carlos Jiménez Díaz en el hospital que ahora lleva su nombre. Carlos Jiménez Díaz había conseguido que coincidieran en su «hospital investigador» la formación básica, científica, del primer ciclo, habitualmente ubicada en la Facultad de Medicina, con la formación clínica tradicional del Hospital Universitario.¹ Estas circunstancias permitieron que durante los dos últimos años de carrera pudiera colaborar en el proyecto de investigación que dirigía el doctor José Parra Lázaro, sobre «mecanismo de rechazo del injerto renal y sus potenciales métodos de control». Mis conocimientos de patología renal, al final de la carrera, me orientaron hacia Urología, especialidad que pude realizar gracias a dos becas consecutivas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Soy, por lo tanto, un urólogo que llegó a la Especialidad desde el laboratorio. Cuando se pregunta por qué los estudiantes de Medicina eligen la especialidad de Urología, podrán comprobar que esta vía de acceso no ha sido muy común.²

Inicié la formación especializada en el Servicio de Urología de la Fundación Jiménez Díaz dirigido por Luis Cifuentes Delatte, un extraordinario hombre de ciencia. Luis Cifuentes, hijo del urólogo Pedro Cifuentes, había querido dedicarse a la investigación. Su madre le preguntó un día si

no había algo que investigar en Urología y Luis Cifuentes definitivamente optó por Urología. Su biografía está jalonada de extraordinarias investigaciones que fueron siempre compatibles y estimulantes de su incansable quehacer urológico.³ Luis Cifuentes cumplió con la recomendación de su maestro, Carlos Jiménez Díaz: «la investigación del clínico debe estar siempre muy próxima a los problemas que plantean los enfermos».

En 1965, becado por la Fundación Juan March, y con el Educational Council for Foreign Medical Graduates (ECFMG) aprobado, que permitía asumir responsabilidades clínicas y quirúrgicas en los hospitales americanos, tuve ocasión de trabajar bajo la dirección de Willard Goodwin, en la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA)⁴. Willard Goodwin se había formado en el John Hopkins con A. Blalock, quien le propuso que dedicara un año a investigación al final de su formación urológica, lo que hizo. Instituyó la misma norma entre sus residentes en UCLA, con tal éxito que algunos de ellos pasaron directamente a la jefatura de servicios de hospitales de la Costa Este, de reconocido prestigio. Junto a Willard Goodwin estaba Joseph Kaufman, su sucesor, que aportó investigaciones muy interesantes en el campo del trasplante renal, de la hipertensión vasculo-renal, urodinamia y modelos animales para el estudio del tumor urotelial.

Terminada la estancia en UCLA e incorporado a la Fundación Jiménez Díaz, Institución en la que había facilidades inigualables para cualquier tipo de investigación y junto al dinamismo y extraordinaria actividad investigadora de Luis Cifuentes, fue forzoso contestar a la pregunta: ¿qué investigar en Urología en la década de los 60? Afortunadamente para mí, la contestación estaba en el inigualable entorno científico de la Fundación Jiménez Díaz.

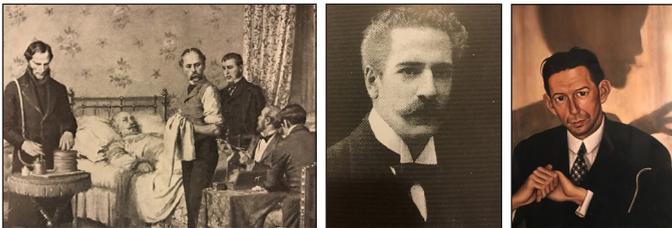
LA INVESTIGACIÓN UROLÓGICA A PRINCIPIOS Y MEDIADOS DEL SIGLO XX (1900-1945)

La Urología se constituye como especialidad, con cierta independencia de Cirugía General, a principios del siglo XX. En 1906 la Asociación Francesa se autodenomina por primera vez Asociación Francesa de Urología. En sus comienzos, la Urología es especialidad humilde y en cierto modo misteriosa, referida a tres órganos y sus respectivas enfermedades: la uretra y sus infecciones; la litiasis vesical que ya venía siendo objeto de tratamiento especializado desde la era hipocrática; la próstata, alrededor

de la cual y de su anatomía quirúrgica se fue creando la entidad nosológica que entonces y ahora llamamos Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP).

Se conforma la Urología desde sus comienzos como especialidad médico quirúrgica que, progresivamente, va aumentando sus compromisos asistenciales con irregular equilibrio entre práctica médica y quirúrgica. Esta última ofrece rápida evolución en la invención y diseño de instrumental diagnóstico y operatorio, que continúa en nuestros días, que no va a ser analizada en los siguientes comentarios. Nos referiremos a aquellas investigaciones relacionadas con las ciencias básicas que dan fundamento científico a la práctica urológica y, especialmente, a las realizadas por urólogos.

Tres imágenes nos sitúan en el recuerdo de los comienzos de la Urología y primera mitad del siglo XX: Napoleón III, exiliado en Londres, operado por Sir Henry Thomson, uno de los padres de la Urología inglesa; Joaquín Albarrán, el gran forjador de la Urología franco española, que además de innumerables estudios anatómicos, histológicos y microbiológicos, se acerca por primera vez al riñón, intentando valorar cuantitativamente su función; el doctor Hausteín y su beniqué, símbolo de un trabajo compartido con dermatólogos.



¿Cuáles son los grandes temas de investigación en el primer cuarto del siglo XX? Había extraordinaria amplitud temática pero seleccionamos la información que puede seguirse con puntualidad y precisión en los Contes Rendus publicados por la Sociedad Internacional de Urología (SIU), en las revistas de la época y, sobre todo, en la historia de los urólogos y hospitales más famosos de aquellos años y en los datos recogidos en libros sobre Historia de la Urología.⁵

El hospital Necker, forjador de la especialidad, fue en los años 20 de referencia urológica mundial. En la imagen, presidida por F. Legueu y E. Papin, hay jóvenes urólogos de todos los países de la cuenca mediterránea, de Sudamérica y tres españoles: Pedro Berjano, José Moreno y

Rafael Alcalá Santaella. Tres temas eran motivo de investigación: 1) los aspectos microbiológicos de las infecciones urinarias, especialmente de la gonorrea y sus tratamientos instrumentales; 2) la investigación anatómica sobre la Hiperplasia Benigna de Próstata; 3) Investigaciones sobre novedosas técnicas quirúrgicas de acceso a órganos genitourinarios e instrumentación urológica.



El tratamiento de las infecciones uretrales fue trabajo conjunto de urólogos y dermatólogos, como recordamos con el Dr. Haustein. El gonococo había sido descubierto por Neisser en 1879 y se buscaba en aquellos años métodos diagnósticos rápidos y fáciles. El término gonorrea, inventado por Galeno, término griego traducido como eyaculación permanente. El Treponema Pálido había sido reconocido por el japonés H. Noguchi y E. Hoffman en 1905. Se investigaba con extremado interés y rigor métodos diagnósticos y opciones terapéuticas de estas diversas enfermedades. Por el contrario, las sepsis urológicas, de extraordinaria mortandad, eran aceptadas como fatalismo irremediable. Hay una interesante anécdota que resume la situación debida a un experto en litotricia vesical, el doctor Harteloop. Presumía el Dr. Harteloop de que el enfermo al que había operado de litotricia aquella mañana estaba paseándose ya, aquella misma tarde, por los campos Elíseos, a lo que alguien de la audiencia interpeló: «¿está paseándose por los campos Elíseos de París o del cielo?».

El bacilo de la tuberculosis fue descubierto por Robert Koch en 1882 y la tuberculosis genitourinaria ya era, a principios del siglo XX, la terrible epidemia europea que obligó a numerosas iniciativas diagnósticas, preventivas y terapéuticas. Numerosos urólogos dedicaron grandes esfuerzos a esta patología. El diagnóstico, la búsqueda del bacilo de Koch en la ori-

na, se hacía en sus propias consultas. Sabemos que Pedro Berjano, cuando vuelve a España, moviéndose en un ambiente tuberculoso familiar, investigó un «preparado» que aplicó en sí mismo, muriendo después en plena juventud. Desgraciadamente, no hemos conseguido saber en qué estaba basado dicho «preparado» pero recordamos que la vacuna de Calmette y Guerin, la BCG actual, la primera vacuna del siglo XX, se inventó en 1925 y su aplicación se hizo con gran cautela, más aun después del drama de Lubeck, en 1932, donde murieron 72 niños de 230 vacunados.

Los grandes postulados de la Medicina anatomoclínica estaban en pleno auge a principios del siglo XX. En 1895 un cirujano americano, Eugene Fowler⁶, demuestra, por primera vez en la historia, que en el interior de la glándula prostática de individuos añosos con retención de orina, existe un tumor benigno que puede ser «enucleado» con el dedo. La consecuencia más inmediata fue la entusiasmada divulgación del procedimiento quirúrgico que hoy llamamos «adenomectomía» y que sigue vigente 120 años después. Simultáneamente, este insólito descubrimiento fue motivo de numerosas investigaciones que se perpetúan en la actualidad. En esa primera fase, los urólogos interesados en la investigación anatómica consiguieron definiciones precisas de muchos aspectos clínicos y quirúrgicos de esta enfermedad.

En España se dio un fenómeno muy singular. Uno de los urólogos presentes en el hospital Necker, Rafael Alcalá Santaella, fue Catedrático de Anatomía en Valencia. Es sorprendente el número de urólogos españoles que fueron simultáneamente profesores de Anatomía. Citamos los siguientes: Emilio Sacanella Vidal, Leonardo de la Peña Díaz, Manuel Serés, Salvador Gil Vernet, Luis Resel Maceira, Rafael Alcalá Santaella. Destacamos las investigaciones realizadas por Salvador Gil Vernet⁷ que representan un extraordinario hito en la historia de la patología prostática. Sólo los que no han estudiado los trabajos de Salvador Gil Vernet han aceptado el cambio terminológico para la descripción de la topografía prostática de McNeal, un histólogo, que sólo investigó la morfogénesis inicial del adenoma y no la totalidad de la patología prostática.

Otro libro que merece recuerdo como síntesis de un extraordinario esfuerzo anatomoclínico y taxonómico es «Cistitis y Cistopatías» editado por Luis Cifuentes en 1945⁸, en este caso, utilizando la correlación entre clínica, anatomía macroscópica proporcionada por el cistoscopio e histología. Es también un libro que no ha sido superado. Otras grandes definiciones anatomoclínicas de la época estuvieron relacionadas con la patología testicular, hipogonadismos, fertilidad y el original trabajo de

Antonio Puigvert sobre megacaliosis, fundamentado en su profundo conocimiento de la urografía intravenosa.

Efectivamente, el gran progreso de la Urología en esta fase histórica está motivado por el descubrimiento de la urografía intravenosa que proporciona información estructural, funcional y dinámica. La urografía intravenosa se inició en Berlín, en 1932, en el Departamento de Urología dirigido por A. von Lichtenberg. La urografía intravenosa fue utilizada como instrumento de investigación de numerosos aspectos funcionales y anatómicos del riñón y vías urinarias. Hacemos notar que esta invención radiológica, como más tarde la investigación isotópica de la función renal, se generó en el ambiente urológico.

Se ha concedido el premio Nobel a dos urólogos: Charles Huggins y Werner T. Forssmann. Charles Huggins lo recibió en 1939 por el éxito del tratamiento con un estrógeno sintético conseguido en 1935 a los pacientes con cáncer de próstata metastásico, de clínica extremadamente dolorosa conocida como reumatismo maligno. Forssmann recibió el Nobel en 1956, pero no por investigaciones urológicas sino por la autodemstración de la dinámica cardíaca en sí mismo. Véase que en Urología la investigación hemodinámica precedió a la urodinámica.

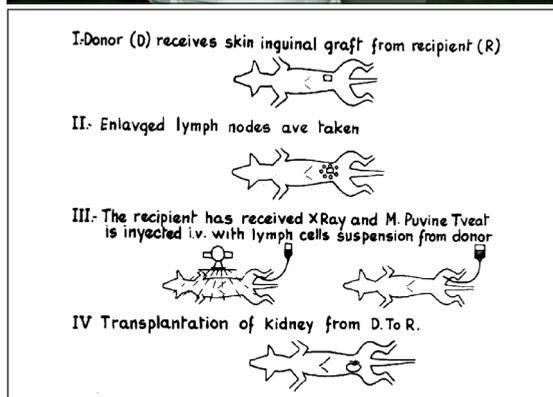
En 1935 L. Ruzicka, un químico, descubre y sintetiza la testosterona. Recibe el Premio Nobel en 1939. La determinación de testosterona permite al urólogo interpretar con fundamentos científicos los efectos de los estrógenos sobre el cáncer de próstata y sospechar la promoción de la testosterona en la carcinogénesis prostática. Es el punto de arranque de numerosos estudios de laboratorio para desentrañar el misterio de la génesis del adenoma prostático, los motivos de su crecimiento progresivo, vías de penetración celular de la testosterona, que la castración no elimina totalmente los niveles androgénicos porque hay producción adrenal, y otros muchos estudios que, en la segunda mitad del siglo XX, progresarán con la determinación de los receptores androgénicos y otros aspectos del circuito metabólico andrológico.

LA INVESTIGACIÓN UROLÓGICA EN LA SEGUNDA MITAD DEL SIGLO XX (1950-2000)

Se caracteriza este periodo por el gran entusiasmo en el perfeccionamiento técnico, instrumental y grandes aportaciones quirúrgicas, consolidándose la cirugía endoscópica con la adquisición de nuevos y formida-

bles resectoscopios. Simultáneamente, progresa la investigación urológica en campos muy variados de manera extraordinaria. Resumimos, a continuación, las más notables:

Insuficiencia renal terminal: en los años 50, los pacientes con insuficiencia renal terminal morían irremediamente. Muy conscientes de este grave problema fueron emergiendo dos soluciones distintas, pero coincidentes: la diálisis extracorpórea que se inició en manos de expertos en el manejo y almacenamiento de sangre, como fue Win Kolf⁹ y especialmente diseñada para tratamientos agudos; se comienza en numerosas instituciones a investigar el mecanismo del rechazo del homoinjerto renal y su potencial control. En esta última opción es en la que quedan comprometidos los urólogos por su dominio de la técnica quirúrgica. En este proyecto destaca de manera extraordinaria un cirujano inglés, Roy Calne¹⁰, más tarde Sir Roy Calne, que hace trasplante renal y hepático, al mismo tiempo que investiga la línea farmacológica que, finalmente, sería un éxito.



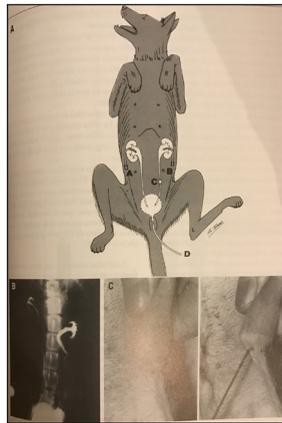
La complejidad de estas investigaciones puede apreciarse en los esquemas de los estudios realizados por José Parra¹¹. Puede comprenderse que después de este largo itinerario inmunológico, los cirujanos teníamos la obligación de hacer el trasplante renal técnicamente perfecto y así lo intentamos siempre. Pero en este campo, las investigaciones del urólogo no quedaron limitadas a temas inmunológicos. Por primera vez describimos los efectos hemodinámicos que ocasiona el trasplante renal en la aorta abdominal. Se hicieron también trasplantes al sistema porta, y en distintos modelos se investigaron los límites de la hipertrofia renal y otros muchos aspectos relacionados con la tolerancia a la isquemia renal, fría y caliente.

La singularidad de estas investigaciones, en España, es que fueron realizadas por urólogos que, con sus esfuerzos e iniciativas, y es obligado recordar el liderazgo del Profesor José María Gil Vernet como líder y pionero, consiguieron algo único para la Urología española: que el programa de trasplantes renales quedara totalmente bajo su compromiso asistencial, al que más tarde se fueron sumando la naciente Nefrología y otras especialidades y servicios.^{12,13}

Urodinamia e investigaciones urodinámicas: En 1963, se consigue por primera vez en la historia, la demostración gráfica del acto miccional, recogiendo simultáneamente las curvas presionales motivadas por el llenado vesical y la micción, junto con el flujo miccional¹⁴. Este es el punto de partida de numerosos estudios que, finalmente, convierten la investigación urodinámica en un instrumento fácil (micciograma) o de mayor complejidad (estudios de presión flujo) con electromiografía perineal asociada, útiles para estudios diagnósticos en condiciones fisiológicas, patológicas y comparativas. Estos estudios han sido extremadamente útiles para el progreso en el control farmacológico de la incontinencia de orina y otras disfunciones. En el laboratorio, pareció obligado reconocer qué tipo de receptores adrenérgicos y colinérgicos existían en las terminaciones nerviosas de la vejiga y esfínter. Para estos fines se diseñaron dos tipos de modelos experimentales: las técnicas isométricas, aplicadas sobre porciones distintas del músculo liso vesical o esfinteriano; modelos para estudios in vivo diseñados por nosotros mismos¹⁵, en animales de experimentación, con tal éxito que recibimos propuestas de colaboración y de financiación de diversas instituciones extranjeras. Con ellos investigamos numerosos fármacos, algunos de ellos ya en las farmacias y otros en vías de aceptación por las agencias sanitarias correspondientes. En

estos trabajos participaron los veterinarios A. García Sacristán, C. Castilla y F. Pérez Martínez.

En 1979, cuando publicamos con S. Raz el libro sobre «*Control farmacológico de los trastornos urodinámicos*», sólo había dos fármacos específicamente diseñados para la disfunción urológica más común: la incontinencia. Diez años después teníamos más de diez fármacos de diseño específico para las disfunciones miccionales. El extraordinario progreso de la farmacología urinaria convirtió al urólogo, inesperadamente, en obligado farmacólogo clínico, al menos el de mayor experiencia en el tema, siendo inexcusable su participación en múltiples ensayos clínicos de progresiva metodología exigente y rigurosa. Los primeros ensayos clínicos con alfabloqueantes duraban un mes cuando se proponía un tratamiento sintomático permanente, y no incluían ningún estudio urodinámico.



Nadie se había ocupado de investigar, mediante procedimientos urodinámicos, aspectos tan elementales como el transporte de orina en el aparato urinario superior. A finales de los sesenta, estudiamos los riñones dilatados, obstruidos o no, mediante procedimientos de presión flujo ideados por nosotros.¹⁶ La técnica en sí era original, pero el procedimiento ya había sido empleado por Willard Goodwin en 1956. Efectivamente, había inventado la nefrostomía percutánea, mínima, pero no la utilizó con nuestros objetivos, con los que alcanzamos conclusiones extraordinariamente interesantes sobre la función del riñón hidronefrótico (poliuria) o peculiaridades manométricas del riñón obstruido. En definitiva, se definió el estudio urodinámico del aparato urinario superior.¹⁷

En 1980 diseñamos un método de investigación en animales con el título de «nefrostomía subcutánea».¹⁸ Consiste, simplemente, en que el tubo de nefrostomía queda bajo la piel, cubierto su terminal por un tapón multiperforable. Este artificio permite estudiar el transporte de orina en el aparato urinario superior en repetidas ocasiones, en el mismo animal y sin que sufra ningún tipo de incomodidad. Hemos hecho numerosos estudios de presión-flujo con esta técnica y la búsqueda del mejor fármaco para facilitar la expulsión del cálculo ureteral impactado que motiva el cólico nefrítico y su crucificante dolor. Hoy seguimos sin saber cuál es el mejor medicamento para facilitar la expulsión de estos cálculos. Estamos en plena controversia sobre la utilidad de los Alfa bloqueantes. En nuestra experiencia, resultó ser «Glucagon»¹⁹. Todos estos trabajos se recogieron en el libro que titulamos «El riñón dilatado» editado en 2001²⁰.

Disfunción eréctil: En 1992 un urólogo de UCLA, Jacob Rajfer, y el investigador del óxido nítrico, Louis Ignarro, premio Nobel en 2000, demostraron con un trabajo experimental muy sencillo²¹ que el inhibidor de la fosfodiesterasa 5, más tarde conocido como Viagra, tenía un efecto indiscutible sobre la erección. La importancia de esta investigación, entre otras muchas, consistió en que convirtió al pene y sus estructuras vasculares en un excelente órgano para estudios de esta naturaleza y a los urólogos en investigadores vasculares compitiendo con todos aquellos que se habían ocupado de la salud vascular y endotelial, como los cardiólogos. En este caso, nuestras investigaciones se desarrollaron tanto con modelos experimentales como en el laboratorio. En unión con los doctores García Cardoso y López Farré, investigamos sobre donde estaba el fallo en la vía molecular del estímulo final de la relajación de los cuerpos cavernosos y como actuaban los inhibidores de la PDE-5 sobre esta función. Nuestros trabajos han tenido notable repercusión internacional sobre todo en el objetivo tardío e incompleto de la búsqueda e identificación de marcadores de salud endotelial, aún pendientes.

HBP e inflamación: hemos dedicado diversas investigaciones a la morfogénesis del adenoma prostático. Las investigaciones anatómicas, sobre todo histológicas, han sido muy extensas en este campo. Con la colaboración del profesor F. Manzarbeitia hemos demostrado que el nódulo mixoide, el nódulo que inicia el crecimiento del adenoma, sigue formándose a lo largo de toda la vida del varón.²² En muestras de adenomas

maduros, demostramos que la celularidad inflamatoria y los marcadores de inflamación se modifican en diversas circunstancias biológicas y como respuesta a diversos tratamientos farmacológicos.

Litiasis, litogénesis y litotricia: Numerosos estudios de laboratorio intentaron aclarar los mecanismos que coinciden en la formación de los cálculos urinarios. Se detectaron las enfermedades que motivaban exceso de eliminación de sustancias litogénicas como calcio, oxálico, cistina y otras, o con propiedades protectoras como citratos, alcalinizantes o diuresis. Se indagó la posibilidad de reconocer, en aquellos individuos con litiasis recidivantes, los factores que contribuyen en la formación de sus cálculos con investigaciones de laboratorio, en conjunto calificadas de «estudio metabólico de litiasis». En este campo, las investigaciones realizadas por Luis Cifuentes y su grupo²³ fueron modélicas y de trascendencia internacional, sobre todo la bellísima demostración del origen de los cálculos papilares sobre la placa de Randall. Con gran sorpresa se descubrió que el calcio, presente en la mayoría de los cálculos renales, más que el promotor de la litiasis es el antídoto, motivo por el que se abandonó la vieja recomendación de prohibir leche, queso y derivados a los pacientes con litiasis.

Al final de siglo, investigaciones realizadas por los doctores Eisenberger, Ch. Chaussy y Forssmann,²⁴ amparados por hallazgos físicos de la industria aeronáutica, confirmaron que la focalización de ondas de choque podía destruir cálculos renales, sin invasión quirúrgica. Las consecuencias de esta revolución tecnológica en el tratamiento de la litiasis han sido extraordinarias y, sin duda, merecedoras de un premio Nobel que insistentemente se ha solicitado.

Carcinogénesis, hormonoterapia y quimioterapia: Desde Charles Huggins se conoce que la mejor respuesta del cáncer de próstata se consigue con el tratamiento hormonal. Desde los iniciales estrógenos sintéticos, hasta los análogos LHRH, antiandrógenos, tratamientos combinados y los más recientes fármacos que eliminan el último y reducido indicio androgénico, solos o combinados, ha habido un largo camino de experimentación animal, de laboratorio y clínica. Igualmente, el preciso conocimiento de la vía metabólica de testosterona ha conseguido fármacos de diseño específico de la mayor eficacia en el tratamiento de la HBP y carcinoma prostático. Hasta la llegada de los fármacos basados en ingeniería genómica, la quimioterapia ha sido el recurso común

en numerosas circunstancias tumorales. Todos estos temas no sólo han sido motivo de extensas investigaciones sino que continúan ofreciendo un reto para el progreso científico actual.

Medicina anatomoclínica: ¿Podía describirse una nueva enfermedad en 1990? Durante años denunciábamos que en todas partes del mundo se estaba confundiendo la enfermedad familiar y hereditaria, conocida como «enfermedad renal poliquística del adulto» con una enfermedad distinta, no tan grave, también quística pero no nefronal, sino de los linfáticos del seno renal. A esta enfermedad la bautizamos como «Poliquistosis del seno renal» e intentamos publicar nuestros resultados en inglés, sin éxito. Cual sería nuestra sorpresa cuando en el Congreso Español de Urología del año 1975, el Dr. Pedro González Páramo nos mostró que había constatado las mismas observaciones que nosotros en el Hospital Clínico de San Carlos, solo que él le había dado otro nombre: «Hiliosinuquistosis». ²⁵ Sirva este recuerdo como homenaje a Pedro Paramo y a nuestra conclusión de que «Spain is different», aunque nunca dudamos de que esta es enfermedad universal como finalmente fue aceptado. ²⁶

TENDENCIAS ACTUALES DE INVESTIGACIÓN EN UROLOGÍA

Es relativamente fácil conocer cuáles son las tendencias actuales en la investigación urológica, simplemente mirando las ayudas concedidas en los últimos años por el Instituto Nacional de Salud USA (INH), Research Council, la Fundación de la Asociación Europea de Urología para la investigación (EAU Research F.), de la Fundación para la Investigación de la Asociación Española de Urología (FIU) o las presentaciones en diversos foros y congresos específicamente dedicados a Investigación (ESUR), entre otros. Nos referimos sólo a investigaciones que requieran ayuda del laboratorio o complemento experimental de algún tipo. Excluimos todo aquello que tenga que ver con «ensayos clínicos», hoy día, la mayoría financiados por la industria, multicéntricos, randomizados, controlados y dedicados a temas asistenciales o farmacológicos. La mayoría de las peticiones detectadas son sobre investigaciones genómicas y epigenómicas en tumores, en un intento de clasificar los tumores malignos de cualquier órgano, pero especialmente de próstata, por su perfil genómico y no por su histología.

Resumiendo las nuevas tendencias en investigación, podemos clasificarlas en los siguientes apartados: A.- **cáncer genitourinario**: riñón, próstata, urotelio, testículo; B.- **disfunciones genitourinarias**: miccional, eréctil, renal, reproductivas, sexuales, obstructivas, etc.

TUMORES GENITOURINARIOS

Cáncer de próstata, renal, urotelial y gonadal.

Investigación de laboratorio genómica y epigenómica.

Investigación animal: modelos experimentales de carcinogénesis y farmacogénica.

DISFUNCIONES UROLÓGICAS Y ANDROLÓGICAS

Disfunciones miccionales.

Disfunciones sexuales.

Andropenia y envejecimiento.

INSUFICIENCIA RENAL, TRASPLANTE Y DIÁLISIS

Farmacología del rechazo.

Xenotrasplante.

Células madre nefronales.

Modelos intracorpóreos de diálisis.

LITIASIS, FERTILIDAD, HORMONOTERAPIA, DIAGNÓSTICO PRECOZ (MARCADORES E IMAGEN)

A. Cáncer genitourinario

La investigación en **tumores genitourinarios** es, sin duda, la más compleja puesto que incluye cuatro órganos distintos —nefronas, urotelio, próstata, testículo—, y objetivos muy variados: etiológicos, morfológicos, genésicos, diagnósticos (marcadores específicos de cada tumor, imágenes de semiología precisas y precoces: TAC, RMN, Pet), factores de riesgo o pronósticos (histológicos moleculares genómicos). La actual investigación genómica y epigenómica está sometiendo a los tumores genitourinarios a un cerco extraordinario, pero es inconcebible este tipo

de investigación alejado de investigadores profesionales, sobre todo en el campo del laboratorio molecular. Por el contrario, existen modelos experimentales de casi todos los tipos de tumores genitourinarios y la investigación animal también puede colaborar en las fases iniciales de fármacos con pretensiones clínicas, especialmente de los obtenidos con terapia génica (anticuerpos monoclonales y policlonales).

El **cáncer de próstata** ha sido sometido a un extraordinario acoso investigador con resultados globales muy paradójicos: la observación clínica ha demostrado que Gleason 3 + 3 no suele ser un tumor maligno, sino de buen pronóstico, incluso apto para ningún tipo de acción terapéutica (vigilancia). Por el contrario, el inexcusable PSA y la incorrecta interpretación de su mensaje, ha motivado extraordinario despilfarro de recursos humanos y económicos sin que, de acuerdo con estudios poblacionales, se haya mejorado la supervivencia de los enfermos con cáncer de próstata. Se espera de este campo de investigación de laboratorio, fundamentalmente genómica, resultados próximos que, desde la validez constatada, orienten y modifiquen nuestros protocolos y guías asistenciales actuales. Las más recientes aportaciones de la industria para el tratamiento hormonal del cáncer de próstata demuestran que esta vía no está agotada, aunque la tendencia actual se orienta más hacia la investigación genómica, intentando personalizar la acción terapéutica.

En el **tumor urotelial** se esperan también grandes avances en la identificación pronóstica. La citología urinaria ha recuperado su viejo prestigio concediéndosele el valor discriminativo pronóstico, cuando positiva de malignidad, que se le ha negado en los últimos años. En citología urinaria puede hacerse genómica que refuerce su valor diagnóstico y pronóstico. Los modelos experimentales de tumor urotelial implantados, habitualmente en la mucosa bucal del cobaya, continúan siendo fuente informativa de extraordinaria importancia en la valoración de nuevos fármacos.

En **cáncer de riñón**, la investigación genómica ha conseguido identificar el perfil molecular de tumores asociados al von Hippel-Lindau, al hipernefoma familiar, y ha facilitado la producción de nuevos fármacos que alcanzan con más facilidad los ensayos clínicos liderados por oncólogos, que no sería el caso si el urólogo se implicara más en la investigación básica de estos y otros tumores.

B. Disfunciones

Insuficiencia renal. El incremento de la insuficiencia renal en la población añosa alcanzará cifras extraordinarias en los próximos años. El control del rechazo renal motiva aún proyectos de investigación animal para nuevos fármacos. La aventura del xenotrasplante sigue abierta a investigaciones innovativas. Igualmente, las posibilidades de utilizar membranas dialíticas de alta tolerancia y eficiencia, que sustituyan la servidumbre de la hemodiálisis, para lo que se han propuesto modelos quirúrgicos. Ya ha sido demostrado que el injerto de células madres renales en un parénquima renal fibrosado, pueden ser funcionantes. Se investigan nuevos modelos para estudiar la hipertrofia renal, fármacos que potencien la función de la nefrona intacta, así como el diálogo biológico entre nefrona y vía urinaria en el trasplante de células madre. Perfusión renal e hipertensión vasculorenal continúan siendo objeto de estudio. En definitiva, el tema de la insuficiencia renal es de extraordinaria complejidad y en ningún modo está agotado. La farmacología del rechazo, con extraordinarios progresos en los últimos años, sigue ofreciendo un permanente campo de investigación.

Disfunciones miccionales: el progreso de los últimos años ha sido extraordinario, sobre todo en lo que se refiere al control farmacológico de los trastornos miccionales.²⁷ Por el contrario, se ha avanzado muy poco en la investigación de los factores etiológicos, sobre todo en circunstancias clínicas bien conocidas, ahora con nueva terminología como hiperactividad vesical; cistalgia de orinas claras; cistopatía intersticial. Numerosos casos de incontinencia femenina de esfuerzo pueden recibir tratamiento farmacológico resolutorio y continuado. Este ha sido el caso de *Duloxetine* investigado con nuestro modelo experimental, con el que ya hemos demostrado que hay fármacos mucho más potentes. Nuevos modelos experimentales pueden abrir nuevas rutas de investigación para la resolución de tan variadas circunstancias clínicas. El caso de la cistopatía intersticial continúa siendo un reto hasta ahora no superado.

Disfunción eréctil: es una paradoja que el urólogo se interese ahora por la salud endotelial, pero resulta que el pene es un excelente órgano para estudiar el comportamiento fisiológico y fisiopatológico del endotelio. Por otro lado, la disfunción eréctil es uno de los primeros marcadores de envejecimiento masculino y heraldo de envejecimiento endotelial

sistémico y de salud cardiovascular. El urólogo interesado en la salud andrológica tiene innumerables campos de investigación tales como: marcadores de salud endotelial; nuevas opciones farmacológicas; diseño de nuevos modelos experimentales. Otras disfunciones sexuales como eyaculación precoz y anorgasmia están motivando investigaciones de extraordinario interés, estimuladas por los conocidos efectos de ciertos antidepresivos sobre estas funciones. El papel específico de testosterona en diversas disfunciones androgénicas continúa abierto para el estudio.

Litiasis y litogénesis. La aplicación clínica de la litotricia extracorpórea en 1982 ha promovido una interesante paradoja: ni los médicos ni los pacientes están interesados en asumir el laborioso camino de los estudios etiopatogénicos de la litiasis. La investigación metabólica, tan exigente en los años 80, ha desaparecido de la literatura. Sin embargo, la enfermería litiásica continúa siendo numerosa y aún quedan campos de investigación del mayor interés.

Infecciones y sepsis: La práctica urológica diaria nos muestra, hoy incluso más que ayer, un panorama aterrador especialmente motivado por las infecciones iatrogénicas. Sigue sin haber marcadores fiables de sepsis por gran negativos, es decir por toxinas, causantes del choque endotóxico que busca la salvación en la Unidad de Cuidados Intensivos cuando el paciente, en horas, alcanza el fracaso multiorgánico. Es cierto que hay excelentes programas de investigación sobre esta circunstancia cotidiana pero no precisamente por urólogos, cuando es en el Servicio de Urología donde más episodios sépticos se registran en el hospital.²⁸

CONCLUSIONES

La investigación en Urología de temas básicos, especialmente funcionales, constituye el inevitable instrumento para el progreso de la especialidad y la ampliación y mantenimiento de su compromiso profesional. El ejemplo de los cambios profesionales motivados por la investigación en el trasplante renal, litiasis, farmacología de diversas disfunciones miccionales y en la disfunción eréctil ha alzado a la Urología española a liderazgos internacionalmente reconocidos. No son temas agotados e influyen de manera excepcional en la calidad de vida del enfermo urológico. La batalla actual se orienta más en el sentido de desentrañar la carcinogéne-

sis y los marcadores diagnósticos y pronósticos de los tumores genitourinarios mediante la investigación genómica y epigenómica, más alejada de la práctica urológica diaria. De ningún modo pueden orillarse el resto de las investigaciones que pertenecen al amplísimo campo asistencial urológico. El esfuerzo coincidente de la investigación de laboratorio, de la investigación funcional, de la genómica y epigenómica, nos conducirá hacia el objetivo de la medicina personalizada, la repetida esperanza del futuro.

REFERENCIAS:

1. Vela Navarrete, R. «Carlos Jiménez Díaz: una visión del Hospital con funciones docentes e investigadoras». Educación Médica. Vol 16 Supl 3 pg. 39. 2013.
2. Vela Navarrete, R. «What makes a medical student avoid or enter a career in Urology?» J. Urol 175, 4, 2368. 2006.
3. Luis Cifuentes. Número monográfico Actas Urológicas Españolas. Vol. XXX. 2006.
4. Smith J., Vela Navarrete, R., Willard Goodwin, BJU International 3, 83, 261. 1989.
5. Kuss R., Grégoire W. «Histoire illustrée de l'Urologie». Ed. Roger Dacosta. Paris. 1998.
6. Fuller E. Six succesfull and successive cases of prrostatectomy J. Cutan. Gen.Urin.Dis. 13,229,1895.
7. Gil Vernet, S. «Patología urogenital: biología y patología de la próstata» (tomo I). «Enfermedades de la próstata» (tomo II). Ed. Paz Montalvo. Madrid 1953.
8. Cifuentes L. «Cistitis y Cistopatía» Ed. Paz Montalvo.
9. Broers H. «The story of W.J. Kolf.» B&V Media Publishers. Kampen 2003.
10. Calne R. Y. Renal trasplantation. E. Arnold Ltd. Londres 1964.
11. Parra J. Torres JA, Alvarez R, Vela Navarrete R *et al.* «Kidney homografts: induction of specific tolerance through the limphoyd tissues.» An. New York Acad. Science 120, 524. 1964.
12. Gil Vernet J.M., Caralps A., «Human renal homotransplantation. New surgical technique.» Urol Int 23 (3: 201) 1968.
13. Vela Navarrete R. «Spain exceeds 60.000 kidney transplants in 2015.» European Urology Today. June/July 2016 pg. 23.
14. Cardús C. Quesada E. Scott F. B. «Studies on the dynamic of the bladder.» J Urol 90, 425. 1963.
15. Vela Navarrete R. Pérez Martínez FC Cabrera Pérez J. Ramírez Pérez del Hierro M. Gonzalez Enguita C. Castilla Reparaz C. «Métodos experimentales para el estudio in vivo de la respuesta farmacológica detruso-esfinteriana: una revisión crítica» Arch. Esp. Urol 57, 4. 2004.
16. Vela Navarrete R. «Manometría, pielografía traslumbar repetida y función renal, por separado, en la valoración pronóstica del riñón hidronefrótico.» Arch. Esp. Urol. 23, 163. 1970.

- 17.Vela Navarrete R. «What is a urodynamics study of upper urinary tract?» Urology 15, 93. 1980.
- 18.Vela Navarrete R. Salman S. Castilla C. «Tolerance to bilateral subcutaneous access nephrostomy in dogs.» J. Urol. 140, 194. 1988.
- 19.Vela Navarrete R. González Azpeitia JA Jiménez J. García Sacristán A., Illera Martín. «Efectos del Glucagon sobre la dinámica ureteral». Rev. Clin. Esp. 155, 351. 1979.
- 20.Vela Navarrete R. «El riñón dilatado» Masson. Barcelona 2001.
- 21.Rajfer J., Ignarro L. «Nitric oxide as mediator of relaxation of corpues cavernosum in response to nonadrenergic noncolinergeric neurotransmission» The New E.J.M, number 2 volume 326. 1992.
- 22.Manzarbitia F. Vela Navarrete R. Fernández Aceñero M.J. «Early histopathologic aspects of BPH: mixoid-inflammatory nodules.» Actas Urol Esp. 34 (6): 549-554. 2010.
- 23.Cifuentes L. «Composición y estructura de los cálculos renales». Salvat 1984.
- 24.Chaussy, C. Schuller J. Schmiedt E *et al.*: «Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for treatment of urolithiasis» Urology 23,59 1984.
- 25.Páramo P. «Hilio-sinu-quistosis en Patología quística renal.» Actas Asoc. Esp. Urol. 7, 1: 21-82. 1975.
- 26.Vela Navarrete R. García Robledo «Polycystic disease of the renal sinus: structural characteristics.» J. Urol. Apr; 129 (4): 700-703. 1983.
- 27.Vela Navarrete R, Raz S. «Control farmacológico de los trastornos urodinámicos» Ed. Científico-médica. Madrid 1979.
- 28.Vela Navarrete R, Ales Reinlein JM «Infección urinaria de alto riesgo». Salvat. Barcelona 1982.

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

DÍA 25 DE ENERO DE 2017

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

Discurso del Ilmo. Sr. D. ANTONIO GARCÍA GARCÍA

Académico Correspondiente Honorario

**DIVERTIRSE CON LA CIENCIA Y DOCENCIA
FARMACOLÓGICAS**

Laudatio por el Excmo. Sr. D. PEDRO SÁNCHEZ GARCÍA

Académico de Número

LAUDATIO DEL ILMO. SR. D. ANTONIO GARCÍA GARCÍA

Por el Excmo. Sr. D. PEDRO SÁNCHEZ GARCÍA

Académico de Número

Excmo. Señor Vicepresidente de la RANM.

Excmos. e Ilmos. Académicas y Académicos.

Señoras y Señores.

Es un motivo de especial privilegio que este Academia haya delegado en mi para presentar al Dr. Antonio García. También lo ha sido contar con los Profs. Don Manuel Díaz Rubio y Don Manuel Serrano Rios para solicitar su entrada como Académico Corresponsal Honorífico. ¡Muchas Gracias!

I

Venido de provincias a la gran ciudad. Antonio nació en Molina de Segura, Murcia, en el seno de una humilde familia campesina. Viajaba en bici todos los días a Murcia para estudiar lejos del entorno típicamente rural que vivía aquellos años. «Niño Yuntero», como tantos otros que después alcanzaron relieve internacional. Amaba la poesía de su paisano Miguel Hernández, también llegado de provincias a Madrid y le encantaba recitar el poema «Las nanas de la cebolla», escrito por Miguel desde sus años de cárcel en la Madrileña calle Doctor Esquerdo.

Con emoción contenida me cuenta la vida de su padre, Antonio García Garrigós. Dedicado al comercio ambulante, «llevaba frutas y hortalizas de Murcia a la Mancha y Madrid y a cambio traía a Molina el trigo Manchego». Cuenta Antonio que su padre hombre de gran carácter era uno de los pocos molinenses que leía el papel (periódico), lo que le dotó de una verdadera obsesión para que sus hijos estudiaran, con las dificultades y sacrificios que la época le exigía. De esta forma pensaba que podrían forjarse un

futuro lejos del mundo campesino y contemplar otros horizontes. Antonio se siente feliz de esos años de infancia en que estudiaba y al tiempo colaboraba en las tareas del campo, mientras su padre hollaba los caminos de España, tierras de pan llevar, que le permitían con gran esfuerzo sostener la vida familiar. Hombre como muchos de las pobres tierras de España de los que Don Miguel de Unamuno comentaba a un viejo amigo salmantino, «hay que ver lo inteligentes que son estos analfabetos».

Antonio hizo el examen de ingreso a los 10 años, como antes era la norma, en el Instituto Alfonso el Sabio de Murcia y a paso de pedal diario, allí estudio el bachillerato. Como a mí también me pasó, el entusiasmo y tenacidad de su padre, la calidad de aquellos profesores de bachillerato y de los entonces llamados Señores Maestros de su primera infancia modelaron su cerebro y despertaron, ya desde entonces, su interés por el estudio, el conocimiento y la ciencia en general, en pocas palabras la comprensión del mundo y algo más. Uno tiene que rendir homenaje a aquellos Maestros de los que se solía decir; «pasa más hambre que un maestro de escuela». Esos a los que ahora no llamamos «Señores Maestros», sino con un nombre menos afortunado «profesores». Sin embargo yo, y él creo que también, llamamos Maestros a nuestros mejores profesores. Particularmente adoro la palabra Señor Maestro y recuerdo con emoción que mi padrino cartero del pueblo, entonces los 365 días al año sin fines de semana ni vacaciones, me comentaba: «Pedro, aquí en el pueblo cuando hubo un buen Maestro, todos aprendimos mucho y bien; por el contrario cuando el Maestro no sabía, no valía o no quería enseñar todos borriquitos». Razón la tenía toda. Recordemos con el honor que merecen a nuestros Maestros de infancia que nos enseñaron amorosamente y ello nos permitió llegar lejos. Ahí está el paradigmático ejemplo de Antonio G. García, activa lumbrera internacional de la Farmacología Española y más. Recuerda Antonio que mediado el bachillerato en Murcia, un día su padre con la autoridad que le caracterizaba, como a los padres de entonces, mirándole fijamente le dijo: «hijo has hecho lo que debías y esperaba yo de ti. Descansa unos días, que pronto empieza la campaña del albaricoque, luego la del melocotón y finalmente, de las peras, manzanas, cebollinos y alguna más».

II

Envuelto en estas labores y una vez terminadas al estilo de su paisano «Miguel Hernández», al que tanto admira, inicia su nueva andadura en

Madrid, Comienza la carrera en la Facultad de Medicina de la Universidad Central, con las cargas y dificultades que suponía ser un muchacho provinciano que vino a estudiar y vivir en un ático pobre sin calefacción con un grupo de entrañables amigos murcianos; Juan de Dios, Blas y Jesús Marín. Corrían los años sesenta, era la época del desarrollo, de las luchas estudiantiles, de la transformación de España y en ese ambiente comenzó su carrera. Ya estaba en la Ciudad Universitaria, frente a la Facultad de Medicina, la carismática estructura de La Antorcha, y el tomo buen ejemplo del mensaje. Entre huelgas estudiantiles, clases de grandes Maestros en la Facultad y las dificultades económicas de un muchacho pobre de provincias, estudió los primeros años de Medicina. Desde bien temprano le llamó la atención la investigación y quiso Dios, o Dios sabe quién, que por aquellos días nos conociéramos Antonio y yo. Hasta entonces había estudiado las ciencias llamadas básicas, y en el tercer curso inició el estudio de la Patología y Farmacología y empezó a conocer el mundo de la clínica. Un ilustre maestro clínico, si los hay, Don Felipe Pallardo Peinado, despertó en Antonio la ilusión por la clínica, pero al tiempo no se le iba del pensamiento la posibilidad de investigar y el placer de poder hacerlo. Cuál de las dos tendencias o amores triunfaría, lo sabremos pronto. La realidad está por encima de la fantasía y a veces es tan sabia que le pone a uno en el camino ideal sin buscarlo.

III

Conocí al profesor Antonio García el mes de octubre de 1966, mentira parece hoy que han pasado ya cincuenta años. Me cuenta que «a través de un pariente murciano condiscípulo y compañero de carrera de Don Teófilo Hernando, este le recibió en su espléndida casa y biblioteca de la calle Don Ramón de la Cruz, en el barrio de Salamanca. Algo sorprendente para un joven yuntero murciano. Con una carta manuscrita Don Teófilo me envió a uno de sus primeros discípulos, el profesor Benigno Lorenzo Velázquez, a la sazón Decano y Catedrático de Farmacología, que a su vez me condujo al laboratorio del Prof. Pedro Sánchez García recién regresado de Nueva York, donde había pasado años trabajando con el profesor Robert F. Furchgott, premio Nobel de Medicina, y estaba empezando una línea de investigación sobre receptores adrenérgicos y la regulación de la secreción y captación de neurotransmisores en diversos efectores simpáticos. Allí el doctor García obtuvo una plaza de alumno

interno por oposición y durante los cursos clínicos simultaneaba, con el Prof. Luis Felipe Pallardo, en la madrileña Cruz Roja la clínica la investigación en el Laboratorio de Farmacología en la Ciudad Universitaria donde trabajábamos en un ambiente trapense muy distinto al americano que yo había vivido. Era una época de algarabías, huelgas, protestas estudiantiles y persecuciones policiales a pie y a caballo. La policía campaba por los pasillos de nuestra Facultad de Medicina, pistola en mano y solo respetaban a quienes vestían bata blanca. Por esta razón guardábamos en nuestro modesto laboratorio de investigación un repuesto de batas para los estudiantes que huían de la policía. El laboratorio era pequeño de franciscana humildad y cada cosa era manufacturada. Solo disponíamos de un fisiograph, prestado por la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Veterinaria y un baño de órganos aislados de fabricación casera. Se destilaba el agua tres veces para poder utilizarla en la determinación del contenido de catecolaminas en unos miligramos de aurícula de cobaya. con el primer Espectro fotofluorimetro (Aminco-Bowman) que pudimos obtener con la ayuda económica de nuestro maestro Don Benigno. Curiosamente la empresa que lo importó tenía la obligación de ponerlo a punto. Así lo indiqué pero el proveedor me contestó: «mire usted, Don Pedro, eso solo se hace en América». Le pedí permiso para hacerlo yo mismo y ponerle a funcionar. Entonces me dijo «¿eso también puede hacerse aquí?». Desde entonces el aparato funcionó con una técnica muy complicada y facilitó el trabajo del Prof. Antonio García y otros colaboradores en un laboratorio de no más de cuarenta metros en el que trabajábamos. Antonio escribe, «con la colaboración de D. Pedro, desarrollé mi proyecto de Tesis Doctoral cuando aún era estudiante lo que me permitió doctorarme al año de licenciarme en Medicina». Al tiempo compartían nuestras actividades el Doctor Rafael Martínez Sierra que también hizo su tesis, el Doctor Alfonso Velasco Martín y una señorita, técnico de laboratorio, que nos ayudaba y duró poco porque se enamoró de algún miembro del grupo, enfermó de melancolía y se marchó.

IV

Estos años fueron maravillosos. Trabajamos mucho, soñamos y discutimos problemas científicos y publicamos los primeros trabajos en revistas internacionales. Yo había sido encargado por Don Benigno de impartir clases para estudiantes repetidores de Farmacología a las 8 de la

mañana. Ello coincidió con mis oposiciones para Cátedra, de las clásicas con seis ejercicios, y mientras yo estaba enfrascado en el proceloso mundo de la oposición el doctor García me suplía en las clases de las 8, con gran eficacia, talento y capacidad de mensaje. De aquel grupo salieron personas de excelencia, muy conocidas actualmente, que triunfaron en la vida y siguen recordando con cariño aquellas famosas clases de las 8. Pasadas aquellas fechas (1970), yo obtuve la plaza en la oposición al tiempo que empezó a funcionar con precariedad la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Avalado por la generosidad del doctor Velázquez, con una comisión de servicio, yo me encargué de la organización y enseñanza de la Farmacología en la Autónoma. Al poco tiempo también me acompañó el Doctor García a la sazón Profesor Ayudante recién doctorado y también traspasado de la entonces llamada Universidad Central. En esta situación, con un mínimo de facilidades, hicimos lo que pudimos, y el primer curso de Farmacología fue un éxito con las naturales carencias, pero un éxito reconocido por autoridades y los estudiantes que lo vivieron con nosotros. Coincidiendo con esta situación a finales de 1972, yo me trasladé a la facultad de Medicina de Valladolid, de la que había sido nombrado Catedrático y el Doctor Antonio García, se fue a los Estados Unidos para trabajar con el doctor Robert F. Furchgott, al que Antonio había conocido rasgueando la guitarra en las Cuevas de Luis Candela mientras hablábamos de ciencia y folklore, degustando las delicias gastronómicas españolas. Gracias a una beca del Ministerio de Educación y Ciencia y aceptado por el Dr. Furchgott Antonio se fue a Nueva York para continuar su formación y conocer nuevas formas de hacer ciencia. La beca no incluía los gastos de viaje, que hubimos de buscar por otras partes, «ahora inaceptables», y fue pagada tres meses después de su incorporación al Departamento de Farmacología de la State University New York. Las dificultades que ello supuso para el propio becario y su esposa Estrella y para quienes que le estimulamos a emprender ese viaje pueden fácilmente comprenderse.

V

Cuando yo decidí trasladarme como Catedrático a la Facultad de Valladolid, y el doctor García marchó a Nueva York para completar su formación, los estudiantes de la Facultad que curiosamente aún lleva el apellido «Autónoma» escribieron: ¿Por qué se permite que profesores

que han demostrado capacidad y competencia se vayan de una Facultad a la que se llama «Autónoma» pero que carece de autonomía? Ni ellos ni nosotros lo entendimos. El señor rector Prof. D. Luis Sánchez Agesta, Rector Comisario al uso entonces, a quien recordamos con cariño, admiración y respeto, tampoco lo entendía y el mismo acabó volviendo a la Universidad Central de donde procedía.

Después de años en América, Antonio también podía haberse quedado allí en condiciones excepcionales pero decidió volver a España (Valladolid), adaptarse a las condiciones españolas y vivir las oposiciones que felizmente pronto consiguió en Valladolid, donde varios años yo fui Jefe de Departamento y él Prof. Agregado por oposición.

VI

Así comienza una vida fructífera para Antonio. Este es un homenaje de reconocimiento y parabienes. No oculto, sin embargo, el compromiso que ello supone para mí porque muy bien sé que la biografía del Prof. García con mucho excede de su curriculum vitae. Por eso quiero advertir que mi presentación no pretende ser exhaustiva como tampoco es definitiva su biografía. Intentaré a partir de aquí describir con sencillez la aventura vital de un hombre sencillo «todo un hombre» en palabras de Unamuno, cuya mayor rareza es la naturalidad.

En América el doctor García trabaja en el Departamento de Farmacología que a la sazón dirigía el Prof. Furchgott, descubridor del óxido nítrico (inicialmente EDRF) y premio Nobel de Medicina y Fisiología 1998. Con él formaba equipo entre otros el Prof. Sada Kirpekar, un modesto, inteligente y original investigador venido de la India, reciclado en Inglaterra y finalmente asentado en New York, por elección del Prof. Furchgott que en aquellos días cumplía un año sabático en la Universidad de California. Por esa razón Antonio empezó a trabajar con el Dr. Kirpekar una mente privilegiada que le introdujo en la moderna farmacología del sistema nervioso, el papel de los iones en los procesos de exo y endocitosis adrenérgicos y en general en el estudio de los mecanismos de la transmisión sináptica concretamente en la importancia del calcio, la mitocondria y el transporte de las vesículas sinápticas.

Por entonces conoce al Prof. Ronald Rubin que junto con el Prof. Douglas habían descrito el papel del calcio en la secreción de catecolaminas por las células cromafines de la medula adrenal y acuñaron la expre-

sión «acoplamiento excitación secreción» que ha tenido éxito universal. Con ese motivo publican multitud de trabajos en las revistas de más alto nivel internacional.

VII

Desde entonces viene su afición por el estudio detallado de la médula adrenal, un símil periférico de neuronas con las que comparte muchas propiedades funcionales. En ese momento 1974 vuelve a España, inicia una nueva andadura en la Universidad de Valladolid formando un grupo de investigación con gente joven (Valentín Ceña, Francisco Horga, José María Arnaiz, etc.) siempre manteniendo lazos con sus Maestros americanos. De esta época surgen trabajos de gran calado que se publican en las mejores revistas del mundo. Allí estudia con profundidad el papel del calcio y de la ATPasa, sodio potasio dependiente en el proceso de neurosecreción.

VIII

Siendo ya Catedrático de Farmacología, realiza un paso breve por la Universidad de Bilbao. En 1982 se traslada a la Facultad de Medicina de Alicante y allí forma uno de los grupos de Neurofarmacología, más sólidos dentro y fuera del país, partiendo de la nada. Su labor junto con el Prof. Carlos Belmonte acaba cristalizando en el Instituto de Neurociencias de Alicante, modélico y único en su género y centro de referencia mundial. Con su grupo de colaboradores estudia con detalle la entrada de calcio en las células aisladas y cultivadas de la médula adrenal y el papel crítico en la liberación de neurotransmisores. En este tiempo le preocupa las entradas de calcio a la célula cromafín. Usa diversas y sensibles técnicas, fármacos y toxinas para su estudio y describe detalladamente los diversos tipos de canales para la entrada de calcio, Publica trabajos transcendentales de gran repercusión y acaba siendo una referencia mundial sobre los canales de calcio en la célula cromafín, trabajos que son ya clásicos en su campo.

IX

Después de una amplia serie de conversaciones con la Universidad Autónoma y la de Alicante, Antonio vuelve a la Facultad de Medicina Au-

tónoma de Madrid, al Departamento de Farmacología y Terapéutica en la década de los 90. Allí pone en marcha con el Prof. Erwin Neher premio Nobel de Medicina y Fisiología, la técnica del pach-clamp, una herramienta sin precedentes, para el estudio de la fina dinámica funcional de las células cromafines aisladas de la adrenal bovina.

Curiosamente el doctor Erwin Neher, construyó el primer equipo de pach-clamp personalmente, manejando condensadores, resistencia, alicates, tenazas y otras herramientas como un técnico avezado.

X

En esta época Antonio establece colaboración con numerosos grupos de la industria Farmacéutica y se ve enfrascado en problemas de neuro-secreción, modulación y búsqueda de nuevos medicamentos con vistas a las enfermedades neurodegenerativas; tipo Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrofica, etc. Es este el momento en el que se pone en marcha la Fundación Teófilo Hernando y la UAM aprueba después de años la creación del Instituto de investigación y Desarrollo de Fármacos que en la actualidad, tiene una producción científica de primera magnitud con patentes de fármacos originales, obtenidos en colaboración con químicos tales como Rafael León, Cristóbal de los Ríos UAM, José Marco del CSIC, Enrique Gálvez y Julio Álvarez Builla de Alcalá de Henares.

XI

En los últimos años el profesor García ha creado Unidades de Ensayos Clínicos en los Hospitales de la Princesa y en el Gómez Ulla y un Centro de Control de Ensayos Clínicos en el Parque Científico de Cantoblanco. Además organiza uno de los Másters ya clásicos Monitorización de Ensayos Clínicos que ya lleva muchos años de andadura e inicialmente estaba localizado en el Hospital de La Princesa y el Máster de Investigación Farmacológica con dos años de duración y alto prestigio. En este momento me viene al recuerdo el trabajo que ambos hicimos poniendo en marcha el Minicongreso de Farmacología y Terapéutica en el año 1977 ya en su 36 edición, en el que en la actualidad deben participar todos los estudiantes de la Facultad de Medicina. Al margen de esto durante mi estancia en la Facultad con su colaboración pusimos en marcha nuevas formas de

enseñanza y evaluación de los estudiantes con la intención de enseñarles no a memorizar ,sino a pensar y discernir lo útil de lo accesorio. En muchos casos lo conseguimos y curiosamente cuando antiguos alumnos nos encuentran, siempre recuerdan con cariño y emoción la época que participaron en el Minicongreso y las lecciones de Farmacología con los clásicos guiones que les facilitábamos. No quiero dejar de reseñar que durante uno de los primeros Minicongresos de Farmacología, un grupo de estudiantes abordó el problema de la Enseñanza de la Farmacología en la UAM y publicaron un libro que presentaron en el Minicongreso que podría considerarse como tesina, donde evaluaron aspectos científicos, docentes, éticos, personales y de comportamientos de profesores y personajes invitados. Concretamente, y ello le hizo una gran ilusión al Prof. García, preguntados los estudiantes sobre los profesores de otras Facultades que invitamos a dar charlas en varias ocasiones al año, entre ellos estuvo el Prof. Don Luis Felipe Pallardo, ya parkinsoniano y emérito pero que según todos los alumnos fue la lección más humana, interesante y modélica que recibieron por un invitado.

XII

El doctor García ha sido lo que yo podría llamar un excelente emprendedor. Creó inicialmente una Minirevista en Valladolid. Fue editor de la revista *Tiempos Médicos*, de la revista *Farmacología del Sistema Nervioso de Prescripción de Fármacos*, de *Actualidad Farmacológica y Terapéutica* y alguna más. Además colaboró durante muchos años con la revista *Noticias Médicas* como columnista perpetuo hasta que la revista desapareció en el 2015. Con mucho éxito. No quiero olvidar la organización de la Reunión Internacional de la Medula Cromafin por vez primera en un hermoso Hotel de Ibiza con la participación de Farmacólogos del mundo entero, que continua reuniéndose cada año en diversos lugares del mundo, así como la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, además de las reuniones de FARMADRID (Farmacólogos de la Comunidad de Madrid). Dentro de este mismo apartado quiero señalar el alto porcentaje de tesis doctorales de alumnos médicos y no médicos que se formaron en bajo su dirección. Este es el momento de hacer constar los numerosos trabajos científicos extraordinarios que ha publicado el profesor Antonio García, en revistas del mas alto impacto internacional que son bastantes más de los que apa-

recen como el «más de» que con frecuencia se indica en los curriculums al uso. Por su importancia quiero reseñar que muchos de sus alumnos son ya Catedráticos o Profesores Titulares de Universidad. Entre ellos Valentín Ceña (Albacete), Carmen González (Albacete), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Carmen Montiel (Madrid), Luis Gandía (Madrid), Fernando Padín (Ciudad Real), Ricardo Borges (Canarias), Jorge Fuentealba (Chile), Almudena Albillos (Madrid), Manuela García (Madrid), Francisco Sala (Alicante), José Francisco Horga (Alicante), y Judith Carreiro (Brasil) entre otros. Muchos otros trabajan en la industria Farmacéutica. Laboratorios de Investigación o en organismos gubernamentales. Ellos me perdonaran que no les cite aquí. No querría olvidar a nadie.

XIII

El profesor García ha recibido numerosos premios y distinciones. Solo citaré alguno de ellos. Doctor Honoris Causa por Universidad de la Laguna, Tenerife, Premio Severo Ochoa de Investigación y Medalla de Oro de la Comunidad de Murcia. Molina de Segura, su Ciudad Natal, le ha dedicado una Calle y un Centro de Salud lleva su nombre. Para mí este ejemplo representa un mentís al aforismo «nadie es profeta en su tierra». Antonio es un ejemplo.

Conocí al profesor García estos días hace cincuenta años. Parece mentira. Desde entonces hemos mantenido una fraternal amistad y colaboración. Solo una persona con su talante y talento de muchos quilates, su bonhomía, generosidad, altruismo y humildad ha hecho posible esta larga andadura. ¡Gracias!

XIV

Quiero terminar esta presentación convencido de que:
 QUIEN ha hecho todo esto y mucho más que no cuento.
 QUIEN no presume de sus éxitos a los que considera con humildad.
 QUIEN se ha exigido a sí mismo más que a los demás y les ha dado ejemplo.

QUIEN está siempre cuando es necesario y a veces sin serlo.

QUIEN está dispuesto a ayudar sin límites.

QUIEN siendo un hombre muchas virtudes no presume de ellas.

QUIEN siempre ha dado más de lo que recibió.

QUIEN no tiene lugar para la rutina.

QUIEN piensa en palabras de Ortega que «solo cabe progresar cuando se piensa en grande y solo es posible avanzar cuando se mira lejos».

Por fuerza ha de ser «todo un hombre», fuera de lo común.

Finalmente no quiero olvidar a su familia Estrella, Estrellita, Antonio Miguel y Arturo que han vivido a su lado una vida ejemplar, el mejor de los regalos que uno puede recibir. Todos. Ellos y Él.

DIVERTIRSE CON LA CIENCIA Y DOCENCIA FARMACOLÓGICAS

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO GARCÍA GARCÍA

Académico Correspondiente Honorario

Señor presidente, señores académicos, señoras y señores:

Me cabe el honor de dirigirles unas palabras con motivo de mi recepción en esta docta Casa como académico correspondiente honorario. De esta palabra dice el DRAE: «Honorario, que da honor»; y para honor reza así: «cualidad moral que lleva al cumplimiento de los propios deberes respecto del prójimo y de uno mismo». Por su parte, el María Moliner da a la palabra honra una connotación de orgullo; el que yo siento en este momento por pertenecer a partir de hoy a esta ilustre institución.

Mi discurso lleva por título «Divertirse con la ciencia y docencia farmacológicas». Lo desarrollaré en los apartados siguientes: 1. La elección del camino; 2. La emoción del descubrimiento científico; 3. La práctica de la ciencia hoy ¿nos divierte todavía?; 4. La idea IFTH; 5. La educación médica; y 6. Los agradecimientos.

1. LA ELECCIÓN DEL CAMINO

Corría el año 1967 cuando el profesor Teófilo Hernando Ortega me recibió por primera vez en la imponente biblioteca de su casa, en el madrileño Barrio de Salamanca. Se interesó por mis estudios de cuarto de medicina, me dio algunas separatas de sus trabajos sobre la digital que guardo como oro en paño, y me envió con una carta al profesor Benigno Lorenzo Velázquez. En ella le transmitía mi interés por conocer de primera mano el método experimental, que conocía teóricamente por las didácticas clases de fisiología del profesor Antonio Gallego y por la lectura de tres libros que a mi veinteañera edad me impactaron profundamente, «El Método Experimental» de Claude Bernard, las «Reglas y Consejos

sobre Investigación Científica» de Santiago Ramón y Cajal». Y «El árbol de la ciencia» de Pío Baroja.

Don Benigno me condujo a uno de los vetustos laboratorios del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense y me presentó al profesor Pedro Sánchez García, quien estaba haciendo un experimento en la aurícula de cobayo, que se contraía rítmicamente al son que le cantaba el estimulador Grass. Don Pedro acababa de regresar de Nueva York en donde había realizado su formación posdoctoral con la égida de Robert Furchgott, quien en 1998 recibiría el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento del óxido nítrico. Con la ayuda de don Pedro, pronto aprendí a montar la aurícula del cobayo; cuando ví por vez primera cómo la adrenalina aumentaba vertiginosamente su fuerza de contracción, y que el recién descubierto propranolol mitigaba este efecto, quedé vivamente impresionado.

Como estudiante de medicina que era, quise también poner a prueba mi vocación médico-asistencial. En tercer curso tuve la suerte de asistir al curso de propedéutica clínica del profesor Luis Felipe Pallardo, en el Hospital Clínico San Carlos. Todavía recuerdo las impactantes lecciones que impartía el profesor Pallardo, que me impulsaron a pedirle que me admitiera como alumno interno en el madrileño Hospital de la Cruz Roja, en donde pasé tres inolvidables años aprendiendo el oficio de médico, historiando y explorando a los pacientes y, ocasionalmente, presentando algún caso en las sesiones clínicas.

Así pues, durante los cursos clínicos simultaneaba mi actividad estudiantil en la Cruz Roja por la mañana y en el laboratorio por la tarde. Como a cualquier estudiante de medicina, al acercarse el final de la carrera se me presentó con toda su crudeza el camino a elegir, el más transitado (ser médico asistencial) o el más incierto (ser médico farmacólogo). El poeta estadounidense Robert Frost se planteaba esta dicotomía en su poema «El camino no elegido»:

Dos caminos divergían en un bosque amarillo
y pesaroso al no poder viajar por ambos
y ser un solo viajero, largo tiempo me detuve
y escudriñé uno tan lejos como pude,
hasta donde se perdía entre la maleza.

Luego tomé el otro, también ameno y llano,
y dotado quizás de mayor atractivo
por su pasto suave que pedía ser hollado,

aun cuando los que por allí pasaran,
ambos del mismo modo habrían transitado.

Y ambos esa mañana se extendían igualmente,
hojas que ningún pisada había ennegrecido.
¡Oh! Seguí el camino un día más,
aun sabiendo que a un paso le sigue otro;
y preguntándome si debería haber regresado.

Debo estar diciendo esto con un suspiro,
en algún lugar, dentro de muchos años:
dos caminos divergían en un bosque, y yo...
Yo tomé el menos transitado de los dos,
y aquello fue lo que cambió todo.

En su comentario sobre este poema, vertido en el libro «Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM», la entonces estudiante de medicina y ya doctora, Ángela Gutiérrez Rojas, asevera que en realidad Frost pretendía burlarse de la indecisión que nos domina ante las bifurcaciones que encontramos en el camino de la vida. No obstante y para su sorpresa, el poema fue asimilado de forma literal por el público, sirviendo de acicate para que el amigo del poeta Edward Thomas, tras leerlo, decidiera alistarse en la Primera Guerra Mundial durante la que murió en combate.

Esta idea aparece también en la estupenda película «El Club de los poetas muertos»; el profesor John Keating, magistralmente interpretado por Robert Williams, dice a sus jóvenes alumnos que formaban un corro alrededor de él:

«Ciertamente la vida nos obliga a tomar decisiones, a dejar unos caminos atrás en favor de otros, sabiendo que de la alternativa escogida dependerá nuestro futuro. Podemos escoger el camino más fácil, el más transitado o por el contrario aventurarnos a caminar a nuestro aire y labrar nuestro propio recorrido».

En mi caso, la espectacular respuesta contráctil del corazón expuesto a la adrenalina, me llevó a la elección del camino menos transitado de la investigación y docencia farmacológicas.

2. LA EMOCIÓN DEL DESCUBRIMIENTO CIENTÍFICO

La Academia Nacional de las Ciencias de los Estados Unidos de América difundió hace un tiempo un opúsculo dirigido a los jóvenes que emprendían una carrera científica. Para ilustrar las emociones inherentes al descubrimiento científico narraba una historia relacionada con la conjugación entre paramecios:

«Corría el año 1937 cuando, en su laboratorio de la estadounidense Universidad John Hopkins, el joven Tracy Sonneborn buscaba las condiciones precisas para que dos tipos de paramecios formaran una especie de puente por el que pudieran intercambiar material genético. Durante varios meses, Tracy había estado mezclando varias parejas de paramecios utilizando los más variados medios de incubación, sin resultado alguno. Tras una jornada de trabajo agotador y, cuando a altas horas de la noche se preparaba para irse a casa, mezcló una última pareja de paramecios que comenzaron a conjugarse entre sí y a formar agregados. Presa de una excitación rayana en el delirio buscó por los desiertos laboratorios a algún colega para compartir con él tamaño acontecimiento. No encontró a nadie. Corrió al vestíbulo del edificio y arrastró al vigilante hasta el microscopio para que observara la espectacular reacción. Es probable que el vigilante creyera que el joven biólogo sufría un ataque de locura y que no entendiera la importancia del experimento de Tracy Sonneborn, que abrió la puerta al estudio de la genética de organismos unicelulares protozoarios».

En sentido parecido se expresaba el profesor Severo Ochoa con el resultado de un descubrimiento relacionado con la oxidación del NADPH:

«Pocas veces he sentido una emoción en mi vida igual a aquella que se produjo al ver la aguja del espectrofotómetro moverse en la dirección correcta (indicando oxidación del NADPH) cuando añadí una gota de solución de bicarbonato conteniendo CO_2 a una mezcla de dehidrogenasa isocítrica, alfa cetoglutarato, NADPH e iones manganeso. Recuerdo que salí del pequeño cuarto en que estaba el espectrofotómetro, gritando: Venid, venid a ver esto. Mi entusiasmo me había hecho olvidar que eran las nueve de la noche y que en el laboratorio no quedaba nadie».

En su libro «Reglas y consejos sobre investigación científica», don Santiago Ramón y Cajal recogió toda la belleza y emociones implícitas

en la práctica de la ciencia. Desde hace años regalamos este libro a los estudiantes de doctorado de nuestro Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento (ITH) de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y más recientemente nuestro decano, el profesor Juan Antonio Vargas, también lo regala a los estudiantes de medicina recién graduados. Ochoa dice de este libro:

«Se trata de uno de los libros que más he leído y releído en mi vida porque no ha habido nadie en nuestra época, a quien yo haya admirado tanto como a Cajal. Este libro de don Santiago, debería ser lectura obligatoria de todos los estudiantes de los últimos cursos de bachillerato. En España, hoy día, se fomenta y promueve escasamente la investigación y es un hecho incontrovertible que en épocas recientes la grandeza de un país se mide no solo en función de sus contribuciones al arte y a la literatura, en las que España ha sobresalido siempre, sino también en función de sus contribuciones al aumento del caudal de nuestros conocimientos de la naturaleza, del mundo en que vivimos y, en conjunto, del mundo entero.» En esta dirección va una de sus frases dirigidas a los jóvenes, que pude leer en un lugar destacado del Museo Severo Ochoa de Luarca, su pueblo natal:

«Si os apasiona la ciencia haceros científicos. No penséis lo que va a ser de vosotros. Si trabajáis firme y con entusiasmo, la ciencia llenará vuestra vida»

Cuando los periodistas preguntaron a Salvador Moncada por su exclusión del Premio Nobel concedido al óxido nítrico contestó que «los científicos no trabajamos para que nos den premios. Si nos los dan son bienvenidos; pero la recompensa a nuestro esfuerzo está en la belleza de la práctica de la ciencia, en su valor intrínseco», apuntó Moncada.

3. LA PRÁCTICA DE LA CIENCIA HOY ¿NOS DIVIERTE TODAVÍA?

Luigi Anastasia, un químico orgánico que trabaja en la Universidad de Milán, publicó en 2013 un comentario en la revista *Drug Discovery Today* que tituló «Ser un científico hoy: ¿nos divierte todavía?». Su contenido viene a colación para contrastar la ciencia que practicaba Tracy Sonneborn, cuando en 1937 descubriera la conjugación entre paramecios, y la práctica actual de la ciencia. Anastasia resume certeramente las actividades que actualmente desempeña un profesor de universidad: 50

correos electrónicos esperando respuesta, redacción de un proyecto de investigación para presentar en una convocatoria con plazos cortos, dos o tres manuscritos para evaluar con urgencia, la tesis de un colaborador que requiere una revisión extensa, las fútiles reuniones de departamento, la revisión por tercera vez de un manuscrito para el que los evaluadores piden nuevos experimentos, mantenerse al día con la jungla de datos poco contrastados que aparecen en el número creciente de revistas en soporte electrónico, la obsesión por publicar en revistas con el mayor impacto posible. Un científico del siglo XXI se cataloga según la suma algebraica del dinero que consigue para sus proyectos, más el factor de impacto total de sus publicaciones, más su índice h , más el número de citas que reciben sus artículos. Estos parámetros han matado la verdadera esencia de la ciencia es decir, disfrutar con su práctica a la vez que pueda ser útil a la sociedad.

Hace dos años solicité la financiación por el MINECO de un proyecto de investigación. Los comentarios de los evaluadores fueron positivos y el proyecto se financió. Curiosamente, en sus comentarios notaron que mi grupo era productivo pero que publicábamos en revistas de mediano impacto. ¿Qué quería decir mi anónimo colega científico con mediano impacto? ¿Comparado con qué? Porque nuestros trabajos, los de los químicos médicos, los electrofisiólogos y los neurofarmacólogos de mi Instituto Teófilo Hernando solemos publicar en revistas científicas clásicas, con una historia centenaria o casi centenaria de fisiología o farmacología. ¿Acaso el 5 de factor de impacto de la revista *Journal of Physiology*, la revista portavoz de la *Physiological Society* británica en la que desde hace más de 100 años han publicado su mejor trabajo decenas de Premios Nobel, o el 4.5 de factor de impacto de la histórica revista alemana *Pflüger's Archiv European Journal of Physiology*, o el 4 de factor de impacto del *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, la revista portavoz de la Sociedad de Farmacología de los EEUU desmerecen de otras revistas de biología molecular, genética o medicina, con mayores factores de impacto?

Los científicos deberíamos huir de las modas como de la peste; debemos seguir con fidelidad nuestra línea de trabajo y perder el miedo a la famosa frase «publicar o perecer» pues, en cualquier caso, aunque publiquemos cientos de artículos en las modernas revistas con mayor factor de impacto, solo para cumplir con las exigencias y presiones de los burócratas de la ciencia, no vamos a ser más felices ni vamos a aportar nada útil a la sociedad, que paga nuestros salarios. Es, pues,

necesario y urgente que plantemos cara a esos burócratas para que nos dejen trabajar y disfrutar de la ciencia, como hicieron nuestros mentores antaño y que, por cierto, condujeron a descubrimientos grandes, medianos o pequeños pero que en conjunto, han sido harto beneficiosos para la sociedad. En este contexto, cabe destacar los fantásticos descubrimientos recientes de los antiviriasícos directos tipo sofosbuvir con potencial para curar la hepatitis C, los inhibidores tinib de tirosina cinasa que han revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, o los anticuerpos monoclonales que mejoran drásticamente la calidad de vida de los pacientes que padecen cáncer, psoriasis, artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal. Estos espectaculares logros de la buena ciencia no tienen nada que ver con la obsesión factor de impacto.

Entre la dicotomía de «publicar o perecer» a cualquier precio, y la pausada práctica de la ciencia, con toda su grandeza y belleza, los investigadores de hoy tenemos que encontrar un compromiso para seguir divirtiéndonos haciendo buena ciencia que mejore el bienestar de la sociedad. Para ilustrar esta idea, resumiré un artículo de 1975 sobre un trabajo que fue parte de mi tesis doctoral dirigida por el profesor Pedro Sánchez García, y tres artículos de mi laboratorio que se han publicado recientemente.

El artículo de 1975 se publicó en el «British Journal of Pharmacology», la revista portavoz de la Sociedad Británica de Farmacología. En el artículo exploramos la hipótesis de que la inhibición de la monoamino oxidasa (MAO) mitocondrial prevenía la degradación de la noradrenalina, prolongando así su efecto inotrópico positivo, debido a la mayor liberación del neurotransmisor en las terminaciones nerviosas simpáticas del corazón. Aunque esta idea podría haber tenido una proyección clínica en lo que respecta a la interacción entre los antidepresivos inhibidores de la MAO y ciertos alimentos ricos en tiramina, aquellos experimentos no iban más allá de la curiosidad por conocer la fisiología de una sinapsis periférica utilizando los inhibidores de la MAO y la cocaína como herramientas farmacológicas.

Los tres artículos recientes, 40 años después, también plantean una hipótesis de partida, pero con un peso de traslación a la clínica mucho mayor. En el primero de ellos, que apareció en 2015 en el «British Journal of Pharmacology», Rafael León sintetizó un compuesto híbrido resultado de la fusión de antioxidante melatonina con el inductor del factor de transcripción Nrf2 sulforafano. El híbrido melatonina-sulforafano

resultó tener propiedades neuroprotectoras y potencial terapéutico para tratar las enfermedades neurodegenerativas y el ictus.

Nuestro segundo artículo de 2017 vio la luz en «The Journal of Physiology», una revista centenaria portavoz de la Sociedad Británica de Fisiología. Este trabajo partía de una hipótesis básica que hemos explorado en mi laboratorio, en colaboración con el laboratorio del profesor Javier García Sancho de la Universidad de Valladolid, durante las dos últimas décadas. La hipótesis implica a la mitocondria como reguladora de la homeostasia del calcio mensajero en los procesos de liberación por exocitosis de los neurotransmisores. Para explorar esta hipótesis necesitábamos una molécula que bloqueara selectivamente el intercambiador sodio-calcio de la mitocondria, que sintetizó Cristóbal de los Ríos en el Instituto Teófilo Hernando y acuñó como ITH12662. Esta estrategia sintética tiene como trasfondo la búsqueda de nuevas dianas para la neuroprotección farmacológica.

El tercer artículo acaba de aparecer en la revista «Neuropharmacology» y explora el efecto neuroprotector del IG20, un curioso compuesto sintetizado en el laboratorio de Alfonso Fernández Mayorals en el Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Esta molécula es un sulfoglicolípido que remeda al sulfátido endógeno implicado en la síntesis y estabilización de la mielina. Hemos demostrado, además, que el IG20 posee efectos neuroprotectores y que tiene potencial para facilitar la neurorreparación por prevenir la formación de la cicatriz glial que se forma tras un traumatismo de la médula espinal.

Del análisis comparativo de un trabajo de laboratorio de 1975 con otros recientes se deducen algunos hechos curiosos. Llama la atención que en el artículo de 1975 solo lo firmáramos dos autores mientras que en lo más recientes, los autores somos entre 9 y 13. Ello tiene una explicación lógica: mientras que el artículo de 1975 tan solo exploraba la fuerza de contracción del corazón como indicadora de la neurotransmisión simpática, en los artículos recientes se utilizan varias técnicas y modelos experimentales fruto del progreso de la biología molecular. Esta complejidad metodológica no está al alcance de un solo laboratorio y por ello hoy la ciencia se practica en colaboración con varios grupos de investigadores. Un segundo aspecto a destacar es la mayor proyección de los esfuerzos científicos hacia potenciales aplicaciones clínico-terapéuticas, caso de las actividades de nuestro Instituto Fundación Teófilo Hernando, cuyo origen y evolución describo seguidamente.

4. LA IDEA IFTH

Desde que me doctoré en medicina en el año 1970 hasta el momento de escribir estas líneas ha transcurrido casi medio siglo, tiempo suficiente para mirar atrás y analizar lo que llamo concisamente la idea IFTH. Este acrónimo emergió de la fusión de otros dos a saber, el del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento (ITH), un instituto oficial de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y el de la Fundación Teófilo Hernando (FTH), una entidad privada sin ánimo de lucro, que surgió para apoyar la investigación y la formación de personal investigador del ITH. Dada la simbiosis existente entre ambos centros, Arturo García de Diego, director de la FTH y gerente del ITH, sugirió que sus actividades se reflejarían mejor con la contracción de ambos logos y denominaciones, es decir, IFTH, Instituto Fundación Teófilo Hernando de I+D del Medicamento.

Tras esta descripción de nuestra afiliación, cabe destacar al protagonista que da nombre al IFTH, el profesor Teófilo Hernando. Don Teófilo tuvo como profesor a don Santiago Ramón y Cajal quien más tarde le sugirió salir fuera de España para formarse. Así recaló en el floreciente Instituto de Farmacología creado por Oswald Schmiedeberg en el Estrasburgo alemán de finales del siglo XIX y primeros del XX. Con su regreso a España, don Teófilo perfiló la nueva ciencia farmacológica en la entonces Universidad Central de Madrid, hoy Universidad Complutense. Con justa razón a don Teófilo le consideramos como el adelantado de la farmacología española, tanto en su vertiente básica como clínica. Por donde quiera que vamos los promotores de la idea IFTH y los miembros del Instituto Fundación, llevamos con respeto y orgullo el egregio nombre de don Teófilo. La Fundación que lleva su nombre nació en 1995 para honrar su memoria. Ello fue posible gracias al decidido apoyo de su hijo, el profesor Luis Hernando Avendaño y de su hija, doña María Hernando Avendaño.

Sobre la personalidad de don Teófilo han escrito novelistas (Azorín, José Martínez Ruiz), poetas (Juan Ramón Jiménez) y médicos (Carlos Jiménez Díaz). Pero quizás, el retrato más exacto lo hizo don Gregorio Marañón en los siguientes términos:

«Acaso lo mejor de su biografía sería siempre lo que yo puedo añadir a ella, porque lo he aprendido a su lado: que Hernando es raro ejemplo de esos seres humanos que poseen la virtud de alegrarse del bien de los demás, y el mal que les hacen perdonarlo con la misma rapidez con que respiran. De estos liberales hombres quisiera ver poblada España».

Los miembros del Departamento de Farmacología y Terapéutica (DFT) que fundara el profesor Pedro Sánchez García en la Facultad de Medicina de la UAM a principios de los años 70 del pasado siglo, implicados inicialmente en el proyecto ITH, fuimos pocos pero creíamos en la idea y apostamos por ella. Así, Mercedes Salaices, Manuela García López, Luis Gandía Juan, Mercedes Villarroya, Carlos Sánchez Ferrer, Pedro Sánchez García, Francisco Abad, Concha Peiró, Jesús Frías, otros miembros de otros departamentos y de los hospitales vinculados a la Facultad de Medicina y yo mismo sentíamos que el DFT, que era puntero en neurociencia y en investigación cardiovascular, no tenía el enfoque más traslacional de la I+D del medicamento. Por otra parte, en los años 90 del siglo XX ya comenzamos a establecer colaboraciones con empresas farmacéuticas de dentro y fuera de España. Inicialmente, estas colaboraciones se enfocaron hacia el estudio de nuevos compuestos en desarrollo para, fundamentalmente, conocer su diana farmacológica y su mecanismo de acción. Pronto, sin embargo, nos dimos cuenta de que si queríamos convertirnos en un eficiente instituto con investigación propia más las colaboraciones externas y servicios, debíamos incorporar a nuestras actividades los ensayos clínicos.

A mediados de los años 90 del siglo pasado, iniciamos el camino para la aproximación de la química médica y el cribado farmacológico en proyectos conjuntos con Carlos Sunkel (Laboratorios Alter), Julio Álvarez Builla y Enrique Gálvez (Universidad de Alcalá de Henares). Al iniciarse el siglo XXI, la idea IFTH se enriqueció con una colaboración con el profesor José Luis Marco, un químico médico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Hicimos un acuerdo para que los doctorandos Cristóbal de los Ríos primero y más tarde Rafael León, hicieran sus tesis doctorales desde una óptica pluridisciplinar es decir, sintetizando sus compuestos en el CSIC y estudiando sus perfiles farmacológicos en el área de la neuroprotección, las enfermedades neurodegenerativas y el ictus en el IFTH. Coincidiendo con esta original estrategia, en el IFTH se desarrollaban con pujanza los estudios de los mecanismos implicados en la neurotransmisión, en la neurodegeneración y, por ende, en la posibilidad de interferir en algunas de las vías de señalización que conducen a la muerte neuronal con algunas de las moléculas sintetizadas por los químicos médicos. Estas líneas neurofarmacológicas fueron desarrolladas fundamentalmente por Manuela García López, Javier Egea y Mercedes Villarroya (neurotoxicidad, neuroprotección) y por Luis Gandía y yo mismo (neurotransmisión, neurofarmacología). Esta sinergia entre

químicos médicos y farmacólogos culminó con la creación de un laboratorio de química médica y cribado farmacológico (QMCF) en la propia Facultad de Medicina que llevan, con creciente productividad, Cristóbal de los Ríos y Rafael León. También se incrementaron las colaboraciones externas con otros químicos médicos del CSIC, Santiago Conde, Maribel Rodríguez y Alfonso Mayoralas.

Para intentar sacar adelante las patentes generadas por los químicos médicos, en 2011 creamos la «spinoff» DNS Neuroscience (DNS, «Drugs for Neurodegeneration and Stroke») que tiene su sede en el Parque Científico de Madrid (PCM) en el Campus de la UAM en Cantoblanco. Además de esta actividad, actualmente DNS está creando un catálogo de reactivos químicos con distintas actividades biológicas, derivadas de la actividad sintética de la unidad QMCF, para ofertarlos a la comunidad científica internacional con la idea de que los utilicen como herramientas en sus trabajos de investigación biológica. Estamos desarrollando también herramientas informáticas *in silico* para definir el potencial perfil farmacológico, toxicológico y farmacocinético de una nueva entidad química cabeza de serie y de sus derivados. Una tercera línea de DNS se relaciona con el reposicionamiento de medicaciones en uso clínico, buscando indicaciones alternativas en las enfermedades del sistema nervioso. Finalmente, estamos desarrollando otra línea en el campo de los complementos alimenticios.

Como mencionaba anteriormente, la idea IFTH quedaba incompleta sin incluir entre sus actividades la investigación clínica, particularmente en el área de los ensayos clínicos (EECC). Esta línea tuvo su origen en la primera Unidad de Ensayos Clínicos Fase I que creamos en la Facultad de Medicina, de la mano del profesor Jesús Frías. Actualmente tenemos conveniadas tres de estas unidades con un total de 48 camas y una experiencia acumulada de más de 200 ensayos clínicos fase I. Pero en los últimos años la actividad del IFTH en este área abarca también las fases más avanzadas (II, III y IV) de los ensayos clínicos, a nivel nacional e internacional.

La idea IFTH no tenía futuro si no la sacábamos fuera del DFT y de la UAM. Pronto nos dimos cuenta de ello y creamos la Red GENN, mucho antes de que tomara cuerpo la idea IFTH. Se nos ocurrió crear una red de investigadores que inicialmente nos reuníamos dos veces al año y que luego se convertiría en el Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección (Red GENN). Esta Red ha generado decenas de colaboraciones entre científicos de España e Iberoamérica y a sus

reuniones anuales acuden unos 70 a 100 participantes. La última reunión número 37, organizada por miembros del IFTH en la Universidad de Granada, se celebró en esta bellísima ciudad en diciembre de 2016. Como novedad, cabe resaltar que a ella han asistido también los miembros del IFTH que se dedican a los ensayos clínicos; durante 3 días, cada grupo celebró sus reuniones por separado pero hubo una sesión conjunta sobre I+D del Medicamento y las relaciones del IFTH con la industria farmacéutica.

El IFTH, que creó e impulsó la Red GENN y gestiona y coordina cada reunión con el Comité Local (por ejemplo, en el caso de Granada con Enrique Cobos y Ángeles Montilla), también creó y coordina la Reunión Anual de los Farmacólogos de la Comunidad de Madrid (FARMADRID), que se celebra a finales de junio en una de las universidades, hospitales o empresas farmacéuticas de Madrid. La reunión Farmadrid-25 se celebró en julio de 2016 en la Facultad de Medicina de la UAM, con la participación de 150 químicos médicos y farmacólogos. Finalmente, en junio de 2016, el IFTH creó, gestionó y organizó en Madrid la I Jornada de estudios Fase I en España y está preparando la II Jornada que se celebrará en Barcelona en junio de 2017. Estas redes de investigadores son una de las riquezas del IFTH, que le dan sentido y permiten su progresiva consolidación.

Pero con ser importante, la I+D+i no es la única actividad del IFTH, que desarrolla también una intensa labor de formación de personal experto en I+D del Medicamento. Con sus másteres en Monitorización de Ensayos Clínicos (18 ediciones) y en I+D del Medicamento (6 ediciones) hemos contribuido a la inserción laboral de más de sus 600 alumnos en los entornos de la I+D del Medicamento, léase en empresas farmacéuticas, CRO («Contract Research Organisations»), unidades hospitalarias de investigación clínica y sociedades científicas médicas.

Aún cuando el IFTH ha compartido y comparte los laboratorios y despachos del DFT en la Facultad, en los últimos años su crecimiento ha obligado a la ubicación de su sede central en el PCM ubicado en el Campus de la UAM. Sin embargo, su relación con el DFT continúa siendo muy estrecha y fructífera. El camino recorrido sugiere que debemos ver con cierto optimismo la idea original en el sentido de convertir al IFTH en un centro internacional de referencia en I+D del medicamento. Creemos que en el próximo quinquenio podremos mantener esta tendencia creciente, sin prisa pero sin pausa, para así consolidar la idea IFTH, albergándola en un edificio propio en el Campus de la UAM.

5. LA EDUCACIÓN MÉDICA

A propósito de la educación médica, me resulta grato recordar unas palabras entresacadas de una comunicación que hizo don Teófilo en esta Casa en 1974, un año antes de morir:

«La enseñanza de la farmacología ha sido mi máxima preocupación porque creo que constituye la razón de la existencia del médico cuya misión, final y delicada, después de explorar minuciosamente al enfermo, es aconsejarle el remedio o los remedios adecuados. Todo consejo es un fármaco: desde el antibiótico que cura o el analgésico que alivia, hasta la palabra, no solo capaz de aliviar y curar, sino incluso de producir una reacción adversa por un mecanismo semejante al de cualquier medicamento».

La educación es una tarea maravillosa. En la primavera de 2013 vinieron a verme unos alumnos que se licenciaban ese año en la Facultad de Medicina de la UAM. Me pidieron, en nombre de la clase, que pronunciara unas palabras de aliento y despedida en el acto académico de graduación de la cuadragésima promoción. Los alumnos me recordaron el minicongreso, los seminarios de farmacología de tercero y sexto, y sus presentaciones con diapositivas que terminaban con un apunte poético y humanístico. Visto desde fuera, este apunte humanístico de nuestra actividad educativo-médica puede parecer extraño. La sociedad que nos ha tocado vivir, dominada por el relativismo, entiende poco del humanismo. Sin embargo, desde que Hipócrates lo cultivara en su práctica médica, la figura del médico humanista, culto y aficionado a la literatura y las artes, ha sido paradigmática a lo largo de los siglos.

Ejemplo preclaro de médico humanista fue Andrés Laguna, un segoviano típico hombre del Renacimiento que trabajó en varias universidades europeas y fue médico de Carlos I y Felipe II. Pero posiblemente sea William Osler el mejor ejemplo de médico humanista de todos los tiempos. Su pensamiento, que reflejó en multitud de conferencias dirigidas a estudiantes de medicina, impartidas a finales del siglo XIX y principios del XX, se resume en pocas palabras. Osler exhorta a la organización del tiempo, del trabajo y del estudio, a la laboriosidad, a conservar la calma, a respetar a los demás, a la compasión, a seguir estudiando y aprendiendo de la propia experiencia durante toda la vida y, sobre todo, a anteponer el interés de los enfermos sobre todo lo demás.

Poco es lo que se puede innovar en el terreno de la educación médica. A lo largo de más de cuatro décadas de dedicación a la docencia de la farmacológica básica y la farmacología clínica para los estudiantes de medicina de las universidades de Valladolid, Alicante y UAM he podido vivir curricula médicos integrados, coordinados y basados en asignaturas independientes. Todos conducen al mismo fin, formar a un médico con una sólida base general para que luego se incorpore al sistema MIR para su especialización. Y probablemente las diferencias entre uno y otro modelo docente no afecten al «producto» final. ¿Va a afectarlo el modelo de Bolonia? No creo. Cabe, sin embargo, hacerse la siguiente pregunta: ¿queremos solo formar a un médico experto en su oficio o también, como futuro médico y universitario, querríamos contribuir a reforzar su formación humanista y a despertar en él la sensibilidad hacia el paciente como ser humano que sufre? Difícil pregunta con respuesta incierta, dados los tiempos de relativismo que corren.

De mis 45 años de docencia médica, 35 los he vivido en la Facultad de Medicina de la UAM, en el Departamento de Farmacología y Terapéutica que creara y desarrollara hasta las más altas cotas internacionales mi maestro y amigo el profesor Pedro Sánchez García. El escudo de la UAM tiene este interesante lema «Quid ultra faciam?» ¿Qué más puedo hacer? Haciendo honor a este lema se nos ocurrió organizar un Minicongreso de Farmacología de los Estudiantes de Medicina de la UAM. Con la tutela de un profesor, los grupos de 3-4 estudiantes preparaban un trabajo bibliográfico, de laboratorio o de revisión de historias clínicas que presentaban, oralmente o en forma de paneles en el minicongreso que organizábamos durante dos días a finales del curso. El primer minicongreso se celebró en mayo de 1977 y el trigésimo séptimo se ha celebrado en abril de 2016. Si nos atenemos a que la filosofía del Plan de Bolonia implica poner el acento en la docencia práctica en pequeños grupos, con el Minicongreso nos adelantamos 33 años a este cambio; ello se debe sin duda a que escuchamos y pusimos en práctica el lema de la UAM, «Quid ultra faciam?». Hoy, los congresos de estudiantes son habituales en muchas universidades españolas y extranjeras.

Bien que valió la pena elegir el camino menos transitado para «ir más allá», siquiera fuere por la carta que me escribieron dos estudiantes, Pablo García Pavía y Jesús González Mirelis, que participaron en el Minicongreso de 2002:

«Tenemos el gusto de enviarle con esta nota el artículo “Ahorro derivado de la participación en ensayos clínicos”, que hemos

publicado recientemente en Revista Clínica Española. Este trabajo fue realizado durante nuestro tercer año de carrera y fue presentado en el XXIII Minicongreso de Farmacología. Dado que la realización de este trabajo se debe, en buena medida, al estímulo que supuso para nosotros el Minicongreso, queremos hacerles partícipes de nuestra alegría a usted y a todos los miembros del Departamento de Farmacología»

Tengo que agradecer a la UAM lo mucho que he aprendido y practicado en el Departamento de Farmacología y Terapéutica de su Facultad de Medicina durante 35 años, y de su Hospital de La Princesa durante los últimos 20 años. Pero si algo muy especial debo a la UAM y a La Princesa es la posibilidad que me han brindado, porque así lo propicia su ambiente universitario, de cultivar mi afición por la poesía, por la palabra misteriosa que quiere decir otra cosa, sea con métrica, ritmo, cadencia y rima caso de San Juan de la Cruz en sus Coplas a lo Divino:

Tras de un amoroso lance
y no de esperanza falto
volé tan alto tan alto
que le di a la caza alcance.

Para que yo alcance diese
a aqueste lance divino
tanto volar me convino
que de vista me perdiese
y con todo en este trance
en el vuelo quedé falto
mas el amor fue tan alto
que le di a la caza alcance.

Cuanto más alto llegaba
de este lance tan subido
tanto más bajo y rendido
y abatido me hallaba
dije: «No habrá quien alcance».
Abatíme tanto tanto
que fui tan alto tan alto
que le di a la caza alcance.

Por una extraña manera
mil vuelos pasé de un vuelo
porque esperanza del cielo
tanto alcanza cuanto espera
esperé solo este lance

y en esperar no fui falto
 pues fui tan alto tan alto,
 que le di a la caza alcance.

o sea libre y sin normas, caso de Mario Benedetti en su poema «Lo que necesito de tí»:

No sabes cómo necesito tu voz;
 necesito tus miradas
 aquellas palabras que siempre me llenaban,
 necesito tu paz interior;
 necesito la luz de tus labios
 !!!Ya no puedo... seguir así!!!
 ...Ya... No puedo
 mi mente no quiere pensar
 no puede pensar nada más que en ti.
 Necesito la flor de tus manos
 aquella paciencia de todos tus actos
 con aquella justicia que me inspiras
 para lo que siempre fue mi espina
 mi fuente de vida se ha secado
 con la fuerza del olvido...
 me estoy quemando;
 aquello que necesito ya lo he encontrado
 pero aun!!! Te sigo extrañando!!!

La poesía me ha servido como herramienta pedagógica durante décadas. Con ella pretendía interesar al alumno en algo que fuera más allá de la farmacología y así contribuir, de paso, a la formación humanista y universitaria del futuro médico. La culminación de esta experiencia la alcancé con un puñado de estudiantes con los que dimos vida a la antología «Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM», que hicimos llegar a los 1500 alumnos de medicina y a algunos profesores. Siempre llevaré en mi corazón el recuerdo de los ya doctores Gabriel Liaño de Ulzurrun y Ángela Gutiérrez Rojas interpretando al Don Juan y Doña Inés de José Zorrilla, y declarándose amor mutuo con versos inmortales que sobrevivirán siempre. Ellos, sus compañeras Laura García Aguilar, Miriam García Jiménez, Ana García-Soidan, Beatriz Granero Melcon y María Herreros, junto con otros estudiantes, compilaron una variada colección de poesías para enriquecer el Recetario con sus sorprendentes y acertados comentarios. El apoyo del decano de medicina profesor Juan Antonio Vargas y el director de la Fundación Teófilo Hernando don Arturo García de Diego, hicieron posible esta edición del Recetario.

Hace unos meses invité a los treinta alumnos de mi seminario de farmacología de tercer curso a tomar un refrigerio en la Cervecería Alemana y luego nos fuimos al remozado Teatro de la Comedia, sede de la compañía Nacional de Teatro clásico. Allí escuchamos la precisa palabra castellana del actor Carmelo Gómez, interpretando a Pedro Crespo, el alcalde de Zalamea de Pedro Calderón de la Barca:

«Al rey, la hacienda
y la vida le has de dar.
Pero el honor es patrimonio del alma,
y el alma solo es de Dios».

Al salir del teatro pregunté a los alumnos si la palabra honor estaba en el vocabulario y en las relaciones sociales de las gentes de hoy, cuatro siglos después de que Lope escribiera su inmortal obra. Concluimos que el teatro clásico de nuestro Siglo de Oro reflejaba las pasiones, virtudes y defectos del ser humano de aquella época, que son las mismas de hoy.

La experiencia teatral de mis alumnos debió calar en sus corazones pues al finalizar el curso encontré sobre la mesa un pequeño cuaderno de notas y una fotografía que nos habíamos hecho con ellos el doctor Fernando Padín y yo, en nuestra excursión teatral. En la primera página del cuaderno los alumnos recogían la famosa frase del doctor Letamendi: «Gracias por enseñarnos que quien solo sabe medicina ni de medicina sabe». En las hojas de ese cuaderno cada alumno había escrito de puño y letra una poesía de su gusto y la acompañaba de un comentario personal. Acomodado en el vetusto sillón de mi despacho, fui leyendo con creciente emoción las poesías y comentarios de mis alumnos. Cuando llegué a la poesía de Gabriel Celaya «Educar», seleccionada por el alumno Jaime Garnica, la leí despacio y con atención, pues la he utilizado como herramienta pedagógica con los alumnos de varias promociones:

Educar es lo mismo
que poner motor a una barca...
hay que medir, pesar, equilibrar...
... y poner todo en marcha.
Para eso,
uno tiene que llevar en el alma
un poco de marino...
un poco de pirata...
un poco de poeta...
y un kilo y medio de paciencia
concentrada.

Pero es consolador soñar
mientras uno trabaja,
que ese barco, ese niño
irá muy lejos por el agua.
Soñar que ese navío
llevará nuestra carga de palabras
hacia puertos distantes,
hacia islas lejanas.

Soñar que cuando un día
esté durmiendo nuestra propia barca,
en barcos nuevos seguirá
nuestra bandera
enarbolada.

Al volver la página leí el breve comentario del alumno: «Muchas gracias por no solo enseñarnos farmacología sino a pensar, a divertimos aprendiendo, a formarnos como personas y como médicos. Puede estar orgulloso porque todos nosotros, sus “barcos”, llevaremos siempre su “bandera”. En ese momento, en la soledad de mi despacho, rompí a llorar. La idea de compromiso que aprendí de mi padre cuando me obligaba a trabajar en el verano si quería estudiar en el invierno, la proyecté en mi práctica docente a lo largo de mi vida académica, intentando ir más allá de la rutina y el conformismo, ¿Quid ultra faciam?».

6. LOS AGRADECIMIENTOS

¡Tengo que agradecer tanto a tantos! Mi maestro y amigo el profesor Pedro Sánchez García me ubicó en el camino de la farmacología y desde hace casi medio siglo lo hemos recorrido juntos. Gracias don Pedro por proponerme para este honroso nombramiento de Académico Correspondiente Honorario de la Real Academia Nacional de Medicina, gracias que hago extensivas a los profesores Manuel Serrano Ríos, Manuel Díaz Rubio y a los señores académicos que tuvieron a bien apoyar la propuesta. Quiero en este momento tener un recuerdo muy especial para mi admirado académico y amigo, recientemente fallecido, profesor Luís García-Sancho.

Ni que decir tiene que la idea IFTH no hubiera sido posible sin la devoción y dedicación de centenares de colaboradores de dentro y fuera de España, que han hecho sus tesis doctorales con nosotros, sus traba-

jos fin de grado o fin de máster o que se han formado en el marco de nuestros másteres, en nuestros laboratorios y en la investigación clínica. El IFTH somos todos, entrelazados por las redes de investigadores, los convenios internacionales y los numerosos intercambios de investigadores con Centros de Europa y América pero, particularmente, con Brasil, Chile, Méjico, Colombia, Perú y Argentina. Sería injusto olvidar el expreso reconocimiento que la idea IFTH debe a un puñado de jóvenes y entusiastas colaboradores, que han estado en primera línea luchando por su desarrollo y consolidación, particularmente los miembros de la actual Junta Directiva del ITH, presidida por la profesora Manuela García López y sus colaboradores Luis Gandía Juan, Francisco Abad Santos, Cristóbal de Los Ríos Salgado, Rafael León Martínez, María Cano Abad y Javier Egea Máiquez.

Tampoco querría olvidar a los miembros de la Fundación Teófilo Hernando, cuyo primer Consejo de Patronato fuera presidido por mi admirado y recordado profesor Pedro Laín Entralgo y, posteriormente, por el profesor Pedro Sánchez García. El profesor Luis Hernando Avendaño, considerado como el padre de la nefrología española, y doña María Hernando Avendaño, han apoyado a la FTH desde sus orígenes, y hasta ahora mismo, con generosidad y dedicación. Por otra parte, don Arturo García de Diego ha desplegado una gran actividad en las dos décadas de vida de la Fundación, con novedosas iniciativas, particularmente en el área de los ensayos clínicos y la formación. Deseo dar las gracias también a los miembros de su Consejo de Patronato, particularmente a los incorporados más recientemente, doctores Jesús Frías Iniesta, Julio Ancochea Bermúdez, Miguel Puerro Vicente y Josep Vergés Milano. Quiero destacar también a los gestores y administrativos que han contribuido a mantener en un alto nivel de calidad y eficacia todas las actividades del Instituto y Fundación Teófilo Hernando en particular a doña María José Cieza Nava y doña María Fagoaga Torija.

Por último deseo dar las gracias a mi familia, el pilar básico que me ha servido de apoyo en los momentos difíciles que he encontrado en el camino menos transitado, con acento muy especial en mi esposa Estrella de Diego Solana, que tanto ha hecho por mí y por nuestros hijos Antonio Miguel, Arturo y Estrella en la salud y en la enfermedad, en los buenos y en los malos momentos.

Y gracias a la vida que me ha dado tanto, como cantaba Violeta Parra, y a todos ustedes señor Presidente, señores académicos, queridos colaboradores, señoras y señores, por su amable compañía y por su atención.

II SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 7 DE FEBRERO DE 2017

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

AUTOEXPERIMENTACIÓN EN MEDICINA
SELF-EXPERIMENTATION IN MEDICINE

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

Académico de Número y Presidente de Honor

EL ACADÉMICO BENITO HERNANDO ESPINOSA
EN EL CENTENARIO DE SU FALLECIMIENTO
ACADEMICIAN BENITO HERNANDO ESPINOSA
ON THE CENTENARY OF HIS DEATH

Por el Excmo. Sr. D. JAVIER SANZ SERRULLA

Académico de Número

AUTOEXPERIMENTACIÓN EN MEDICINA¹

SELF-EXPERIMENTATION IN MEDICINE

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

Académico de Número y Presidente de Honor

Resumen

La autoexperimentación es tan vieja como el ser humano. Las razones de los autoexperimentadores pueden ser muy variadas y no siempre comprensibles. La personalidad de los autoexperimentadores no ha sido bien estudiada. Cabe distinguir un tipo de autoinvestigador convencional (los que han pasado a la historia) y los actuales que forman parte de un grupo de voluntarios para participar en un estudio. Los aspectos éticos están mal estudiados y deberían ser tratados al margen del Código de Núremberg. La autoexperimentación, y esto es grave, puede llevar a quien la realiza a la experimentación con seres humanos. En la actualidad las publicaciones de autoexperimentos es prácticamente imposible en una revista científica.

Abstract

Self-experimentation is as old as the human being. The reasons for self-experimenters can be very diverse and not always understandable. The personality of self-experimenters has not been well studied. It is possible to distinguish a kind of conventional self-investigators (those who go down in history) and the current ones, who are part of a group of volunteers participating in a study. Ethical aspects are poorly studied and should be treated outside the Nuremberg Code. Self-experimentation, and this is very serious, can lead the investigator to start experiment with humans. Currently, it's almost impossible the publication of self-experiments in scientific journals.

¹ Este texto se corresponde, prácticamente en su totalidad, con la *Introducción* del libro *Algunos hitos de la Autoexperimentación en Medicina*. Editado por: Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 2016.

El origen de este libro, *Algunos hitos de la autoexperimentación en medicina*, y que dedico con emoción a mis hermanos, tuvo lugar en una conferencia a la que fui invitado en el Real Ateneo de Sevilla y en la que me encontré con un compañero del primer curso de la carrera, el entonces llamado curso selectivo, al cual apenas recordaba. Hablamos y rememoramos algunos momentos, anécdotas y compañeros de ese curso (Matemáticas, Biología, Física y Química). Entre vagos recuerdos me dijo que había fallecido hacía unos meses de un infarto «*el del sifón*». Me sorprendí, pero rápidamente hizo que recordara una anécdota que estaba enterrada en lo más profundo del trastero de mis recuerdos. Se trataba de uno de nuestros compañeros, luego al parecer biólogo, que tras una clase donde se debió hacer algún comentario sobre los autoexperimentos, decidió realizar uno inyectándose en sangre durante dos días seguidos varios centímetros cúbicos de sifón, ni se sabe bien con que objetivo. Y según recordamos ¡no le pasó nada!

A mi vuelta a Madrid me interesé por este tema de la autoexperimentación. No recordaba mucho, tan solo remotamente los autoexperimentos que habían realizado Max von Pettenkofer y Joseph Goldberger y que mi padre me había contado más de una vez. Resultado de este nuevo interés me propuse repasar algunos aspectos éticos sobre el tema, quizás escribir algo sobre ellos y sobre algunos de los *experimentum crucis* más llamativos y olvidados de la historia de la medicina y apenas conocidos por la nuevas generaciones.

Con toda seguridad la autoexperimentación es tan vieja como el ser humano. Muchos médicos en la antigüedad, incluso en la moderna medicina, habrán pensado alguna vez en experimentar consigo mismo. De hecho estamos convencidos de que pequeños o grandes autoexperimentos no han sido tan infrecuentes y sin embargo apenas han trascendido. Sin duda ha habido épocas que estos eran más frecuentes y no estaban mal vistos. Las décadas de la transición secular entre el siglo XIX y XX fue rica en este tipo de estudios. Llama la atención que en el siglo XX también los hubo sobre todo hasta la Segunda Guerra Mundial, si bien posteriormente, tras la *Código de Núremberg*, que sentó una serie de principios sobre la experimentación médica y la utilización de seres humanos, han continuado aunque en una proporción menor al menos de forma conocida.

Una serie de preguntas permanecen en el aire a pesar de todo cuanto se ha avanzado en este sentido. ¿Eran condenables estos experimentos o sus investigadores en la antigüedad?, ¿qué persiguen los investigadores?, ¿consideran simplemente que es un servicio a la ciencia?, ¿eran médicos de

prestigio o principiantes desconocidos?, ¿estaban o están presionados por el entorno, la búsqueda de la fama, el prestigio científico, o poder acceder a los fondos para investigación?, ¿estaban o están seguros los investigadores de que nos le pasaría nada con su experimento ante la sociedad?, ¿eran o son personas normales, locos, irresponsables, valientes, generosos, seguros de sí mismo, suicidas, etc.?, ¿eran o son realmente conscientes de que se pone en riesgo su vida y pudiera ser que también las de los demás?, ¿debe prevalecer la autonomía del investigador?, ¿debe someterse el investigador a las reglas más elementales de la investigación médica con independencia de la utilización de su cuerpo?, ¿debe en la actualidad someterse al escrutinio de los Comités de Ética o Investigación?, ¿deben ser ensalzados por sus autoexperimentos e incluso declarados héroes?, ¿despiertan en realidad admiración sus experimentos? o ¿debe financiarse la autoexperimentación?. Estas y otras muchas interrogantes no son fáciles de contestar.

Lawrence Altman² trata de analizar las posibles motivaciones que les lleva a los autoexperimentadores a realizar sus experimentos, incluso a jugarse la vida. Lo sintetiza en aspectos de conveniencia, confiabilidad, curiosidad, control, preparación anticipada, interés personal, legal, e incluso el suicidio. El análisis y reflexión de cada uno de los apartados suscita sin duda el interés y facilita la comprensión de cada uno de los casos recogidos en la bibliografía médica.

La **personalidad del autoexperimentador** es sin duda un tema interesante y no estudiado en el que merecería la pena profundizar. Seguramente muchas de las preguntas que nos realizamos quedarían contestadas a través de su personalidad, la cual en el mejor de los casos podría demostrar una falta de equilibrio entre el ser, el estar y el llegar. Desde esta vertiente psicológica, en la que no entramos, puede sin duda cuestionarse tal práctica incluso criticarla, bien desde la prudencia o radicalidad. Sin embargo debe reconocerse que, al menos en algunos casos, el «sacrificio» voluntario de algunos investigadores han dado como resultado un beneficio a la medicina.

Hans Selye (1907-1982) en su libro *From Dream to Discovery: On Being A Scientific*³ describió las características básicas de la personalidad

² Altman LK. Self-experimentation: An unappreciated tradition in medical science. *New Engl J Med.* 1972;286:346-352.

³ Selye H. *From Dream to Discovery: On Being A Scientific.* New York, McGraw-Hill, 1964).

que a su juicio deben tener un buen investigador. Estas son: 1) entusiasmo y perseverancia, 2) originalidad, 3) independencia de pensamiento, imaginación, intuición, genialidad, 4) inteligencia, lógica, memoria, experiencia, concentración, abstracción, 5) ética y honestidad consigo mismo, 6) contacto con la naturaleza, observación, habilidad técnica, 7) contacto con la gente, comprensión de sí mismo y de los otros, compatibilidad, organización de equipos, poder de convencimiento y saber escuchar otros argumentos.

Es evidente que todas estas características deberían ser exigidas a aquellos que realizan cualquier tipo de autoexperimentación. Por otra parte para avanzar en el conocimiento de la personalidad del investigador, habría que ir a sus orígenes, educación recibida, ejemplos materno y paterno, su familia, amistades, maestros, etc., en todas aquellas circunstancias y momentos en los que se fragua la auténtica personalidad de cada uno. Lo que no cabe duda es que el estudio de la vida de algunos autoexperimentadores nos lleva a considerar la existencia de una personalidad obsesiva por alcanzar un fin concreto y posiblemente una creencia de menosprecio de los que le rodean.

Pero, ¿qué es un autoexperimentador? Diríamos algo tan simple como es aquél que realiza un experimento consigo mismo. Sin embargo tal simpleza se complica cuando se profundiza en la mentalidad del autoexperimentador y en la forma en que realiza el experimento. A nuestro juicio cabe distinguir dos tipos claramente diferenciados. Uno, el que denominamos *autoexperimentador convencional o clásico*, que es aquél que realiza su objetivo sin someterse a ninguna regla o limitación, salvo la que él se impone a sí mismo. Es en general un autoexperimentador independiente, que por lo común deja constancia de sus objetivos y experimentos a otros compañeros, y a su vez recoge detalladamente su autoexperimento con fechas, anotaciones personales, y todo tipo de resultados que considera fundamentales. Frente a éste, está el *autoexperimentador no convencional*, más actual, que forma parte de un grupo de voluntarios para participar en un estudio o experimento determinado. Es dependiente de un protocolo previo y la mayoría de las veces existe un investigador principal que no necesariamente participa a su vez como voluntario. Se somete a las normas establecidas y no actúa por su cuenta y riesgo.

Tiene interés además el estudio de determinadas circunstancias que inciden en el investigador. Edad en que realiza el autoexperimento, si lo hace solo o en compañía de otras personas. Si son éstos ayudantes,

estudiantes o incluso familia. Igualmente llamativo son los detalles que quiere dejar del experimento. Muchos de ellos han dejado escrito el día, e incluso la hora, en que realizó la experimentación. En ocasiones los detalles de éstos son impresionantes y llamativos (Enoch Hale, Daniel Alcides Carrión, Albert Hofmann), mientras que otros no lo hacen y son recogidos por personas cercanas, caso de Elie von Metchnikoff en que lo hace su mujer.

El *autoexperimentador convencional o clásico* asume en general riesgos importantes, mientras que en el caso de *autoexperimentador no convencional* estos riesgos son limitados o incluso mínimos. Hoy día en cualquier estudio están tabulados los riesgos, y si se da una contingencia adversa el protocolo de estudio suele tener alternativas terapéuticas previstas. Ello no se da, sin embargo, en los autoexperimentadores convencionales que se encuentran desprotegidos si el experimento no sale según lo previsto, o incluso dan por bueno que así pueda ser. Aunque no hace referencia a la autoexperimentación, Diego Gracia⁴ diferencia acertadamente la investigación de la práctica clínica. Como práctica clínica entiende las acciones que se realizan sobre seres humanos para mejorar el conocimiento y el manejo de las enfermedades, es decir para diagnosticar y tratar. Por el contrario la investigación clínica se referiría cuando el objetivo es el conocimiento de un medio diagnóstico o terapéutico. En cualquier caso los procesos de validación son fundamentales para el investigador actual.

Además del beneficio, el riesgo asumido parece ser uno de los condicionantes más importantes en cualquier caso de la autoexperimentación. Los beneficios esperados si el autoexperimento sale bien, pueden ser incluso considerables, aunque tampoco tiene por qué ser así. El diseño del autoexperimento deber ser muy riguroso y científico, basado en la experiencia previa en laboratorio u animales, tiene que ser seguro y su realización impecable. Los autoexperimentadores convencionales han realizado experimentos de todo tipo, unos bien diseñados y otros sin sentido, en unos se ha conseguido demostrar una hipótesis previa y en otros no, y en la mayoría de los casos poco o nada seguros.

El riesgo contraído es un problema serio que no debe menospreciarse ni en los autoexperimentos más primitivos. Los autoexperimentadores convencionales han asumido a través de la historia, riesgos que hoy día no hubieran sido aceptados por cualquier comité de ética o investiga-

⁴ Gracia Guillén D. *Ética y Vida. Estudio de Bioética*. Bogotá. El Búho. 1998.

ción. Daniel Alcides Carrión, autoexperimentador convencional, al que su jefe le desaconsejó su autoexperimento dijo «*Sucedá lo que suceda, no importa, quiero inocularme*». Así y todo, en este libro planteamos algunos casos de autoexperimentadores convencionales, en los que existiendo un comité de ética o investigación, el autoinvestigador no solicitó la aprobación del estudio (caso de Barry Marshall), u otros que no consiguiendo el permiso (caso de Philip Kennedy) marchan a otro lugar donde realizar el autoexperimento.

En la actualidad, y referido a los autoinvestigadores actuales, voluntarios sanos que participan en estudios aceptados por los comités, la ley en la mayoría de países no establece límites definidos en los niveles de riesgo que se van a asumir. Ya la Códico de Núremberg (1947) señala que «... *ningún experimento debe llevarse a cabo cuando exista a priori alguna razón para creer que se produzcan lesiones incapacitantes o muerte, excepto quizás en aquellos experimentos donde los médicos experimentales sirven como sujetos*». El término «a priori» es vago y deja abierto el problema relativo a los riesgos. En general el problema de los riesgos aceptables en la experimentación con voluntarios sanos está poco estudiado.

Actualmente cualquier autoexperimentador o voluntario sano debe por tanto limitar los riesgos, sobre todos aquellos que son conocidos, y en experimentos con riesgos desconocidos no asumirlos y suspender su proyecto. Con independencia de los riesgos asumidos, desde la muerte hasta la incapacidad, lesiones o traumas psicológicos, debe contemplarse además los daños colaterales que se producen tanto a la comunidad científica, por una supuesta mala práctica investigadora, como a la institución que representa. David R. Resnik⁵ teoriza con qué hubiera pasado si el autoexperimento de Barry Marshall hubiera salido mal. El Perth Hospital habría sido investigado, las autoridades reguladoras lo hubieran sancionado, el investigador apartado y posiblemente suspendido el comité de ética e investigación del hospital.

Hoy por tanto el autoexperimentador actual o el convencional, deben asumir los riesgos razonables acudiendo al conocimiento científico sobre la materia. En muchos procedimientos están claramente especificados los riesgos, como por ejemplo en un cateterismo cardiaco con 110 muertes por cada 100.000. Está claro que Werner Forssmann, cuando se autocateterizó su corazón en 1929, asumió unos riesgos tremendos, rea-

⁵ Resnik DB. Limits on Risks for Healthy Volunteer in Biomedical Research. *Theor Med Bioeth.* 2012;33:137-149.

lizándose no una, sino hasta en 9 ocasiones, sin contar con los riesgos debidos a posibles infecciones u otras complicaciones en una medicina muy diferentes a la actual. Añado igual consideración con el prestigioso cirujano militar Nicholas Senn con su autoexperimento en 1886 insuflándose aire en todo el tubo digestivo a través del ano. Hoy sabemos que el riesgo de muerte por una colonoscopia es de 19 casos por 100.000 exploraciones. ¿Que riesgo asumió Nicholas Senn?

La autoexperimentación tiene un valor científico muy discutible. En ella faltan parámetros que le den un valor científico, como es el número de sujetos que han participado así como su comparación con un grupo control. Por otra parte es el propio investigador el que actúa como juez y parte y por ello desde el punto de vista actual su estudio carece de valor. Al margen de los riesgos, los autoexperimentos no son fiables ni producen grandes aportaciones en general. Desde el planteamiento del experimento puede faltar la objetividad de su hipótesis y en la mayoría de los casos no es contrastado con otros médicos o científicos. Pero es que además la valoración de los resultados de tal experimento sigue siendo absolutamente individual y nuevamente subjetiva, por los que los resultados finales puede carecer de cualquier validez. De todos los autoexperimentos que han pasado a la historia solo el de Werner Forssman, con el autocateterismo, y el de Barry Marshall con la ingesta de un caldo de cultivo con *Helicobacter pylori*, han finalizando siendo reconocidos con el Premio Nobel, y en el caso de este último más por su obra en relación a las patologías derivadas de la infección por este germen que por el autoexperimento en sí mismo. Otro autoexperimentador obtuvo también el Premio Nobel, Elie von Metchnikoff, aunque no por él sino por sus trabajos sobre la fagocitosis.

Pocos estudios se han ocupado de investigar y recoger los casos documentados de autoexperimentos. El primer estudio se debe a Lawrence Altman, médico y periodista, el cual publicó en 1987 el libro *Who Goes First?* en el que señala y relata un centenar de los muchos casos que encontré⁶. Posteriormente en 2003 apareció el libro *Self Experimenters: Sources for Study* de Arsen Fiks⁷ que incorpora multitud de casos más estableciendo una ficha de cada uno con sus fuentes bibliográficas que facilita el estudio de los casos en los que se pueda estar interesado. Des-

⁶ Altman LK. *Who goes first? The story of self-experimentation in medicine*. New York. Radom House. 1987.

⁷ Fiks A. *Self experimenters: sources for study*. Westport (CT). Praeger Publishers. 2003.

graciadamente son pocas más las aportaciones en esta materia, salvo publicaciones aisladas. Una aportación interesante es la realizada por Allen B. Weisse en 2012⁸ en la que analiza y ordena algunos de los interrogantes relativos a la autoexperimentación entre 1800 y 1999. Sobre un total de 465 casos documentados en este periodo queda patente como el mayor número de autoexperimentos son en el campo de las enfermedades infecciosas, llamando la atención como la mayoría de ellos están realizados en épocas donde la terapia efectiva era inexistente. El segundo gran grupo pertenece a la anestesia, seguido de los realizados en el campo de la fisiología en general, la farmacología, la radiología y la oncología.

De todos los casos contemplados detalla igualmente el número de muertes que se produjo debido a ellos, 8 en total. De ellos incluimos en este libro los autoexperimentos de Daniel Alcides Carrión (1857-1885), Jesse Lazear (1866-1900) y Alexander Bogdanov (873-1928) y otro al que no se hace referencia como Joseph Toynbee con funesto final. También se hace referencia a aquellos autoexperimentadores que fueron galardonados con el Premio Nobel como Werner Forssmann (1904-1979), Barry Marshall (1951-) y Elie Metchnikoff (1845-1916). Como dato curioso cabe señalar que el 33% de los autoexperimentadores recogidos en este estudio eran de Estados Unidos, el 15% de Alemania, el 11% de Rusia y el 8% de Francia.

Los **aspectos éticos** de la autoexperimentación es uno de los problemas mal analizados en general y que requeriría un estudio profundo por parte de los expertos en bioética. Existe confusión sobre la procedencia de estos experimentos, y marca mucho el momento histórico en su valoración. Las investigaciones basadas en la autoexperimentación han sido valoradas de forma increíblemente positiva por los miembros de la sociedad a través de la historia, incluso lo siguen siendo en la actualidad. En un análisis simple del hecho, consideran a los investigadores auténticos héroes y que por tanto los actos que realizan están llenos de un sentido ejemplar y moral en el cumplimiento de su deber.

Un hecho histórico que a nuestro juicio ha condicionado, en la actualidad, una visión ética de estos autoexperimentos ha sido lo ocurrido con la histórica expedición de la fiebre amarilla liderada por Walter Reed. Los experimentos allí desarrollados estamos convencidos que no

⁸ Weisse AB. Self-Experimentation and Its Role in Medical Research. *Tex Heart Inst J.* 2012;39:51-54.

hubieran sido aceptados por ninguna comisión de ética actual, y sin embargo se toma como referencia, incluso se le da un alto valor heroico en el campo de la investigación biomédica. Nada más lejos de la realidad a nuestro juicio. Los sujetos infectados en el experimento no habían sido correctamente informados, asumieron grandes riesgos (como lo demuestra entre otros la muerte de Jesse Lazear) y para colmo el propio Walter Reed se ausentó del campamento durante los autoexperimentos de sus compañeros médicos.

La autoexperimentación no ha estado mal vista durante siglos, aunque muchos investigadores fueron cautelosos. Citas con su defensa o lo contrario las hay más que suficientes. Jan Evangelista Purkinje (1787-1869) dijo *«Ya que la experimentación se realiza en el cuerpo vivo habrá que proceder con cuidado para no inmolarse al exponerlos a peligros»*. En el siglo pasado Werner Forssmann (1904-1979) dijo *«... cuando los problemas de un experimento no están muy claros, has de realizarlo en ti mismo y no en otra persona»*. Aunque perteneció al Partido Nazi siempre negó su colaboración cuando le ofrecieron un gran equipo de científicos liderados por él para trabajar con seres humanos. *«Utilizar pacientes indefensos como cobayas era un precio que en ningún caso estaba dispuesto a pagar por la realización de mis sueños»* dijo.

La falta de ética en muchos experimentos y autoexperimentos a través de la historia ha sido clamorosa. El periodo asombrosamente negativo fue el de la transición secular del siglo XIX al XX hasta bien entrado el siglo XX. El gran avance de la medicina y la necesidad de éxitos personales colocaron al investigador al borde del precipicio. Entre los autoexperimentadores simplemente hay que mirar en este libro, y aunque hay autores que defienden que muchos de los importantes avances en medicina en el último siglo han sido como consecuencia de experimentos con seres humanos, en el campo de la autoexperimentación los éxitos fueron siempre relativos.

Las referencias a la autoexperimentación en los diferentes códigos de conducta en la investigación han sido escasas, y en todo caso confusas o incluso justificativas. Sin embargo este hecho debería ser visto en su contexto histórico, y fundamentalmente después de la Segunda Guerra Mundial. Tras las atrocidades con seres humanos en el campo de la investigación la Código de Núremberg señaló que *«... ningún experimento debe llevarse a cabo cuando exista a priori alguna razón para creer que se produzcan lesiones incapacitantes o muerte, excepto quizás en aquellos experimentos donde los médicos experimentales sirven como sujetos»*. Esta

excepción, consecuencia comparativa de tales atrocidades con otros experimentos en seres humanos que incluía médicos voluntarios, marcó en ese momento y en cierto modo una aceptación ética de la autoexperimentación. Ya decíamos que la expedición de Walter Reed y sus consecuencias estuvo muy presente en la resolución de Núremberg y por ello el famoso «excepto quizás». Sin embargo ni la *Declaración de Helsinki* de la Asociación Médica Mundial en 1964, con todos sus retoques (Tokio, 1975; Venecia, 1983, Hong Kong, 1989; Edimburgo, 2000, Tokio; 2004, Seúl; 2008, Fortaleza; 2013), ni otras normativas desarrolladas relativas a las investigaciones con seres humanos han contemplado que los investigadores puedan investigar con ellos mismos, y desde luego no existen normas específicas sobre este asunto. Se hace pues necesario que las actualizaciones se ocupen del problema de la autoexperimentación y que no tenga que recurrirse al Código de Núremberg, la cual no ha sufrido ninguna actualización y para algunos trabajadores en el campo de la bioética ha quedado en el camino en algunos de sus aspectos. No hay que olvidar que la Declaración de Núremberg tiene un parecido asombroso con la *Guidelines for Human Experimentation* de 1931 del gobierno alemán como ha sido referido recientemente por Ravindra B. Ghooi⁹.

Algunas novedades, sin embargo, se han producido en el campo de la aceptación de la autoexperimentación. En 1997 un grupo de editores de revistas médicas creó el *Committee on Publications Ethics* (COPE) que debate y toma posición sobre aspectos éticos relacionados con los manuscritos enviados para publicación. En él se ha debatido que hacer con aquellos trabajos de autoexperimentación remitidos para ser valorados, y en su caso publicados, en una revista científica. En estos supuestos parece haber coincidencia en que deben ser rechazados, a pesar de los argumentos del firmante relativos a la autonomía del investigador y otros de carácter institucional. El foro concluyó que el investigador puede tener derecho a realizar autoexperimentos, pero en modo alguno los tiene a que sean admitidos y publicados en una determinada revista científica. Es más, concluye diciendo que el investigador tiene la opción de crear un *blog* y en él, si quiere, difundir sus resultados. Creemos que todo ello es un primer paso, que consideramos interesante, y que abre las puertas a un debate profundo sobre la ética de las autoexperimentación en medicina.

Desde el *primum non nocere*, atribuido a Hipócrates, algunas reflexiones personales si se han realizado, siempre marcando los límites

⁹ Ghooi RB. The Nuremberg Code-A critique. *Perspect Clin Res*. 2011;2:72-76.

de los de tres principios éticos que en 1978 marcó el *Informe Belmont* para la realización de experimentos con seres humanos. 1) *Respeto*, es decir proteger la autonomía de todas las personas teniendo en cuenta el consentimiento informado, 2) *beneficencia* o maximizar los beneficios científicos minimizando los riesgos de los sujetos de la investigación y 3) *justicia*, que los procedimientos sean razonables y no explotadores y que aseguren la correcta administración.

Las investigaciones llevadas a cabo deben pues respetar estos principios y por tanto los individuos que quisieran someterse a autoexperimentación también deberían respetarlos. Resulta bochornoso, que en la actualidad algunos autoexperimentadores, se salten las normativas vigentes, priorizando sus objetivos por encima del respeto que se deben a si mismo, a la sociedad y a la institución a la que pertenecen. Ciertamente existen autoinvestigadores, posiblemente más de los que suponemos, que presumen de ello, realizan en muchos casos publicaciones, y tras un rechazo inicial, la sociedad científica acepta cuanto hizo. Ejemplos e importantes ya hemos referido alguno, y en este libro los relatamos.

No son pocos, y obviamente los interesados, los que se amparan en el principio de autonomía para realizar un determinado autoexperimento y piensan que nadie puede impedirles su realización. Las normativas vigentes requieren del investigador una serie de obligaciones que cada proyecto debe cumplir, y sin duda si esto es así no habría duda alguna que el autoexperimentador puede poner en marcha su investigación. Una pregunta se realizan los estudiosos de este tema y es que en que medida el investigador está obligado a someterse a determinados riesgos para beneficiar a otros. Y un peligro añadido a todo ello es el pequeño paso que hay entre la autoexperimentación y la experimentación con otros seres humanos. Ejemplos tenemos todos los que queremos.

El cumplimiento de las normas éticas que entre todos hemos establecido para la investigación con seres humanos, incluyendo en su caso la autoexperimentación, es absolutamente imprescindible y un ejemplo para las nuevas generaciones. Su no consideración ocasionaría un gran perjuicio al valor de la investigación y su credibilidad.

Puede sin duda cuestionarse tal práctica incluso criticarla, bien desde la prudencia o radicalidad. Sin embargo debe reconocerse que, al menos en algunos casos, el sacrificio voluntario de algunos investigadores ha dado como resultado algún beneficio a nuestra ciencia. La investigación actual camina más por la senda de los grupos de trabajo que por las individualidades, pero las ideas surgen de las personas y éstas son las que

dan valor a ellos. Por ello, aunque más excepcional en la actualidad, el autoexperimentador solitario seguirá existiendo y la sociedad científica debería dar una respuesta a este problema.

Este libro, prologado con gran generosidad y riqueza de pensamiento por nuestro Presidente el Prof. Joaquín Poch, no pretende reflejar todos los autoexperimentos que han sido constatados a lo largo de la historia, sino tan solo algunos de los más interesantes y aleccionadores. Los hay con resultados dramáticos, de muerte, como la *Inoculación de la verruga peruana* (1885) por Daniel Alcides Carrión, la *Autoaplicación de un mosquito portador de fiebre amarilla* (1900) por Lazear o las *Autotransfusiones repetitivas de sangre* (1924-1928) por Bogdanov.

En otros, los autoexperimentadores sorprendentemente sobrevivieron a los más diversos e increíbles experimentos. Entre ellos la *Autoimplantación de tejido tumoral mamario* (1808) por Alibert, la *Autoinoculación de schistosoma hematobium* (1944) por Barlow, la *Anestesia raquídea con cocaína* (1898) por August Bier, la *Inhalación de óxido nitroso* (1799) por Humphry Davy, la *Autoinoculación de la fiebre amarilla* (1802) por Stubbins Ffirth, la *Autocateterización del corazón* (1929) por Forssmann, la *Autoinyección del raspado de una lesión pelagrosa* (1916) por Goldberger, la *Autoinyección en sangre de aceite de ricino* (1821) por Enoch Hale, la *Sección de los nervios radial y cutáneo del brazo izquierdo* (1903) por Henry Head, la *Ingestión de LSD* (1938) Albert Hofmann, la *Inyección en el pene de material gonorreico* (1767) por John Hunter, la *Reclusión en una cueva para adaptar un ritmo vigilia-sueño de 28 horas* (1938) por Kleitman, la *Autoinyección de sangre procedente de un paciente con fiebre recurrente* (1881) por Metchnikoff, la *Ingestión de un cultivo de bacilos coléricos* (1892) por Pettenkofer, los *Autoexperimentos con digital* (1823) de Purkinje, los realizados con *morfina* (1803) por Sertürner, los de Nicholas Senn *Insuflándose de hidrógeno en el tubo digestivo a través del ano* (1886), los de Joseph Toynbee mediante la *Introducción de cloroformo combinado con ácido cianhídrico en la cavidad timpánica* (1866), o los más recientes como la *Ingestión de un cultivo de Helicobacter pylori* (1984) por Barry Marshall o la *Implantación de electrodos neurotróficos en el cerebro* (2014) por Philip Kennedy.

La historiadora Susan Reverby, profesora del Wellesley College y editora del libro *Tuskegee's Truths: Rethinking the Tuskegee Syphilis Study*, en un reciente debate sobre autoexperimentación celebrado en la *School of Public Health* de la Universidad de Harvard, contestó a aquellos que defendían al autoexperimentador como incentivador en la captación de

individuos para un experimento: *«Aquí hay al menos un peligro de lo que podría llamarse la regla de oro. Es decir, hacer a los demás lo que podría hacer a sí mismo es soberbia, y peligroso, porque postula una forma de igualdad que no siempre existe».*

En cualquier caso nos reafirmamos en la maravilla que es ser médicos, la entrega y la abnegación para emprender la aventura de la investigación. El ser humano ha sido sorprendente, y lo que es más importante nunca dejará de serlo.

**EL ACADÉMICO BENITO HERNANDO ESPINOSA
EN EL CENTENARIO DE SU FALLECIMIENTO**

***ACADEMICIAN BENITO HERNANDO ESPINOSA
ON THE CENTENARY OF HIS DEATH***

Por el Excmo. Sr. D. JAVIER SANZ SERRULLA

Académico de Número

Resumen

Se ha cumplido el centenario del fallecimiento del Académico D. Benito Hernando Espinosa, catedrático en Granada y Madrid de la asignatura «Terapéutica, Materia Médica y Arte de recetar» aunque desempeñó en Granada la de «Dermatología», de forma libre. En esta especialidad destacaría, dejando un libro de referencia: «De la lepra en Granada», que le ha etiquetado como uno de los grandes iniciadores de la especialidad de Dermatología en España. Al recuerdo de su vida y de su obra dedicamos este trabajo.

Abstract

In the centenary of the death of the Academician D. Benito Hernando Espinosa, professor in Granada and Madrid of the subject «Therapeutics, Materia Medica and Art of prescribing» has been fulfilled, although in Granada he performed «Dermatology» in a free way. In this specialty he would highlight, leaving a reference book: «De la lepra en Granada», which has labeled him as one of the great initiators of the specialty of Dermatology in Spain. To the memory of his life and his work we dedicate this work.

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos, Señores:

El pasado mes de julio se cumplió el I centenario del fallecimiento de un miembro de número de esta Real Academia Nacional de Medicina, el Dr. Benito Hernando Espinosa, que ingresó en esta corporación en el

año de 1895. Más allá del mínimo homenaje que pueda ofrecerse en su memoria en la tarde de hoy, creo de justicia recordar la trayectoria profesional y el legado científico de esta figura de la medicina de su tiempo, a mi parecer injustamente olvidada.

I.- BIOGRAFÍA¹:

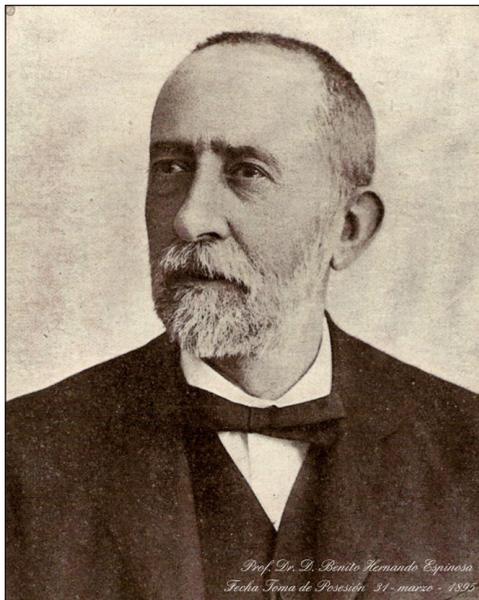
Nació Benito Hernando Espinosa² en el pueblo guadalajareño de Cañizar el 21 de marzo de 1846, hijo del Cirujano rural Juan de Dios Hernando, tres meses antes de que lo hiciera en el mismo lugar el pintor Casto Plasencia, hijo de médico rural. Benito tuvo dos hermanas, menores, Emilia y Ángela, quienes le asistirían en sus últimos días.

I.1.- Estudios primarios y secundarios

Cursó los estudios primarios en su lugar natal, donde ejercía de maestro D. Manuel Pareja, terminados los cuales pasó a la capital de la provincia para proseguir la enseñanza secundaria, acogido por su abuela paterna. Además de aprovechar el tiempo en lo propio de su aprendizaje, organizó con solo 12 años una compañía de teatro para aficionados con la que representó la obra «Don Juan Tenorio». Comentamos esta singularidad con el fin de remarcar los inicios de esta afición por las artes, que le acompañaría ya durante toda su vida. Como anécdota, digamos también que gozó de la amistad del célebre pintor Francisco Pradilla, quien le eligió para representar al rey Boabdil en el célebre cuadro «La rendición de Granada» (1882) que se conserva en el Palacio del Senado.

¹ Cfr.: Díaz-Rubio, M. *Médicos españoles del siglo XX*. 4ª serie. Madrid, You & Us, 2014, 86-87. Gómez Ocaña, J. «Elogio del Dr. D. Benito Hernando. Académico de número que fue de la Real Academia Nacional de Medicina», en: *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, Madrid, Hijos de Tello, 1919, 195-216. Gutiérrez Galdó, J. «Ilmo. Sr. D. Benito Hernando Espinosa», en: *Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada. Académicos que fueron*. Madrid, Díaz de Santos S.A., 2003, 283-286. López Piñero, JM. «Hernando Espinosa, Benito», en: López Piñero JM et als. *Diccionario histórico de la ciencia moderna en España*. Vol. I, Barcelona, Península, 1983, 449. Matilla Gómez, V. «Hernando Espinosa», en: *202 biografías académicas*. Madrid, Real Academia Nacional de Medicina, 1987, 89-90.

² En la sesión necrológica celebrada en su memoria el 6 de octubre de 1916 en la Real Academia Nacional de Medicina, se le cita más de una vez como «Benito Hernando y Blas de Espinosa».



Fue muy brillante su paso por el Instituto de Segunda Enseñanza de Guadalajara, entre 1857 y 1862, obteniendo el 14 de junio de este año el grado de Bachiller en Artes con la calificación de «sobresaliente», no obstante había logrado esta nota en todas las asignaturas salvo en Aritmética, Álgebra y Geografía, en las que mereció la de «notable.» Asimismo, ganó por oposición los premios ordinarios en las asignaturas de Latín³ y Castellano, Geometría y Trigonometría, Psicología, Lógica y Ética y Elementos de Física y Química.

I.2.- Estudios universitarios. Las carreras de Ciencias y Medicina en la Universidad Central. Primeros trabajos

Pasó después a Madrid, residiendo en casa de un tío suyo, Pedro Espinosa, sacerdote de la parroquia de San Sebastián. Simultaneó dos ca-

³ El catedrático de esta asignatura dejó profunda huella en él, hasta el punto de considerarle el mejor profesor que tuvo jamás. En el discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina —véase más adelante—, refiriéndose Hernando a su maestro médico, el Dr. Domingo Pérez Gallego, dirá (pág. 8): *Tan sólo uno, en mi concepto, le ha aventajado en el arte de enseñar: mi catedrático de Latín, en el Instituto de Guadalajara, Don Román Biel (q.e.p.d.).*

rreras, la de Físicas y la de Medicina. En la Facultad de Ciencias alcanzó el grado de Bachiller el 21 de junio de 1864, licenciándose en la sección de «Físicas» el 25 de junio de 1866 con calificación de «sobresaliente» que le permitió acceder y conseguir, por oposición, el «Premio extraordinario», galardón que también obtendría por oposición en el grado de doctorado, tras ganar éste, en «Ciencias Físicas», el 21 de septiembre de 1867, con su tesis *Necesidad del estudio profundo de la química analítica para el adelantamiento de las ciencias y de las artes provechosas a la pública prosperidad*.

En ese momento ya venía desempeñando la docencia como Profesor Ayudante de la Clase de Química General en dicha Facultad de Ciencias, habiendo tomado posesión el 16 de octubre de 1866 y en tal puesto permanecería hasta que ganara la cátedra de «Terapéutica, Materia Médica y Arte de recetar» en la Universidad de Granada, como se verá después. Pero no sólo ejerció esta ayudantía sino que en 1869 sustituyó la Cátedra de Química General y fue juez examinador de los exámenes extraordinarios de septiembre de 1870. Asimismo, durante el curso académico 1869-1870 fue nombrado profesor de un colegio madrileño de enseñanza privada, titulado de «San José» y establecido por D. Ignacio de Parada y Gómez, encargándose de la enseñanza de Fisiología e Higiene y de Historia Natural.

Este fue su periplo en el campo de las Ciencias Exactas y las Ciencias Naturales, como estudiante primero y profesor después, que concluirá con su traslado a Granada. El doctor Hernando Espinosa no era, pues un diletante sino que se dedicó antes al estudio y ejercicio profesional en estas disciplinas que a la propia Medicina.

Cursó la carrera médica en la misma universidad, iniciando sus clases el año de 1864, y el 15 de junio de 1868 ya se graduaba de Bachiller en Medicina con la calificación de «sobresaliente». Refiere Gómez Ocaña el penoso episodio que padeció Hernando Espinosa, *una gravísima fiebre tifoidea que le tuvo en trance de muerte, poco antes de licenciarse en Medicina, como que le obligó al aplazamiento de los ejercicios por algunos meses y aún bajó á San Carlos apoyado en un bastón*⁴. Un año más tarde, a fecha 30 de junio, conseguía el título de licenciado y el 27 de abril siguiente el de doctor, ambos, sorprendentemente, con la inferior calificación de

⁴ Cfr. Gómez Ocaña, J. *Op. cit.*, 203. Fue atendido por los doctores Olavide y Martínez Molina.

«aprobado», siéndole expedido el máximo grado académico con fecha 10 de enero de 1872.

Ocasionalmente ejerció la medicina rural, al menos aquella vez cerca de su tierra, donde asistió asimismo *á una epidemia de fiebre tifoidea en Tendilla, en sustitución de un compañero víctima de la epidemia*⁵.

I.3.- Catedrático en Granada

Con tan solo 25 años, en 1872, obtuvo por oposición la cátedra de «Terapéutica, materia médica y arte de recetar» en la universidad de Granada, si bien, por aprobación del claustro de profesores, también desempeñó voluntariamente desde el curso 1872-73 la cátedra y clínica libres de «Dermatología» durante catorce años consecutivos y de forma gratuita, cuya rigurosa dedicación le haría merecedor de la consideración como uno de los más brillantes dermatólogos españoles.

En esta Facultad de Medicina coincidiría en el claustro con el también guadalajareño Juan Creus y Manso⁶, catedrático de «Anatomía, Patología Quirúrgica, Operaciones, Apósitos y Vendajes», con quien compartiría larga amistad aunque también horas de trabajo, hasta que ganara su cátedra en Madrid, en 1877. En el prólogo de su libro *De la Lepra en Granada*, Hernando deja constancia de ello: *El Dr. Creus, mientras permaneció en esta Universidad, hacía en la CÁTEDRA DE DERMATOLOGÍA las exploraciones con el oftalmoscopio siempre que se trataba de las lesiones oculares de los elefantiacos*⁷.

Hernando Espinosa debió tener claro que Granada era un lugar de transición para promocionar después a Madrid. Ya en el curso siguiente a su llegada, opositó a una cátedra en la capital: *En el curso 1873 á 74 hizo ejercicios para optar á igual cátedra, vacante en la Universidad de Madrid. El Tribunal le adjudicó mención honorífica, declarando que, de haber habido otra cátedra, la hubiera obtenido*⁸. No llegando a ganarla en ese momento, se dedicó hasta que hubiera nueva oportunidad a la enseñan-

⁵ Ídem.

⁶ Hernando Espinosa escribió la necrológica titulada *D. Juan Creus* para el periódico guadalajareño *Flores y Abejas*, publicada el 13 de junio de 1897. Se incluyó con motivo del primer centenario de su nacimiento en el *Libro en honor de D. Juan Creus*. Granada, Urania, 1928.

⁷ Hernando Espinosa, B. *De la Lepra en Granada*. Granada, Impr. de la Lealtad, 1881. Prólogo.

⁸ *Gaceta de Madrid*. 31 de julio de 1887, 229.

za de la que le correspondía, además de la que gratuitamente dispensaba de «Dermatología». Catorce años pasaron desde su llegada a la ciudad andaluza hasta que regresara a la capital, si bien el 29 de febrero de 1879 ya había obtenido la «Categoría de ascenso», reflejada en el título que se le expidió el 3 de abril siguiente⁹.

Fue nombrado miembro de la Academia de Medicina y Cirugía de Granada a los dos meses de su llegada, el 25 de mayo de 1872, ocupando el sillón número 12, vacante desde que el 16 de julio de 1868 lo dejara libre el Prof. Benito Amado Salazar, catedrático de «Obstetricia, enfermedades de las mujeres y de la niñez» en la misma universidad. Por orden de antigüedad, le correspondió a Hernando leer el discurso inaugural de la Universidad de Granada del año 1877, con el tema *Metodología de las Ciencias Médicas*.

Igualmente, fue nombrado Director del Hospital provincial de San Juan de Dios desde el 8 de julio de 1884 hasta 23 de marzo de 1885 por la Diputación provincial, *con el objeto de que preparase el Hospital (sic.) para el caso de invasión del cólera morbo*¹⁰. También se le nombró Director y médico del hospital de coléricos de Santo Domingo de Granada durante la epidemia de 1885, cuyo cargo, al igual que el anterior, también desempeñó de forma gratuita. Fue también miembro de la Junta provincial de Sanidad entre 1879 y 1887¹¹.

I.4.- Catedrático en Madrid

El 11 de julio de 1887 fue nombrado catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad Central, con destino a la cátedra de «Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar», *con el sueldo de 7.000 pesetas anuales y demás ventajas de la ley*¹². Se le describe como profesor riguroso y disertador extraordinario debido a su variado repertorio, muchas veces alejado de lo propio de su asignatura¹³.

⁹ Ídem.

¹⁰ Ídem.

¹¹ Ídem.

¹² Ídem.

¹³ Es conocido el incidente que protagonizó con Pío Baroja, en tiempos de éste como estudiante de Medicina. Durante una de las clases, Hernando, vecino de portal de Baroja, le inquirió: *¿Usted no ha notado que hay más vascos torpes y con la mandíbula colgante?* Tras insistir en el asunto, Baroja le respondió: *No señor, no he notado que los vascongados sean más brutos que los de Guadalajara*. Y después los *Usted no me lo dice*

Sabemos que participó también como presidente del tribunal examinador para la consecución del título de «Cirujano dentista», en vigor por Real Decreto de 4 de junio de 1875¹⁴. En 1892 presentaba su dimisión: *Ha presentado su dimisión del cargo de Presidente del Tribunal de exámenes para Cirujanos-Dentistas, el probo é ilustrador Dr. D. Benito Hernando; habiendo sido nombrado en su reemplazo el Dr. Jimeno*¹⁵.

Relata Santiago Ramón y Cajal en su autobiográfica obra *Recuerdos de mi vida*¹⁶ la impresión que le produjeron sus compañeros de claustro en la Facultad de Medicina de la Universidad Central. Refiriéndose a Hernando, dice así en lo personal:

Otra de las personas con quienes mantuve trato asiduo desde mi llegada á Madrid, fué D. Benito Hernando, catedrático de Terapéutica, pocos años antes trasladado de Granada. Modestia excesiva, austeridad de costumbres, desprecio del dinero y de los vanos honores, devoción y afecto desinteresado hacia los amigos, eran sus más salientes prendas. No valía menos en el orden intelectual. Era Doctor en Ciencias y Medicina, carreras que estudió paralela y concienzudamente.

Tenía asimismo Cajal información de su compañero en el orden de lo personal, fruto, seguramente, de no pocas horas de confidencias:

Educado por un tío sacerdote, creía firmemente en Dios, pero creía también en la ciencia. Añoraba las grandezas de nuestro siglo de oro; veneraba á Cisneros¹⁷ y á Cervantes y rendía culto fervoroso á la música y al arte cristianos. El amor á la

eso en la calle seguido de un *Ahora mismo* que terminaron con una «recomendación» de Hernando: *Vaya usted a otra universidad*. Cfr.: Puerta, JL. «El Doctor Pío Baroja (1872-1956).» *Ars Médica. Revista de humanidades*, 2, 2006, 198-215.

¹⁴ Ídem. 5 de junio de 1875, 156.

¹⁵ *El Progreso Dental*, nº 44, 31 de agosto de 1892, «Variedades», 95.

¹⁶ *Recuerdos de mi vida*. Madrid, Nicolás Moya, 1917, Vol. II, 224-226.

Dice López Piñero, JM. en *Cajal*. Madrid, Debate S.A., 2000, 166-167: *Solamente seis años mayor que Cajal era el catedrático de terapéutica, Benito Hernando Espinosa (1846-1916), notable estudioso de la lepra. Ya sabemos que la coincidencia de intereses científicos facilitó la amistad entre ambos y que Hernando desempeñó el papel de médico de confianza de la familia.*

¹⁷ A este respecto dice el Cronista provincial de Guadalajara, Dr. Herrera Casado, A.: *A Hernando se debe el hallazgo, en una perdida biblioteca de Toledo, en 1897, del libro de las Constituciones del Arzobispado de Toledo, escrito por Cisneros*. Cfr.: aache.com/alcarrians/hernando.htm

Digno es de reseñar también su discurso inaugural de la Universidad Central en el curso 1898-99, titulado *IV Centenario de algunas fundaciones del Cardenal Cisneros*.

tradición no le impedía —repetimos— cultivar las Ciencias naturales. Sabido es que durante cierta época de su vida frecuentó con igual entusiasmo y asiduidad las iglesias que los laboratorios...

Era D. Benito archivo inagotable de anécdotas y sucedidos, de frases y ocurrencias ingeniosas, que solía traer muy á cuento. Acaso abusaba algo de su extraordinaria retentiva y del gracejo y agudeza de su conversación. Hablaba como quien se huelga hablando y sabe que place á sus oyentes.

Conmigo y con mi familia portóse con una generosidad y abnegación que jamás agradeceré bastante. Recién llegados á Madrid, ofrecióme espontáneamente sus buenos oficios; presentóme á varios personajes del mundo literario y artístico, entre otros, al sabio D. Facundo Riaño¹⁸, de cuyo trato agradabilísimo conservo imborrables recuerdos; dióme antecedentes de muchos hombres y sucesos actuales y pretéritos; hízome gustar las bellezas y sublimidades de la arquitectura cristiana, materia en la cual era consumado maestro; en fin, vino á ser para mí el amigo asiduo y constante, más aún, el confidente y consejero íntimo.

Cuenta su exégeta Gómez Ocaña que cuando murió Letamendi y le nombraron Decano de la Facultad de Medicina, se apresuró á rehusar el nombramiento¹⁹.

Fue jubilado el 29 de mayo de 1908, a la temprana edad de 62 años, sin duda aquejado de alguna penosa enfermedad que le llevara a tomar esta determinación a voluntad propia: *Accediendo á lo solicitado por D. Benito Hernando y Espinosa, Catedrático de Terapéutica de la Facultad de Medicina de Madrid, Vengo en declararle jubilado*²⁰. Así dice la *Gaceta de Madrid* correspondiente.

¹⁸ El granadino Juan Facundo Riaño y Montero (1829-1901) fue una autoridad europea en artes decorativas, llegando a desempeñar la cátedra de Bellas Artes en la Escuela Superior Diplomática y la dirección del Museo de Artes Decorativas. Fue asimismo Académico de la Lengua, de Historia y de Bellas Artes de San Fernando, Senador y Ministro de Estado.

¹⁹ Gómez Ocaña, J. *Op. cit.*, 206.

²⁰ *Gaceta de Madrid*, 30 de mayo de 1908, 1016.

I.5.- Académico de número de la Real de Medicina

El Prof. Hernando fue elegido Académico de la Real Academia de Medicina el 13 de abril de 1893 e ingresó²¹ el 31 de marzo de 1895 con la lectura del discurso titulado *Algunos detalles del tratamiento de las afecciones sífilíticas del sistema nervioso*²², recibiendo la medalla n° 36. Fue respondido por el Dr. Federico Rubio y Gali²³. Hernando sustituía al hidrólogo Amós Calderón y Martínez, quien no había llegado a tomar posesión debido a su fallecimiento prematuro.

En el discurso reconoce el autor el magisterio del Prof. Domingo Pérez Gallego, *maestro de sifiliografía en el Hospital de San Juan de Dios de Madrid*, de quien habla con veneración. A este hospital había acudido por deseo de conocer la sífilis hereditaria quien ponderara tanto el libro del renacentista Francisco López de Villalobos, *El sumario de la Medicina, con un tratado sobre las pestíferas bubas* (Salamanca, 1498)²⁴. Hernando se servirá asimismo de este célebre libro para ir dando entrada a varios de los capítulos de su discurso.

Un año más tarde, a día 24 de mayo, contestaría en su discurso de ingreso al otrora compañero de claustro granadino Federico Olóriz Aguilera²⁵.

I.6.- Retiro y fallecimiento de Hernando Espinosa

Sus últimos tiempos debieron ser de verdadero sufrimiento. Fue jubilado en 1910, como hemos visto, a petición propia. Sin duda esta circunstancia estaría provocada tanto por su deterioro físico como por la

²¹ Cfr. Real Academia de Medicina de Madrid. *Libro de toma de posesión de los Srs. Académicos Numerarios. 1861-1990*. F°. 47.

En ese momento la sede de la Academia se encontraba (desde 1893 y hasta 1912) en la planta baja del Palacio de Oñate (calle Mayor, n° 6). Cfr.: Da Rocha Aranda, O. *La Real Academia Nacional de Medicina. Historia de un edificio centenario*. Madrid, Real Academia Nacional de Medicina, 2014, 41-43.

²² Publicado en Madrid, Nicolás Moya, 1895. 52 páginas.

²³ Se incluye en la misma publicación, a continuación del discurso de Hernando, entre las páginas 53 a 73.

²⁴ Cfr. la edición realizada por la Real Academia Nacional de Medicina dentro de la «Biblioteca Clásica de la Medicina Española», Tomo XV, Madrid, J. Cosano, 1948, con estudio preliminar acerca del autor y de sus obras por el Académico numerario Eduardo García del Real.

²⁵ Olóriz Aguilera, F. *La talla humana en España*. Madrid, Nicolás Moya, 1896.

pérdida de Benito, el único hijo vivo de los cuatro que tuvo²⁶. De ambas tenemos noticia en el discurso de apertura de curso de la Real Academia de Medicina de ese mismo año, pues correspondiéndole a él este encargo, fue sustituido por el Dr. Simón Hergueta y Martín, quien así justificaba la ausencia de Hernando: *Por turno reglamentario correspondía leer este año el Discurso inaugural á nuestro querido compañero, el Doctor D. Benito Hernando y Espinosa, á quien padecimientos físicos, y más que todo el rudo golpe que sufrió con la muerte de su único hijo, le impiden, con sentimiento de todos nosotros, dedicarse por ahora á trabajos de esta índole*²⁷.

Ya viudo —de la granadina María Monge—, retirado en la capital de su provincia natal y asistido por sus hermanas, sus condiciones físicas eran deplorables²⁸. Relata su amigo y compañero Cajal en su libro *Recuerdos de mi vida* que *el Dr. Hernando vive aún, por fortuna, en Guadalajara, jubilado y doliente; pero en un estado de postración que casi equivale á la muerte*²⁹. Falleció en Guadalajara³⁰ el 24 de julio de 1916, tributándole esta ciudad un homenaje póstumo el 15 de abril siguiente y dando su nombre y apellidos a la antigua calle del Museo, en la que el Académico había vivido con sus hermanas. Más adelante, esta misma casa sería le-

²⁶ ...llegó á su casa el contagio, y perdió dos hijos (se refiere así Gómez Ocaña al cólera que afectó a la ciudad de Granada en 1885 y en el que Hernando estuvo activo en su lucha)... Llegó á Madrid con la familia mermada, y á poco le hirió de nuevo la suerte, arrebatándole otro de sus hijos, una niña de siete años... en: «Sesión necrológica del 6 de octubre de 1916», *Anales de la Real Academia de Medicina*, Madrid, Hijos de Tello, 1916, 429-444.

²⁷ Hergueta y Martín, S. *Discurso leído en la solemne sesión inaugural del año de 1910, celebrada el 30 de enero de dicho año, en la Real Academia Nacional de Medicina*. Madrid, Enrique Teodoro, 1910, 5.

²⁸ Dice Gómez Ocaña, J. *Op. cit.*, 209: *Viejo, casi paralítico, fallecidos su mujer é hijos, sin poder dormir más de dos horas al día, empleaba sus largas horas de vigilia y muchas pesetas de su peculio en escribir historias abreviadas y comentarios en las postales ilustradas.*

²⁹ Ramón y Cajal, S. *Op. cit.*, 219.

³⁰ Resulta muy curiosa la anotación que al final de su discurso de contestación hace Rubio Gali, F. (*Op. cit.*, 72-73) sobre el paisanaje de Benito Hernando: *Por sangre y nacimiento es el disertante un prototipo español, del genuino y verdadero español, del que resulta de la feliz fusión del castellano con el aragonés.*

El corazón de España, en el día presente, no está en Cataluña, ni en Galicia, ni en Navarra, ni en las Provincias Vascas.

Medio corazón, una aurícula y un ventrículo están en Castilla, la noble; el otro medio, la aurícula y el ventrículo izquierdo, en Aragón, la brava y fiel: el tabique que los une es Guadalajara, como lo ha demostrado con sus sabios, pacientes y admirables estudios craneoscópicos el Profesor Olóriz.

El Académico electo es alcarreño, y tan español, que al verlo se nos presenta una de esas figuras de rasgos acentuados, firmes y rectos, retratados por el Greco.

gada por ellas al «Patronato de Huérfanos de Médicos» que fundaran los doctores José Pando y Valle y Carlos María Cortezo³¹.

II.- LA OBRA DE BENITO HERNANDO ESPINOSA

De un catedrático de «Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar» cabría esperar una obra de la asinatura o estrechamente relacionada con ella. Sin embargo, Hernando Espinosa se dedicó en Granada, ya se ha visto, al desempeño de la cátedra libre de «Dermatología», acudiendo además al hospital de leprosos: *Las mañanas y muchas tardes las pasaba D. Benito en el hospital de San Lázaro, rodeado de discípulos cuidando y estudiando á los leprosos, amén de las atenciones de su cátedra concienzudamente satisfechas y a la visita á una pequeña sala de enfermos de la piel que tuvo en el Hospital de San Juan de Dios... cuenta el Dr. Cortezo la impresión que le produjo Hernando cuando le encontró en Granada al ir á tomar posesión de su recién ganada cátedra de Fisiología. Le llevó, por supuesto, al hospital de San Lázaro y allí le vió departir amigablemente con los leprosos, entre los cuales prodigaba sus cigarrillos*³². Al final, su legado es de esta índole, dotándole de justa fama su libro de 538 páginas titulado *De la Lepra en Granada*.

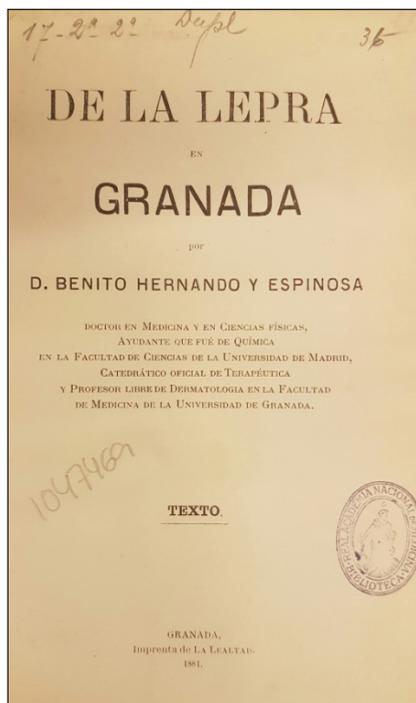
II.1.- El tratado *De la Lepra en Granada*

Dedicado a la memoria de su maestro, Prof. Domingo Pérez Gallego, se articula esta obra en diez capítulos, precedidos de un breve prólogo de su autoría que proporciona valiosos datos. El tratado es fruto de la experiencia de una década: *es una recopilación de las investigaciones hechas en la CÁTEDRA LIBRE DE DERMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE*

³¹ «Entrevista al presidente del Consejo de Colegios de Médicos, Doctor González Bueno.» *Boletín de Información*, junio de 1946, 13. En ese momento la casa estaba tasada en 36.000 pesetas.

³² Gómez Ocaña, J. *Op. cit.*, 202.

Este Hospital de San Lázaro fue fundado por los Reyes Católicos. Hernando recoge la inscripción entrañable de una lápida en la que se menciona la actividad de la interna Ana Sánchez Rodríguez, que ingresó a los doce años con «corrupción de los huesos» y colaboró cuanto pudo en el mantenimiento del hospital, hasta su fallecimiento, acaecido el 15 de abril de 1874.



*MEDICINA DE GRANADA desde el curso de 1871 á 1872 hasta la fecha*³³. Fue el propio autor el que costeó la edición, quedando fuera las láminas y las estadísticas, como confesará, *por las dificultades que encuentro*³⁴.

Y a Granada a este fin acudieron primeras figuras mundiales, como Rudolf Virchow, André Victor Cornil, Albert Neisser y Gerhard H.A. Hansen, quienes llevaron para sus respectivos laboratorios muestras proporcionadas por Hernando in situ. No es menor la labor del histopatólogo y microbiólogo español Eduardo García Solá, director de los trabajos histológicos, así como profesor de los alumnos que realizaron las preparaciones, entre ellos Federico Olóriz.

Además del tratado de Virchow, *Pathologie des tumeurs*³⁵, principalmente, si bien no ignora la bibliografía reciente de las más importantes autoridades del tema, el autor tiene muy presente el trabajo de Francisco

³³ *De la Lepra en Granada*. Prólogo.

³⁴ Ídem. Más adelante, pág. 88, refiriéndose a los gráficos registrados sobre la exploración de la sensibilidad por el método de Weber en las afecciones que cursan con anestesia, dice a pie de página: *Si algún día puedo, publicaré estas curvas*.

³⁵ París, 1869. (Traducción de Aronshon).

Méndez Álvaro *La lepra en España a mediados del siglo XIX. Su etiología y su profilaxis*³⁶, basado en las estadísticas sobre lacerados de los años 1851 y 1852 de algunas provincias españolas, de los cuales en 1857 el Real Consejo de Sanidad emitió un informe.

Hernando, dominador de una bibliografía histórica erudita, se manifiesta como un gran clínico que recoge minuciosamente los datos a pie de cama, los registra y coteja la afección local con la clínica general que padece el leproso, por mucho que en ocasiones deba admitir la sorpresa de situaciones insospechadas. «Sintomatología, Formas de la lepra, Marcha de la lepra, Duración, Enfermedades que se complican con la lepra, Anatomía patológica, patogenia y fisiología patológica, Etiología, Diagnóstico, y Profilaxis y tratamiento de la lepra» son los títulos de los capítulos de este libro monográfico que ha merecido las más elogiosas valoraciones. Cajal se refiere a ella así: *De aquellos sus tiempos juveniles data su mejor obra titulada: La lepra en Granada, concienzuda labor de Anatomía patológica y de Clínica, menos conocida y encomiada de lo debido*³⁷. Por su parte, López Piñero la califica de *monumental estudio de la patología, la clínica, la profilaxis y la terapéutica de esta afección*³⁸.

Para algunos historiadores de la dermatología española, y más concretamente de la granadina, Hernando fue una figura principal de la especialidad: *El que Granada fuese adelantada en el desarrollo de la Dermatología andaluza puede explicarse por varias razones. La primera y más importante de todas fue, sin lugar a dudas, el contar con maestros de la categoría de D. Benito Hernando en la primera época. Otro motivo, no menos importante, fue la endemia de ciertas dermatosis, especialmente la lepra y las tiñas, que habían motivado la creación de hospitales mono-gráficos desde el siglo XVI*³⁹. *Sin duda, la labor de Hernando Espinosa, desempeñando la enseñanza de la disciplina de manera libre, contribuyó notablemente a que a partir de 1902 se instaurase como asignatura obligatoria dentro del currículum académico del estudiante de medicina, con la dotación correspondiente de catedráticos, iniciándose así la creación de escuelas de la especialidad.*

³⁶ (Madrid, Impr. de Rojas, 1860), «memoria presentada a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Madrid». Reseña Hernando, pág. 531, que con fecha 7 de enero de 1878 se publicó una Real Orden en la que se encuentran consignadas las ideas de Méndez Álvaro.

³⁷ Ramón y Cajal, S. *Recuerdos de mi vida...* Ídem.

³⁸ López Piñero, JM. *Op. cit.*

³⁹ Serrano, S. Serrano, C. Buendía, A. «La Escuela de Dermatología de Granada (1868-1928). Profesores Hernando y Pareja.» *Actas Dermosifiliográficas*, 8, 2004, 83-85.

II.2.- Otras obras

Como es bien sabido, Hernando Espinosa colaboró en el renombrado *Atlas de la Clínica Iconográfica de Enfermedades de la Piel o Dermatitis*⁴⁰ de José Eugenio de Olavide, a la sazón «Profesor de Dermatología en el Hospital de San Juan de Dios de Madrid» en el momento de la edición. En él interviene asimismo como colaborador Domingo Pérez Gallego. Hernando aparece firmando algunas láminas comentadas relativas a la lepra como *El catedrático*⁴¹.

En la Real Orden que lo nombra catedrático en Madrid, además del tratado sobre la lepra se dan a conocer una serie de «Obras y trabajos científicos» que son los siguientes:

Estadísticas, historias y autopsias de leprosos hechas en la cátedra de Dermatología de Granada durante los cursos de 1875 a 76 y de 76 a 77, calificadas también favorables por el Real Consejo de Instrucción Pública.

Los mismos trabajos en los cursos 1877 a 78 y de 78 a 1879.

Cinco historias de leprosos, con láminas.

Trabajos experimentales sobre la transmisión de la tiña favosa del hombre al gato.

Idem de la transmisión de las úlceras venéreas del hombre al gallo.

Calentura leprosa.

Ataxia locomotriz mecánica.

*De la sensibilidad en la lepra*⁴².

Benito Hernando Espinosa fue un hombre alérgico a los honores, renunciando a nombramientos como el de Médico de la Real Casa o al decanato de la Facultad de Medicina madrileña, se comportó como un profesor alejado de otros valores que no fueran los propios de su cargo, resumidos en la dedicación a la docencia y a la investigación, con un final de vida penoso por su temprano deterioro físico. Pero un referente en los orígenes y consolidación de la Dermatología española, que no era su especialidad «oficial». Un siglo después de su fallecimiento sigue mereciendo esta tasación.

⁴⁰ Madrid, T. Fortanet, 1879. Este atlas ha sido espléndidamente reeditado en forma facsimilar por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Zamora en 2005.

⁴¹ Ídem., 251, 256, 260, 264, 268 y 316 (aquí como «Dr. Benito Hernando Espinosa»).

⁴² *Gaceta de Madrid*. 31 de julio de 1887, 299-300.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 14 DE FEBRERO DE 2017

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

**EDICIÓN GENÓMICA: REALIDAD, PROMESAS
Y TEMORES**

***GENOMIC EDITION: REALITY, PROMISES
AND FEARS***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA SAGREDO

Académico de Número

**MEDICINA REGENERATIVO EN EL APARATO
LOCOMOTOR (LA CÉLULA COMO MEDICAMENTO)**

***REGENERATIVE MEDICINE FOR THE MUSCULO-
SKELETAL SYSTEM (THE CELL AS A DRUG)***

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO GUILLÉN GARCÍA

Académico Correspondiente

EDICIÓN GENÓMICA: REALIDAD, PROMESAS Y TEMORES

GENOMIC EDITION: REALITY, PROMISES AND FEARS

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA SAGREDO

Académico de Número

Resumen

La edición genómica mediante el sistema CRIPR/Cas9 abre la posibilidad de cambiar mutaciones deletéreas en genes o silenciar un gen defectuoso lo que va a suponer una revolución en la medicina. Un aspecto importante de la edición genómica es la actuación sobre embriones, dado que los cambios efectuados se incorporarían a la línea germinal y se transmitirían a lo largo de las generaciones. Por todo ello hay un debate abierto entre los científicos, las academias y la sociedad sobre su regulación, en particular en lo que se refiere a la edición de la línea germinal, en la que habría que distinguir la edición encaminada a erradicar enfermedades hereditarias de aquella que busca la mejora humana.

Abstract

The genome edition using the CRIPR/Cas9 system opens up the possibility of changing deleterious mutations in genes or silencing a defective gene, which is going to be a revolution in medicine. An important aspect of the genome edition is the application on embryos, since the changes made will be incorporated into the germinal line and transmitted over the generations. For all of this, there is an open debate between scientists, academies and society on their regulation, in particular with regard to the edition of the germinal line, in which we would have to distinguish the edition aimed to eradicate hereditary diseases of the one who seeks human enhancement.

INTRODUCCIÓN

Aunque la edición genómica se consideró la noticia o el hallazgo científico más importante del año en 2015, la posibilidad de alterar el ADN no es nada nuevo. Lo que sí es nuevo, como se verá más adelante, es la técnica usada que es precisa, sencilla y poco costosa.

Desde el descubrimiento de las técnicas del ADN recombinante, se abrió la posibilidad de modificar la molécula de ADN y, por lo tanto, el código genético. Este hecho suscitó grandes esperanzas en lo que se refiere a la posibilidad de curar enfermedades causadas por errores genéticos, pero también suscitó miedos ya que se abría una caja de Pandora en la que podría cambiarse algunos de los aspectos característicos del género humano y también la posibilidad de producir algún efecto adverso no controlable que supusiera un cambio perpetuable en generaciones posteriores, dado que el ADN es transmitido de una generación a otra. Por ello hubo un consenso científico sobre modificación genética en 1975, conocido como el consenso Asilomar en el que se proponía un control estricto sobre el uso de la técnica experimental que permita el trasplante de genes de un organismo a otro (1, 2).

El avance científico del año, proclamado por la revista *Science* en 2015, es el uso de la tecnología CRISPR/Cas9 para editar el ADN. La posibilidad de cambiar mutaciones deletéreas en genes o silenciar un gen defectuoso va a suponer una revolución en la medicina. Hasta ahora se consideraba que la mayor parte de las enfermedades sistémicas multifactoriales estaban causadas por factores ambientales, que eran corregibles y su modificación se utilizaba en prevención, y por factores genéticos, factores de predisposición que eran inamovibles y, por lo tanto, no utilizables en prevención. El futuro inmediato, utilizando la edición genómica, permitirá que los factores genéticos puedan ser evitados posibilitando una mejor medicina preventiva.

Siempre que la edición genómica se realice en células somáticas, la actuación o los efectos obraran en el individuo en el que se ha realizado dicha edición. Un aspecto importante dentro del campo de la edición genómica es la actuación sobre embriones dado que los cambios efectuados se incorporarían a la línea germinal y se transmitirían a lo largo de las generaciones, no solo los efectos beneficiosos sino también los posibles efectos adversos si los hubiere. Actualmente, como se citará después, la Academia de Ciencias de los Estados Unidos (NAS) (3) y la Federación Europea de Academias de Medicina (FEAM) (4) han hecho varios

informes tomando posición al respecto, sobre todo, teniendo en cuenta la edición genómica en embriones. Por lo tanto parte de las consideraciones éticas entran dentro del campo de la Neoeugenesia, tema de amplia discusión no solo en la comunidad científica si no también en los medios.

CRISPR/Cas 9

La edición genómica, es conocida ampliamente por el acrónimo de uno de los sistemas empleados, CRISPR/Cas9. El acrónimo CRISPR propuesto por Francis Mojica se refiere a las repeticiones palindrómicas que él encontró en el ADN de las bacterias del genero *Archea: Clustered regularly interspaced short palindromic repeat* (5-7).

Las repeticiones que F. Mojica descubrió en el ADN de las bacterias de las salinas de Santa Pola no son exclusivas de esas bacterias, son la huella del ADN viral que las había infectado previamente y que posteriormente la bacteria lo usa como defensa. Es un modelo que sirve para buscar esa misma secuencia de ADN viral en una posterior infección y eliminarla tras cortarla con una enzima de restricción como es Cas9 (8). Posteriormente se ha visto que este sistema utilizado por otras bacterias está ausente en organismos pluricelulares como los mamíferos.

La edición genómica basada en un sistema CRISPR/Cas9 tiene los siguientes modos de acción (9):

1. Producción de una mutación no controlada en un gen determinado, ya que Cas9 corta la secuencia de ADN que es homóloga al modelo CRISPR y posteriormente se repara el trozo cortado utilizando el sistema de reparación no homóloga (NHEJ).
2. Edición programable o controlada de un gen que se realiza añadiendo al sistema CRISPR/Cas9 un modelo de secuencia a copiar (SgRNA) con lo que se puede reparar una mutación asegurando la secuencia original o normal del gen.
3. Transporte de factores reguladores propiciando la activación o inactivación de la expresión de un gen. Para ello se utiliza una proteína Cas especial, dCas9-X, que no corta pero reconoce la secuencia llevando un regulador de expresión o modificador epigenético.
4. Mapeo físico de una secuencia de ADN utilizando CRISPR para reconocer y localizar el sitio exacto de secuencias específicas.

APLICACIONES BÁSICAS DE CRISPR/Cas9

El sistema de edición genómica basado en CRISPR/Cas9 puede utilizarse en cualquier ser vivo con diferentes propósitos (10-13). Así, en bacterias puede servir para crear resistencia bacteriana a un agente patógeno como un virus, para modificar la resistencia a plásmidos que confieren resistencia bacteriana a antibióticos. También se puede utilizar CRISPR para la eliminación de los elementos patógenos dentro de una familia amplia de bacterias.

En el reino animal la edición genómica puede servir, entre otras, para el estudio de una enfermedad humana en un modelo animal, provocando dicha enfermedad al modificar, editar, el gen causante de la enfermedad. Pero, aun más, es posible crear «avatares» de un enfermo determinado simplemente provocando la mutación concreta de ese paciente. De esta forma es posible estudiar la fisiopatología de la enfermedad y, sobre todo, ensayar diferentes aproximaciones terapéuticas (14). Los ensayos terapéuticos en animales se han realizado en células somáticas *ex vivo*, para diversas enfermedades como la distrofia muscular de Duchenne, el déficit de FAH (tirosinemia), determinadas cataratas congénitas, retinosis pigmentaria (15), granulomatosis crónica o amaurosis congénita de Leber. También se han realizado en animales ensayos de terapia *in vivo* con adenovirus como en la citada distrofia de Duchenne (16).

Otra de las grandes aplicaciones de la edición genómica tanto en animales como en cultivos celulares humanos es la modelización del cáncer realizando análisis de mutaciones concretas que estén implicadas en el inicio, en la progresión y en la producción de metástasis (17, 18), así como en ensayos terapéuticos.

La edición genómica en humanos progresa con más cautela ante la posibilidad de provocar efectos adversos. Entre los campos en los que se está aplicado están el estudio de la fisiopatología de una mutación concreta en un cultivo celular humano; la reversión de una mutación concreta en un cultivo celular procedente de un paciente; la edición *ex-vivo* en cultivos celulares para analizar diferentes terapias celulares, siendo un ejemplo la utilización de células iPS (19) para la corrección de beta-globina (20), o la modificación de células T en la terapia de cáncer.

Siguiendo con las aplicaciones de la edición genómica, ¿es posible la edición *in-vivo* en humanos? Desde el punto de vista técnico sí, pero hay que considerar una serie de problemas: El más importante sería el de los denominados efectos *off-target* (21-23), serían cambios genómicos reali-

zados en otros lugares del genoma además del deseado dado que no es descartable la existencia de secuencias genómicas iguales a la que se busca con CRISPR, esto causaría efectos inesperados y no deseados. Otro de los problemas es la eficacia de la reparación tipo HDR, que no siempre será igual. Además, ¿cómo es la supervivencia de las células editadas?, sin olvidar que Cas9 es una proteína que puede producir inmunogenicidad. Por último la eficiencia, la especificidad sobre el tejido en el que se quiere actuar así como la efectividad de la transferencia, número de inyecciones o aplicaciones, es un aspecto no suficientemente conocido.

En el momento actual hay varios ensayos clínicos en marcha, todos ellos encaminados a la llamada terapia celular *ex vivo* en la que se modificarían células humana *in vitro* para después introducir las en el cuerpo del sujeto enfermo. En concreto, modificación de células T para el cáncer invasivo de vejiga, para el cáncer de próstata que no responde hormonalmente, para el carcinoma metastásico de riñón o para el cáncer metastásico de pulmón de células pequeñas (24).

Un campo en el que la edición genómica será útil es el de la medicina regenerativa. A medida que se van conociendo los procesos que intervienen en el envejecimiento, será posible modificar células madre pluripotentes inducidas, *iPSC*, para frenar o, mejor, corregir aspectos parciales del envejecimiento tanto en tejidos como en órganos (25). Un capítulo dentro del campo de la medicina regenerativa es el de la creación de órganos para trasplante mediante la creación de quimeras, blastocistos interespecie derivados de células madre pluripotentes xenogénicas (26) aunque plantea diversos problemas éticos como especifica JC Izpisa (27): ¿qué animales utilizar?, ¿sirve cualquier quimera?, ¿Cómo evitar el cruzamiento entre quimeras?

NUEVA MEDICINA

Parece claro que la posibilidad de editar, cambiar, el genoma humano va a revolucionar la medicina ya que posibilita nuevas aproximaciones al tratamiento y, sobre todo, a la prevención. John Parrington en su libro *Redesigning life* (28) plantea cómo la edición genómica afecta a la medicina clínica: Es posible manipular genes en una gran variedad de mamíferos para crear modelos de enfermedades humanas. Facilita el estudio de procesos fisiológicos y patológicos en células humanas en cultivo. La intersección de la edición genómica con la tecnología de células madre

posibilita crear órganos humanos para trasplante y será posible reparar genes defectuosos en determinadas enfermedades hereditarias.

La edición genómica mediante CRISPR también podría tener su lado oscuro como el de crear armas de destrucción masiva (<http://www.sciencemag.org/news/2016/02/crispr-weapon-mass-destruction>).

EDICIÓN GENÓMICA EN EMBRIONES

En 2015 se reunieron las academias de Ciencias y Medicina de los estados Unidos, la Royal Society y la Academia China de Ciencias. Sus recomendaciones sobre la edición genómica fueron (a) se precisa investigación básica y preclínica en animales y modelos humanos con la supervisión apropiada legal y ética, (b) las aplicaciones clínicas en células somáticas deben de ser rigurosamente evaluadas con los marcos regulatorios actuales y futuros para terapia génica, (c) sería irresponsable editar la línea germinal hasta que los problemas de seguridad y eficacia se hayan resuelto y haya un consenso amplio en la sociedad sobre su uso y (d) la comunidad internacional debe esforzarse por establecer usos generalmente aceptables de la edición de la línea germinal humana (29).

Por su parte la Federación Europea de Academias de Medicina, FEAM, tras la reunión de 2016 en París (*The application of Genome Editing in Humans. A position paper of FEAM - the Federation of European Academies of Medicine*) reconoce que el contexto regulador en la UE es variado con diferentes visiones por países a nivel de investigación, especialmente en la posibilidad de editar la línea germinal humana. En este contexto FEAM reconoce el freno impuesto por la convención de Oviedo (BOE 251 de 20 de octubre de 1999) que ha sido ratificada por muchos, pero no todos, los países europeos y que en su artículo 13 titulado *Intervenciones sobre el genoma humano* dice: *Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia*. FEAM considera que el artículo 13 de la convención de Oviedo debe de ser el punto de partida para discusiones públicas y no la última palabra.

Un problema adicional a la regulación de la edición genética en embriones es establecer unas líneas claras bien definidas ya que si se está tratando de no realizar cambios en la línea germinal, conviene recordar

que la fronteras entre líneas celulares puede ser borrosa como lo demuestra la posibilidad de conseguir gametos a partir de células madre (30).

Todos los actores implicados en la regulación de la edición genómica, además de abrir una discusión pública en la sociedad acerca de cuáles deberían ser las normas, contemplan esta edición únicamente con el fin de tratar enfermedades hereditarias. Una de las líneas rojas en la que todos están de acuerdo, por el momento, es la de no permitir cambios en la línea germinal o en embriones que supongan una mejora humana. Uno de los primeros trabajos que muestran esta posibilidad de mejora es el de Zou y col en 2015 (31) modificando un embrión de perro para conseguir un animal extremadamente musculado.

La mejora humana se podría conseguir con la edición genómica. Siguiendo a Parens (32), los partidarios de estas técnicas consideran a los humanos como creadores, a sus cuerpos como máquinas y a la tecnología simplemente como una herramienta. Esta hipotética mejora humana llevaría a la desigualdad y a la cosificación.

En la actualidad hay varios organismos dedicados a la bioética que han publicado diversos informes a este respecto, así el *Nuffield Council on Bioethics*, publica el informe Edición genómica: una revisión ética en 2016 (33). En este informe muy amplio, contempla diversos aspectos como el de la necesidad de regulación en el que señala que es complejo determinar la relación entre investigación e innovación. La edición genómica es una tecnología transformadora que plantea una forma nueva de hacer las cosas y que dibuja el horizonte con unas expectativas sobre qué puede y debe hacerse, lo que produce tensión con las normas existentes. Sobre la posibilidad de personalizar animales mutantes plantea las cuestiones de privacidad e igualdad, sobre la edición en embriones señala su preocupación sobre su uso instrumental en investigación biomédica. Este informe finaliza alertando sobre la potencial aplicación incontrolada de la investigación básica en los denominados paraísos experimentales.

Un aspecto encomiable de este informe es el intento de precisar el lenguaje y definir claramente las técnicas, así en el campo «mejora» especifica que entre modificar una mutación que causa una enfermedad y cambiar una variante individual que está asociada con un aumento de riesgo marginal hay una zona gris. Aquí surge el término transhumanismo que se refiere al imperativo de los humanos en tomar el control racional de su evolución en un nivel biológico y construir una moral adecuada. Algunos arguyen que la mejora humana es deseable. Otros que la

mejora humana es necesaria para preservar las condiciones de existencia de la biosfera.

En el campo eugenesia, señala que la combinación de la edición genómica con el liberalismo social puede facilitar la ‘consumerización’ de la biología humana y extender la eugenesia liberal o de consumo, dirigida por la elección de los padres en vez de la política actual.

En términos parecidos discurre el Documento sobre bioética y edición genómica en humanos (34), publicado por J. Santaló y M. Casado en el Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona publicado en 2016.

El aspecto de la edición genómica no solo para curar enfermedades sino para mejorar la especie humana, se ha tratado por diversos biólogos, bioeticistas y filósofos alertando sobre un futuro incierto. Así, Slavoj Žižek, filósofo y sociólogo, en una entrevista que aparece publicada en el diario El país-Babelia el 29-10-2016, dice «... en un futuro próximo, la biotecnología y los algoritmos informáticos unirán sus poderes para trasladar gradualmente la diferencia de clases a la constitución biológica de nuestros cuerpos: las clases dominantes se irán convirtiendo cada vez más en una raza aparte, y el resto de los mortales se dividirá en categorías biogenéticamente reguladas».

Siddharta Mukherjee en su libro *El gen, una historia personal* (35), predice que en el futuro la especie humana se dividirá en dos clases, los pervivientes y los posthumanos, los primeros serían similares a nosotros y los segundos serían aquellos que han logrado una mejora a partir de la manipulación genética.

Por último, Michael Sandel en su libro *Contra la perfección* (36) establece que «Las injusticias que genera la sociedad no debe de resolverlas la biotecnología ...

Ya que cambiar la naturaleza de nuestros hijos para que tengan un mayor éxito en una sociedad competitiva puede parecer un ejercicio de libertad, pero es todo lo contrario, ... El acto de libertad es cambiar la sociedad para que todo el mundo tenga cabida en ella».

BIBLIOGRAFÍA

1. Berg P, Baltimore D, Boyer HW, Cohen SN, Davis RW, Hogness DS, *et al.* Letter: Potential biohazards of recombinant DNA molecules. *Science*. 1974;185(4148):303.

2. Berg P. Meetings that changed the world: Asilomar 1975: DNA modification secured. *Nature*. 2008;455(7211):290-1.
3. National Academies of Sciences E, and Medicine. *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
4. Medicine FFoEAo. *The application of Genome Editing in humans*2017.
5. Lander ES. The Heroes of CRISPR. *Cell*. 2016;164(1-2):18-28.
6. Mojica FJ, Rodriguez-Valera F. The discovery of CRISPR in archaea and bacteria. *The FEBS journal*. 2016;283(17):3162-9.
7. Mojica FJ, Montoliu L. On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals. *Trends in microbiology*. 2016;24(10):811-20.
8. Mojica FJ, Ferrer C, Juez G, Rodriguez-Valera F. Long stretches of short tandem repeats are present in the largest replicons of the Archaea *Haloferrax mediterranei* and *Haloferrax volcanii* and could be involved in replicon partitioning. *Molecular microbiology*. 1995;17(1):85-93.
9. Newman M, Ausubel FM. Introduction to Gene Editing and Manipulation Using CRISPR/Cas9 Technology. *Current protocols in molecular biology*. 2016;115:31 4 1-6.
10. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014;346(6213):1258096.
11. Sander JD, Joung JK. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nature biotechnology*. 2014;32(4):347-55.
12. Lombardo A, Naldini L. Genome editing: a tool for research and therapy: targeted genome editing hits the clinic. *Nature medicine*. 2014;20(10):1101-3.
13. Xiao-Jie L, Hui-Ying X, Zun-Ping K, Jin-Lian C, Li-Juan J. CRISPR-Cas9: a new and promising player in gene therapy. *Journal of medical genetics*. 2015;52(5):289-96.
14. Chen Y, Niu Y, Ji W. Genome editing in nonhuman primates: approach to generating human disease models. *Journal of internal medicine*. 2016;280(3):246-51.
15. Peddle CF, MacLaren RE. The Application of CRISPR/Cas9 for the Treatment of Retinal Diseases. *The Yale journal of biology and medicine*. 2017;90(4):533-41.
16. Tabebordbar M, Zhu K, Cheng JKW, Chew WL, Widrick JJ, Yan WX, *et al*. In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science*. 2016;351(6271):407-11.
17. Lu XJ, Xiang YY, Li XJ. CRISPR screen: a high-throughput approach for cancer genetic research. *Clinical genetics*. 2015;88(1):32-3.
18. Wen WS, Yuan ZM, Ma SJ, Xu J, Yuan DT. CRISPR-Cas9 systems: versatile cancer modelling platforms and promising therapeutic strategies. *International journal of cancer*. 2016;138(6):1328-36.
19. Gonzalez F. CRISPR/Cas9 genome editing in human pluripotent stem cells: Harnessing human genetics in a dish. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2016;245(7):788-806.
20. Huang X, Wang Y, Yan W, Smith C, Ye Z, Wang J, *et al*. Production of Gene-Corrected Adult Beta Globin Protein in Human Erythrocytes Differentiated from Patient iPSCs After Genome Editing of the Sick Point Mutation. *Stem Cells*. 2015;33(5):1470-9.

21. Iyer V, Shen B, Zhang W, Hodgkins A, Keane T, Huang X, *et al.* Off-target mutations are rare in Cas9-modified mice. *Nature methods*. 2015;12(6):479.
22. Tsai SQ, Zheng Z, Nguyen NT, Liebers M, Topkar VV, Thapar V, *et al.* GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-target cleavage by CRISPR-Cas nucleases. *Nature biotechnology*. 2015;33(2):187-97.
23. Schaefer KA, Wu WH, Colgan DF, Tsang SH, Bassuk AG, Mahajan VB. Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo. *Nature methods*. 2017;14(6):547-8.
24. ClinicalTrials.gov [cited 2017 09/feb].
25. Li M, Suzuki K, Kim NY, Liu GH, Izpisua Belmonte JC. A cut above the rest: targeted genome editing technologies in human pluripotent stem cells. *The Journal of biological chemistry*. 2014;289(8):4594-9.
26. Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, Sugawara A, Gil MA, Yamauchi T, *et al.* Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell*. 2017;168(3):473-86 e15.
27. Izpisua-Belmonte. Human-Animal Embryos: A Potential New Source of Transplant Organs. *Scientific American*. 2016.
28. Parrington J. *Redesigning life*: Oxford University Press; 2016.
29. LaBarbera AR. Proceedings of the International Summit on Human Gene Editing: a global discussion-Washington, D.C., December 1-3, 2015. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2016;33(9):1123-7.
30. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, *et al.* Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*. 2016;539(7628):299-303.
31. Zou Q, Wang X, Liu Y, Ouyang Z, Long H, Wei S, *et al.* Generation of gene-target dogs using CRISPR/Cas9 system. *Journal of molecular cell biology*. 2015;7(6):580-3.
32. Parens E. Authenticity and ambivalence: toward understanding the enhancement debate. *The Hastings Center report*. 2005;35(3):34-41.
33. Bioethics NCo. *Genome editing: an ethical review*. 2016.
34. Santalo J CM. *Documento sobre bioética y edición genómica en humanos: Edicions de la Universitat de Barcelona*; 2016.
35. Mukherjee S. *El gen, una historia personal: Debate*; 2017.
36. Sandel MJ. *Contra la perfección*. Barcelona: Marbot Ediciones; 2007.

MEDICINA REGENERATIVO EN EL APARATO LOCOMOTOR (LA CÉLULA COMO MEDICAMENTO)

REGENERATIVE MEDICINE FOR THE MUSCULO- SKELETAL SYSTEM (THE CELL AS A DRUG)

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO GUILLÉN GARCÍA

Académico Correspondiente

Resumen

La Medicina Regenerativa (MR) es una disciplina que aplicada al ser humano trata de poner en marcha la auto-reparación y así se restaura un órgano o una función dañada. Desde hace veinte años venimos practicando la MR en las lesiones cartilaginosas y osteocartilaginosas de la articulación de rodilla y tobillo. El número de casos alcanza los 514.

Hemos evolucionado del ACI al MACI y de éste al ICC con un 91% de buenos resultados y confirmado con una segunda cirugía con estudio histológico a los 1 y 3 años, después del implante de condrocitos.

Abstract

Regenerative Medicine (RM) is a discipline which, when applied to human beings, endeavours to trigger self-healing mechanisms and thus restore an organ or an impaired function. We have been applying RM for over 20 years in cartilage and oestocartilage injuries in the knee and ankle joints in five hundred and fourteen cases.

Our treatment processes have evolved from ACI to MACI and from the latter to ICC with 91% of cases having a satisfactory outcome which have been confirmed by a second-look surgery and a histological study 1 and 3 three years post- chondrocyte implant operation.

I MEDICINA REGENERATIVA: VEINTE AÑOS DE MEDICINA REGENERATIVA EN EL TRATAMIENTO DEL CARTÍLAGO ARTICULAR: EVOLUCIÓN AL GALOPE

«Y en el principio fue la rotura...»

Este año pasado, 2016 se han cumplido veinte años de la adopción por nuestra parte de las técnicas de Medicina Regenerativa, en concreto de la Terapia Celular, para el tratamiento de las lesiones del cartílago articular. Desde que en 1743 Hunter (1) afirmó que el cartílago, una vez dañado, es imposible repararlo, la visión predominante de la traumatología ante este problema, que por otra parte es relativamente frecuente, ha sido bastante pesimista. Hasta que a finales del pasado siglo, concretamente en 1994, que se publicó un artículo en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* (2) no se abrieron de una manera clara las puertas para el tratamiento de estas lesiones. En este artículo un grupo de investigadores suecos liderados por el Dr. Lars Peterson, describía la utilización de un agente terapéutico nuevo: El condrocito, es decir, la célula que forma parte del tejido cartilaginoso (3).

La utilización de la Terapia Celular para el tratamiento del cartílago articular ha constituido por tanto un hito dentro de la Medicina. Pero, ¿qué se entiende por Medicina Regenerativa? ¿Cómo podemos definir este nuevo campo de la Medicina? A diferencia de otros organismos menos evolucionados, los mamíferos superiores, entre los que se encuentra el ser humano, tienen una capacidad muy limitada de auto-reparación. Todo el mundo tiene en mente la capacidad de la lagartija de volver a regenerar su cola después de cortada. Incluso hay organismos como el ajolote mejicano, una especie de salamandra, en los que esta capacidad regenerativa es espectacular, llegando incluso a regenerar no sólo sus patas o su cola sino incluso órganos vitales como el corazón y el cerebro. Es esa capacidad regeneradora la que se pretende promover con este nuevo campo de la Medicina. Aunque no existe una definición clara de Medicina Regenerativa, teniendo en cuenta estas premisas, podríamos decir que Medicina Regenerativa es «el conjunto de técnicas que aplicadas en el ser humano buscan promover la auto-reparación y de este modo la restauración de un órgano o una función dañada». Poniendo un ejemplo para aclarar el concepto, podríamos pensar en una enfermedad como la diabetes mellitus de tipo I, en la que existe una destrucción de las células β del páncreas que da lugar a un déficit de insulina que provoca una disfunción en el metabolismo de la glucosa. Hasta ahora la Medicina tradi-

cional ha tratado de paliar los síntomas de la enfermedad mediante la administración de insulina exógena al enfermo, pero con este tratamiento el problema subyacente no desaparece. La Medicina Regenerativa lo que tratará es de «re-establecer la función propia del órgano, sustituyendo las células dañadas por células sanas, de modo que la causa subyacente desaparezca y se restituya la función original del órgano indefinidamente».

¿Cómo es posible lograr algo que a priori va contra el desarrollo y el curso natural de una enfermedad? Los conocimientos de la Biología Celular y Molecular a lo largo del siglo XX y lo que llevamos del XXI han sido espectaculares. Desde el conocimiento a nivel molecular del ADN y de las proteínas, el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, el desarrollo de las técnicas de manipulación genética y de las técnicas de estudios de la célula hasta llegar a las técnicas actuales de reprogramación celular y de edición genómica, no han pasado muchos años pero el avance ha sido vertiginoso. Hoy en día somos capaces de cultivar cualquier tipo celular en el laboratorio y podemos incluso cambiar el programa de desarrollo de las células e incluso podemos cambiar sus genes para corregir mutaciones. Estos avances junto con los producidos en la Medicina a lo largo de estos últimos años han contribuido a la aparición de la Medicina Regenerativa. Es tal el avance que se está produciendo que según el número de diciembre del pasado año de la revista *Nature* (8/12/16) Vol. 520, N° 7632 (4), en Japón, la Medicina Regenerativa constituye un sector económico en expansión que se prevé que vaya a ir creciendo en los próximos años hasta constituir uno de los grandes pilares de la economía de este país.

La Medicina Regenerativa es al fin y al cabo una ciencia multidisciplinar. Aunque fundamentalmente se nutre de los avances de la Biología y de la Medicina, no duda en emplear avances en otros campos para lograr sus fines. Impresoras que pueden imprimir en tres dimensiones, utilizando células como tinta o biomateriales empleados como armazón o esqueleto para la construcción de órganos constituyen dos buenos ejemplos de cómo la Medicina Regenerativa emplea avances en otras ciencias. De todos modos, hay que ser cautos; antes de ser aplicados a los pacientes es necesario que estos desarrollos se investiguen profundamente para conocer su eficacia y sobre todo si presentan alguna toxicidad y también para evitar fraudes en su empleo.

Además de los avances y la mejora en las técnicas del tratamiento de las lesiones de cartílago articular por medio de esta nueva tecnología, en nuestra Unidad de Investigación estamos profundizando en el empleo de la Medicina Regenerativa para otros aspectos. Fruto de esta investiga-

ción han sido varios artículos publicados estos dos últimos años en las más prestigiosas revistas científicas. Vamos a esbozar algunos de ellos. En primer lugar la posibilidad de utilizar animales como incubadores para órganos humanos. Es bien sabido que cada vez existirá una mayor demanda de órganos para trasplantes que no podrán ser satisfechos con el sistema actual. Las investigaciones que hemos realizado junto con el Salk Institute de California, la Universidad Católica de Murcia, Universidad de Murcia y Hospital Clinic de Barcelona, demuestran que es posible fabricar órganos a medida para un donante determinado. (5).

Trasplante de órganos y células madre: ¿Realidad o quimera?

Cada año, decenas de miles de personas en el mundo pueden vivir gracias a un trasplante de órgano. No obstante, aunque el conocimiento médico para la realización de trasplantes ha aumentado exponencialmente, el número de personas donantes sigue siendo insuficiente. Una manera de resolver este problema es tratar de desarrollar estrategias para hacer crecer órganos en el laboratorio. Durante la última década, y mediante diferentes condiciones de cultivo, se han podido obtener y mantener *in vitro* un variado espectro de células pluripotentes embrionarias. Las distintas características espacio-temporales de estas células en cultivo proporcionan una herramienta sin precedentes para el estudio de la diferenciación celular y la formación de tejidos y órganos durante el desarrollo embrionario humano (5). El descubrimiento reciente sobre la capacidad de algunos tipos de células madre para traspasar barreras entre diferentes especies animales y formar tejidos y órganos quiméricos entre especies evolutivamente distantes, incluyendo humanos, junto al desarrollo de tecnologías para la eficiente edición del genoma en cigotos, puede abrir nuevas fronteras en la Medicina Regenerativa. Entre ellas, el descubrimiento de nuevos fármacos, una mejor comprensión de la enfermedad y la posibilidad, aunque aún lejana, de generar órganos humanos en animales aptos para su trasplante en humanos.

Terapia regenerativa

Podemos diferenciar la *ingeniería tisular* para la producción de tejidos y la *terapia celular* como aplicación de células para reparación de

lesiones (8). En este contexto, a finales del siglo XX y comienzos de éste, se ha producido una nueva revolución en el campo de la Medicina: La aparición de la terapia celular y la ingeniería tisular para el tratamiento de enfermedades. En esta nueva disciplina, la verdadera protagonista es la célula, que convenientemente manejada, constituye un medicamento. En efecto, tras el nacimiento de los cultivos celulares a finales del siglo XIX y comienzos del XX, su desarrollo, a lo largo del pasado siglo logra que la célula se pueda utilizar como medicamento (6 y 7).

Cambio de paradigma en biología

Hablamos de que el empleo de la célula como medicamento, supone un cambio de paradigma. Un cambio de paradigma supone una revolución en el pensamiento, al variar lo que es tomado como ejemplo en un ámbito de la ciencia. Pues bien, si la célula es un medicamento, disciplinas tales como la histología o la citología han de pasar de ser meras ciencias descriptivas a ser proactivas y estudiar las características que son necesarias para la reparación de tejidos. Pero debemos ser cautos ya que esta es una nueva disciplina y queda todavía un largo camino que recorrer hasta su utilización global (8).

Aplicación terapéutica

En nuestro país se habla de terapias consolidadas, para las cuales no es necesario realizar ensayos clínicos, pues los resultados están avalados por años de utilización. Únicamente se reconocen tres terapias celulares consolidadas: La producción de piel a partir de **queratinocitos** para el tratamiento de quemaduras; la utilización de células madre **limbocorneales** para el tratamiento de úlceras de cornea y el tratamiento de defectos condrales con cultivos de **condrocitos** autólogos (9 y 27). Todas las demás terapias celulares, con cualquier tipo celular diferenciado o indiferenciado, distinto de los tres mencionados y del trasplante de médula ósea, son terapias en investigación y sólo se pueden utilizar en el contexto de un ensayo clínico. En este sentido, a finales del año 2012 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios editó una nota en la que se alerta a la población de la ilegalidad de la comercialización de terapias celulares, sobre todo basadas en el empleo de células madre con

finés terapéuticos o cosméticos. En un país civilizado como el nuestro no se puede comercializar con la esperanza a la cual se aferran los pacientes con enfermedades que no tienen otro tratamiento (10).

II. MEDICINA REGENERATIVA: SU APLICACIÓN EN EL APARATO LOCOMOTOR: EL CONDROCITO COMO MEDICAMENTO. LESIÓN CONDRAL TRATADA CON CULTIVOS DE CONDROCITOS

La osteoartrosis es la enfermedad articular más frecuente en el mundo y una de las causas principales de dolor articular y discapacidad en la población adulta. Se indica que el 80% de las personas de más de 60 años presentan alteraciones radiológicas de artrosis en al menos una articulación (11).

La artrosis es el resultado de factores mecánicos y biológicos que alteran el balance entre degradación/síntesis de la matriz extracelular del cartílago y del hueso subcondral. Este proceso es llevado a cabo por los condrocitos, células que se encargan de mantener la matriz cartilaginosa, a través de la producción de sus principales compuestos: colágeno y proteoglicanos (12 y 13).

La lesión articular cartilaginosa se muestra por dolor, crepitación, derrame, deformidad e incapacidad funcional de las articulaciones más móviles y que soportan peso (rodilla, cadera, tobillo) (13).

Hasta la aparición del cultivo de condrocitos autólogos para tratar las lesiones cartilaginosas —traumáticas o no— que nos ocupa, los tratamientos estaban dirigidos esencialmente a la mejoría biomecánica a través de la reducción de peso, otras veces a tratamientos fisioterápicos (termoterapia antiálgica y antiinflamatoria más masaje y potenciación muscular; también tratamiento balneoterápico), además de controlar el dolor con analgésicos y antiinflamatorios (14). Cuando la lesión articular condiciona una mala calidad de vida, con un uso continuado y obligado de calmantes, se acaba en pacientes jóvenes con procedimientos quirúrgicos menores como abrasión artroscópica, microfracturas, perforaciones, técnicas que denominamos de estimulación medular (11, 15, 16, 18, 21, 22, 28). Otras veces se aplican injertos de un tejido —periotio, pericondrio— que cubre la lesión para que se forme un tejido que rellene el defecto cartilaginoso. También se aplica la mosaicoplastia en la reparación de alteraciones muy específicas. En concreto está indicada para tratar defectos muy pequeños y se caracteriza por utilizar injertos

de cartílago y hueso para cubrir el defecto, extraídos de una zona de no carga del propio paciente. Técnica descrita por L. Hangody y Z. Kish en 1997 (19, 20, 23, 25).

La última de las estrategias consiste en el implante de condrocitos autólogos (ICA), cultivados en las Salas Exteriores, bien en suspensión o bien embebidos en un transportador, siendo la membrana de colágeno la más empleada (MACI) (24, 27) y desde 2007 aplicamos los cultivos según técnica ideada en nuestro hospital, el ICC, que tiene una mayor concentración de células por centímetro cuadrado (29).

El procedimiento de cultivo de condrocitos autólogos es descrito por primera vez por Lars Peterson, M. Brittberg, Lindahl *et al.* en 1994 lo que supuso un avance espectacular en el tratamiento de las lesiones del cartílago hialino. (2).

Vivimos estos primeros pasos en Goteborg en 1994 con el equipo sueco y en 1996 aplicamos este procedimiento en nuestros enfermos. El implante se realizaba en medio líquido y las células se contenían en el defecto por medio de una membrana de periostio que previamente se obtenía en el mismo acto quirúrgico y recibió el nombre de ACI (Autologous Chondrocyte Implantation). Nosotros comenzamos hace 20 años e hicimos 152 implantes hasta el año 2000. Aunque los resultados eran mucho mejores que los que se obtenían con otras técnicas que se usaban para el tratamiento de los defectos condrales (microfracturas, perforaciones, abrasión) se nos presentaban algunos inconvenientes a los pocos meses del implante, tales como fibrosis y adherencias derivadas del periostio, que obligaban a nuevas cirugías. A estos inconvenientes se unía el hecho de que esta técnica no se podía realizar por artroscopia (27, 31, 32). Debido a ello, un grupo de cirujanos ortopedistas pensamos que sería mejor colocar el cultivo de condrocitos sobre una membrana o scaffold y a este procedimiento se le bautizó como MACI (año 2000). Así, desde 2000 hasta 2010, hicimos 174 implantes, siguiendo esta técnica de implante con membrana y utilizando instrumental quirúrgico diseñado para el manejo de la membrana, patentado por nuestro hospital (núm. de patente 2939552(6). Los resultados obtenidos han sido también buenos y uno de los hechos más importantes es que esta membrana ha permitido realizar el implante de condrocitos por artroscopia.

Aún así no estábamos contentos con el MACI por la siguiente razón: el número de células que se implantaban era, a nuestro juicio, demasiado bajo. Incluso, la reciente aprobación de MACI por parte de la FDA (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/>

ucm533153.htm), sigue teniendo una muy baja concentración de células (de 500.000 a 1.000.000 de células por cm^2 de membrana). El tema de la densidad celular ha sido una preocupación nuestra desde la aparición de MACI y por este motivo se fundó en nuestra clínica una Unidad de Investigación con dos Doctores en Biología y Diplomados en Farmacia y dos técnicos de Laboratorio. Uno de los primeros proyectos que se abordaron en la Unidad de Investigación fue el estudio del valor de la densidad celular en la terapia celular del cartílago con condrocitos autólogos. El resultado publicado en la revista *Cartilage* (Guillén-García P., *et al.* *Cartilage*. 2014; 5:114-22) (30) demostró que el aumento de la dosis celular, cinco veces con respecto al MACI, mejoraba el tejido cartilaginoso obtenido en el modelo animal de la oveja. Fruto de esta investigación nace en 2010 Instant Cetrocell (ICC) en el que se utiliza la misma membrana que el MACI como transportador de los condrocitos y en el que la densidad celular es de 5 a 7 millones de células por cm^2 de membrana. Hasta este momento hemos tratado más de 180 pacientes con ICC con muy buenos resultados. Para muchos hospitales españoles públicos y privados cultivamos condrocitos autólogos y son implantados en defectos cartilagosos según nuestro procedimiento ICC (33 y 34)

Entendemos que la aprobación de MACI por parte de la FDA supone una gran noticia para el mundo de la Terapia Celular en general y para el tratamiento del cartílago en particular. La aprobación de este producto de Ingeniería Tisular supone también el reconocimiento por parte de las autoridades sanitarias de la membrana, que se llevaba utilizando en Europa desde hace más de 15 años como transportador de células.

Casuística de implantes de condrocitos

Históricamente las lesiones del cartílago articular de variedad hialina (CAH) se dejaba evolucionar hasta que el paciente precisaba prótesis articular de rodilla, tobillo o cadera y si se actuaba sobre la lesión eran procedimientos mínimos y sin ningún control sobre los resultados.

Hoy en día, debido a la mayor frecuencia de la práctica deportiva en gente joven y también en edad media y hasta en avanzada edad, este problema se ha hecho cada vez más presente existiendo un mayor interés en este tema, debido a la consecuente morbilidad que provoca el dolor articular y la disfunción.

La ingeniería tisular es la rama de la bioingeniería que se sirve de la combinación de células y métodos de ingeniería de materiales bioquímicos y fisicoquímicos para mejorar o reemplazar funciones biológicas. Se utilizan en el ICC, células cultivadas en laboratorio que se colocan sobre un andamio o matriz, después se implantan sobre una lesión o defecto cartilaginoso para obtener su regeneración. Así que la ingeniería tisular del cartílago utiliza como células los condrocitos y como andamiaje una membrana de colágeno I/III que se implanta en la lesión osteocartilaginosa y se espera obtener la regeneración del CAH. Es por tanto una medicina regenerativa.

Exponemos en la figura 1 y 2 el implante total de las 3 técnicas que suponen 514 casos. En las figuras 3, 4 y 5 se hace la distribución del MACI por edad y sexo y casos aplicados por años. En las figuras 6, 7 y 8 se expone los casos de ICC (localización, años, hospitales). En la figura 9, las lesiones de rodilla y en la figura 10 y 11, la distribución en lesión cartilaginosa y OCD. La figura 12 nos indica el número de cirugías previas antes de aplicar el ICC, algunos casos operados 5 veces. Y en las figuras 13, 14 y 15 la distribución por las 3 técnicas: ACI-MACI-ICC.

VARIABLES ESTUDIADAS PARA LA RESPUESTA DEL ICC

- Variables clínicas: Dolor, derrame, agitación, movilidad.
- Variables subjetivas: Escala IKDC y diferencia media de IKDC.
- Variables que podrían influir: Edad, localización, nº cirugías previas, tamaño de lesión, nº implantes.
- Otras variables estudiadas: Sexo, lateralidad, deportes, tiempo entre biopsia e implante, vía de abordaje.
- Valoración de RMN (dirigido a detectar complicaciones más que a valorar éxito).
- Exposición de los 2º look.

ESTADISTICA DE LAS MÁS IMPORTANTES DE LA LITERATURA MÉDICA EN NÚMERO Y RESULTADOS

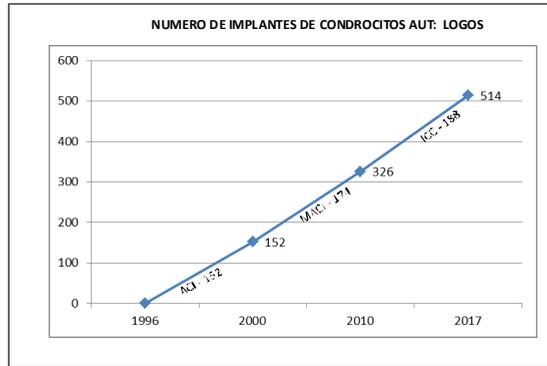


Figura 1.

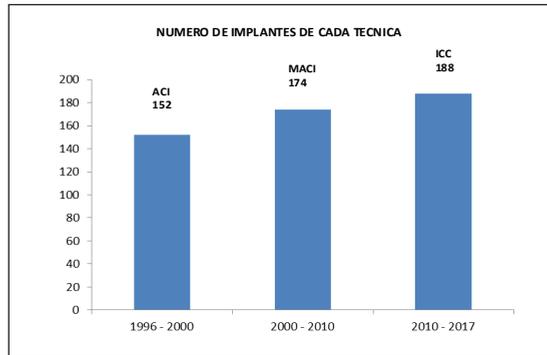


Figura 2.

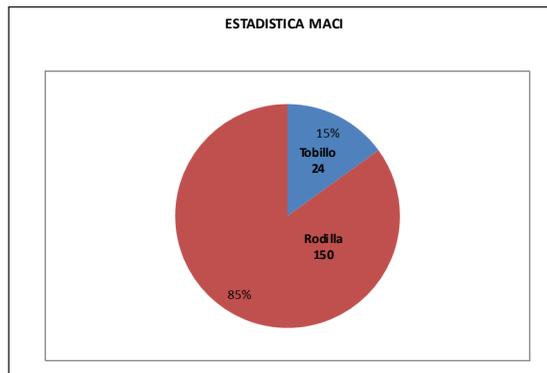


Figura 3.

Edades en el MACI

MACI (EDAD Y SEXO)			
EDAD	SEXO		SUMA
	HOMBRE	MUJER	
<17	16	3	19 (10,9%)
18 - 29	49	10	59 (24,3%)
30 - 39	50	8	58 (33,6%)
40 - 49	26	6	32 (18,0%)
50 - 59	3	3	6 (3,2%)
	144 (82,8%)	30 (17,2%)	174

Figura 4.

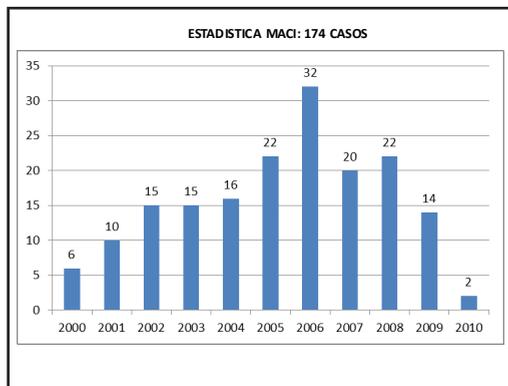


Figura 5.

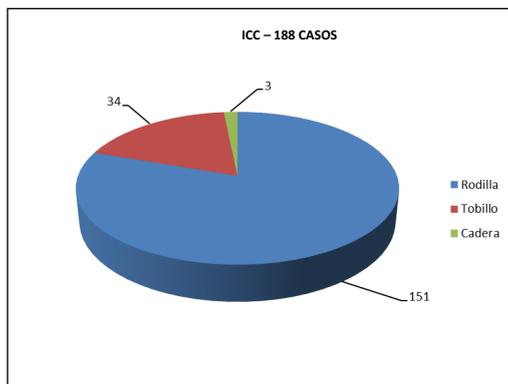


Figura 6.

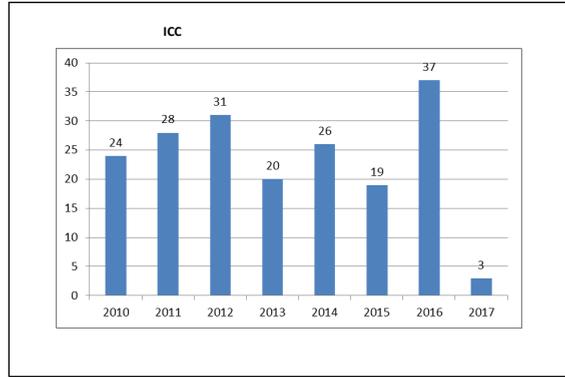


Figura 7.

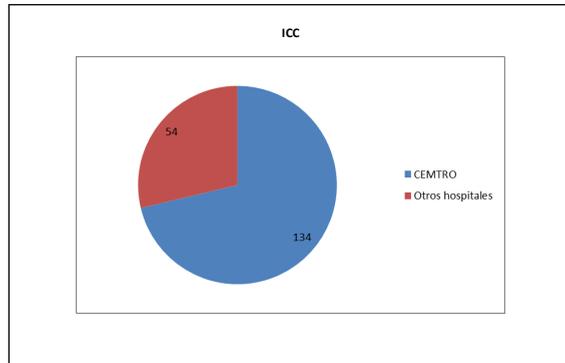


Figura 8.

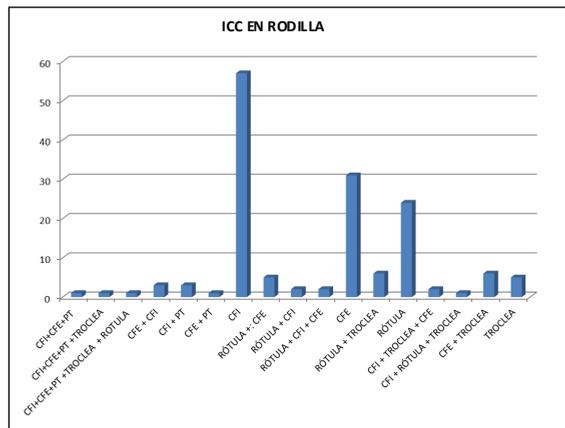


Figura 9.

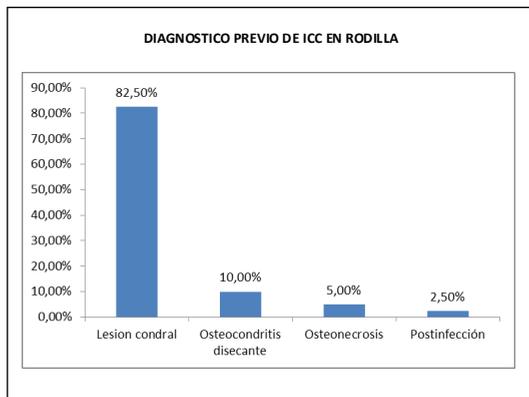


Figura 10.

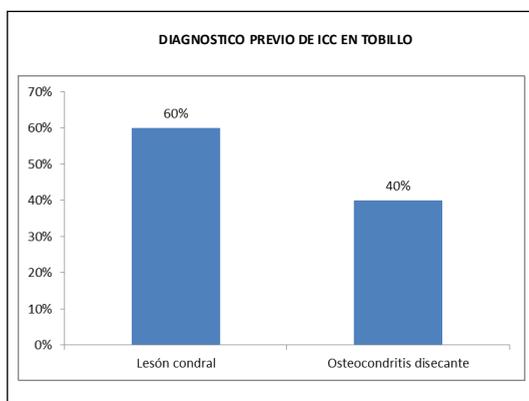


Figura 11.

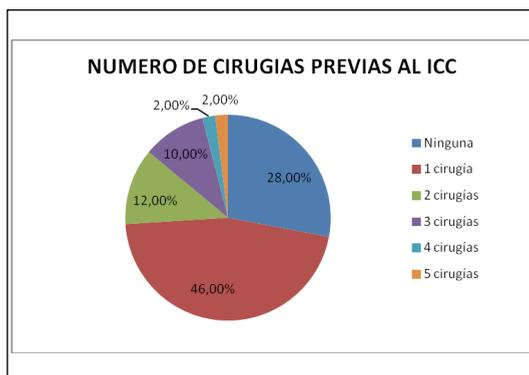


Figura 12.

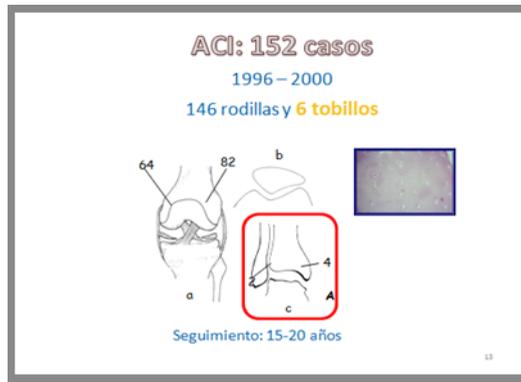


Figura 13.

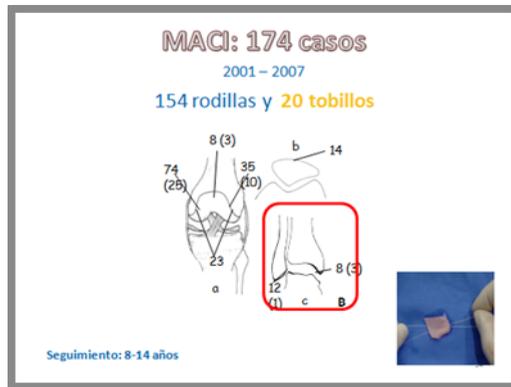


Figura 14.

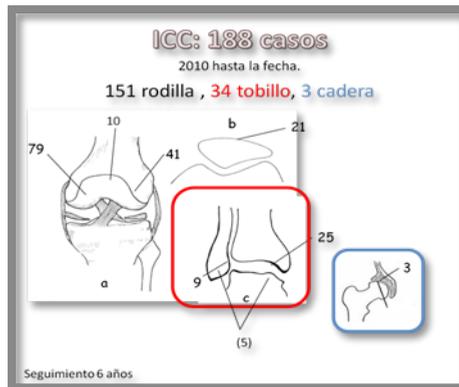


Figura 15.

Resultado y conclusiones

Los pacientes de la técnica ICC mostraron mejores resultados que los del MACI y ACI, en cuanto a balance articular, derrame, dolor, edema óseo, concentración celular, incorporación al deporte y menos complicaciones. Por su alto número celular estamos acotando el tiempo de carga. Hemos seguido las normas IKDC. En los casos reartroscopiados la biopsia del implante muestra mayor riqueza celular y matriz extracelular.

Los Cultivos Celulares de Condrocitos son una esperanza para las articulaciones dañadas. Por tanto, ha nacido una nueva esperanza para tratar estas lesiones.

Los tejidos articulares seguirán viviendo a pesar de las lesiones pero no a pesar del tiempo; siempre los tejidos han de perecer, acabar o fenecer.

La medicina regenerativa es una realidad gracias a los grandes avances biotecnológicos.

La ingeniería tisular y molecular puede acabar con la precariedad de tejidos y órganos.

La célula patológica, hoy es una oportunidad terapéutica y la estamos reconvirtiendo en normal e, incluso hasta en un medicamento.

Los condrocitos autólogos son considerados medicamentos ya que se consigue con ellos una manipulación sustancial mediante su proliferación *ex vivo*.

Futuro: Cartílago Alogénico

El objetivo principal de la terapia alogénica para el cartílago es tener una fuente ilimitada de estas células para que el tratamiento, que fuera menos costoso, pueda llegar tanto a personas jóvenes con lesiones concretas de cartílago, provocadas por accidentes y osteocondritis disecante y a personas mayores con lesiones artrósicas generalizadas. Nuestra hipótesis de encontrar una fuente adicional de condrocitos, distinta de la autóloga, se basa en las características del tejido cartilaginoso. Este tejido se puede considerar «inmunoprivilegiado», dado que no está irrigado ni por el sistema circulatorio ni por el linfático por lo que pensamos que la terapia alogénica en este tejido no supondría problemas de inmunocompatibilidad. Además la producción celular sería menos costosa ya que un cultivo celular podría dar lugar a dosis de tratamiento para varios pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hunter, W. (1743), «On the structure and diseases of articulating cartilages» *Philos Trans R. Soc Lond B. Biol Sci*; 42(B): 514-521.
- 2.- Brittberg, M.; Lindahl, A; Nilsson, A., *et al.* (1994), «Treatment of Deep Cartilage Defects in the Knee with Autologous Chondrocyte Transplantation». *N Engl J Med*; 331: págs. 889-895.
- 3.- Peterson, L. (1977), «Articular cartilage regeneration: Chondrocyte Transplantation and other technologies». Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, San Francisco, CA, February 1997.
- 4.- Suzuki K, Tsunekawa Y, *et al.* (2016), «In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration» *Nature*. 2016 Dec 1;540(7631):144-149.
- 5.- Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, *et al.* (2017) «Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells» *Cell*; 168(3):473-486
- 6.- Guillén García, P (2000), «Injerto de meniscos y condrocitos autólogos». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 2000. Tomo CX-VII; págs.. 723-740. Madrid.
- 7.- Guillén García, P. (2010), «Medicina Celular en las lesiones del Sistema Músculo Esquelético (Deporte). (Células para curar)». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 2010. Tomo CXXVII; págs. 171-183.
- 8.- Guillén García, Pedro (2013), *El condrocito, una oportunidad terapéutica en traumatología y cirugía ortopédica.*; 1ª edición, Madrid.
- 9.- Guillén García, P. (2000), «Reparación del cartílago articular: Injertos osteocondrales, cultivo de cartílago articular». *Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología*. Año 65. ISSN 1515-1786. N° 3. Págs. 228-235.
- 10.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (AEMPS) (2012). «La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios advierte sobre la posible confusión en la oferta de tratamiento con Células Madre». Fecha de publicación: 22 de octubre de 2012.
- 11.- Altman, R. D. *et al.* (1998), «Practice guidelines in the management of osteoarthritis». *Osteoarthritis and Cartilage*. Vol. 6: Supplement a mayo 1998; págs. 22-24
- 12.- Outerbridge, H. K., *et al.* (1995), «The use of lateral patellar autólogos graft for the repair of a large osteochondral defect in the knee». *J. Bone Joint Surg*. 77A: 65-72
- 13.- Minas, T. (1997) «Treatment of Chondral Defect in the Knee». *Orthopedic Special Edition*. Summer Fall: págs. 69-74.
- 14.- Haggart G. E. (1947), «Surgical treatment of degenerative arthritis of the knee joint». 236: págs. 971-973.
- 15.- Friedman, MJ.; Berasi, CC.; Fox, JM., *et al.* (1984), «Preliminary results with abrasion arthroplasty in the osteoarthritic knee». *Clin. Orthop*. 182: 200-205.
- 16.- Erggelet, Christoph (1962) *Principles of Cartilage repair*; Editorial Springer, page 15.

- 17.- Guillén García, P. (1996), «Defectos condrales: tratamiento con implante de condrocitos cultivados (ICA)». Ed. Mapfre 1996, págs. 401-414
- 18.- Jackson, RW.; Marans, HG.; Silver, RS. (1998), «Arthroscopic treatment of degenerative arthritis of the knee». *J Bone Joint Surg*; 70B:332 (abstract)
- 19.- Hangody L, Kish G, Kárpáti Z, Szerb I, Eberhardt R. (1997). «Treatment of osteochondritis dissecans of the talus: use of the mosaicplasty technique-a preliminary report» *Foot Ankle Int*; 18(10):628-34.
- 20.- Peterson, L. (2007), *Cirugía de la Rodilla*. Cuarta Edición. Capítulo 21 (Nsall y Ssott): Experiencias Internacionales con el trasplante de condrocitos autólogos. Pág. 317. Editorial Elsevier.
- 21.- Pridie, KH. (1959), «A method of resurfacing osteoarthritic knee joints». *J Bone Joint Surg*; 41B: 618-619.
- 22.- Magnuson P.B. (1941), «Joint debridement surgical treatment of degenerative arthritis». *Sur Gynecol Obstet*; 73: págs. 1-9.
- 23.- Mankin, H.J. (1982). «The response of articular cartilage to mechanical injury». *J Bone Joint Surg*. 64 A: 460-466.
- 24.- Abelow, S.P.; Guillén García, P. y Ramos, T. (2006). Arthroscopic technique for matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the large chondral defects in the knee and ankle. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 16: 257-261.
- 25.- Guillén García, P. (1997), «Defectos condrales: tratamiento con implante de condrocitos cultivados (ICA)». Ed. Mapfre, S.A. 1997. VI-48: págs. 519-538.
- 26.- Guillén García, P.; Abelow, S.P.; Fernández Jaén, T. (2003), Membrane/matrix autologous chondrocyte implantation. Presented at the University of California at San Francisco Comprehensive Knee Cartilage Symposium: State of the art in 2003. November 8, 2003, San Francisco.
- 27.- Safran, M.R.; Kim, H.; Zaffagnini, S. (2008), «The use of scaffolds in the management of articular cartilage injury». *J Am Acad Orthop. Surg*; 16: págs. 306-311.
- 28.- Steadman, J.R.; Rodkey, W.G.; Singleton, S.B.; Briggs, K.K. (1997), «Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results». *Oper. Tech. Orthop.*; 7: 300-304.
- 29.- Guillén García, P. *et al.* (2014), Increasing the Dose of Autologous Chondrocytes Improves Articular Cartilage Repair: Histological and Molecular Study in the Sheep Animal Model. *Cartilage*, Vol. 5 – N° 2. Gothenburg university, Sweden. Págs. 114-122.
- 30.- Guillén-García P, Rodríguez-Iñigo E, Guillén-Vicente I, Caballero-Santos R, Guillén-Vicente M, Abelow S, Giménez-Gallego G, López-Alcorocho JM. (2014). «Increasing the Dose of Autologous Chondrocytes Improves Articular Cartilage Repair: Histological and Molecular Study in the Sheep Animal Model». *Cartilage*; 5(2):114-22.
- 31.- Gigante, A.; Bevilacqua, C.; Rivenuto, A; Mattioli-Belmonte, M.; Greco, F. (2007), «Membrane-seeded autologous chondrocytes: cell viability and characterization at surgery». *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc*; 15: Págs. 88-92.
- 32.- Gobbi, A.; Francisco, R.A.; Lubowitz, J.H. *et al.* (2006), «Osteochondral lesions of the talus redemonstrated comparing chondroplasty microfracture and osteochondral autograft transplantation». *Arthroscopy*, 22: 1085-1092.

- 33.- Guillén García, P. (2014) «Aplicaciones Clínicas de los Cultivos Celulares en Patología Articular» I.S.B.N. 978-84-617-0687-7.
- 34.- Abelow, S.P.; Guillén García, P.; Guillén Vicente, M.; Guillén Vicente, I. (2010), «Osteochondral lesions of the talar dome: New horizons in cartilage replacement». AANA Advanced Arthroscopy. The Foot and Ankle 2010; Págs. 135-145.
- 35.- Vega Álvarez, J.A. *et al.* (2002), «Bioquímica y Biología del Cartílago Articular». Rev. Ortop. Y Trauma. Oct. 2002, vol. 46, fasc. 5: Págs. 391-400.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 21 DE FEBRERO DE 2017

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

**FRANCISCO DE GOYA. ENFERMEDAD
Y TEMPERAMENTO**

***FRANCISCO DE GOYA Y LUCIENTES. DISEASE
AND TEMPERAMENT***

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS MARÍA GIL-CARCEDO GARCÍA

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
y Cirugía de Valladolid

Resumen

Tras una breve semblanza de la evolución artística de Goya y de la influencia que pudo tener la sífilis en su vida y obra, nos centramos en el análisis de la enfermedad de 1792-1793, la que le dejó sordo y cambió radicalmente su temperamento. Estudiamos las posibilidades diagnósticas de lo que le aconteció: neurosífilis, laberintitis luética, hydrops endolinfático (enfermedad de Ménière), síndrome de hipoacusia súbita, enfermedad autoinmune del oído, intoxicación por plomo, intoxicación por fármacos para el tratamiento de la sífilis, síndrome de Harada-Vogt-Koyanagi, esquizofrenia, trastorno bipolar, accidente cerebral vascular, otras infecciones aparte de la sífilis.

Abstract

After a brief summary of the artistic evolution of Goya and the influence that syphilis could have on his life and his work, we focused on the analysis of the disease of 1792-1793, which left him deaf and radically changed his tempera-

ment. We studied the diagnostic possibilities of what happened to him: neurosyphilis, labyrinthitis, endolymphatic hydrops (Ménière's disease), sudden hearing loss syndrome, autoimmune ear disease, lead poisoning, drug intoxication for the treatment of syphilis, Harada's-Vogt-Koyanagi syndrome, schizophrenia, bipolar disorder, cerebrovascular accident, other infections other than syphilis.

Existen escasas interpretaciones «nuevas» referentes a aspectos de la personalidad de Goya y sobre la enfermedad que le dejó sordo. El personaje es poliédrico no solo debido a su naturaleza, sobre todo desde los cambios que mostró su temperamento después de la grave enfermedad que padeció siendo aún joven. Además de las innatas múltiples facetas de su manera de ser, sufrió multitud de avatares personales, profesionales y de salud que coadyuvaron a forjar su carácter. Puede resultar interesante un punto de vista «biológico» del acontecer de Goya, aunque la interpretación del personaje tiene que aparecer —hasta cierto punto— distorsionada, al basarse principalmente en una visión subjetiva de lo que otros han relatado.

Los biógrafos de Goya, además de investigar, siempre han copiado de fuentes anteriores, que a su vez lo hicieron de otras más antiguas, todas ellas más o menos hijas de las primeras del siglo XIX, que tenían un amplio carácter novelesco, poco documentado y romántico¹. Al beber de este agua es fácil una interpretación falsa o al menos incorrecta de los hechos, incluidos la salud y el temperamento del pintor; esto se comprueba al conocer que circunstancias y fechas de la vida de Goya figuran de manera claramente diferente según se consulten unos u otros medios de información.

La temática a la que Goya dedica su atención es más que variada, sus obras son extravagantemente distantes en cuanto a estilo, contenido y propósito. Podemos subrayar que destacan sus extraordinarios retratos (fig. 1), o que enternecen sus obras con niños, o que impresionan en extremo sus creaciones de violencia (fig. 2), o que fascina su interés por la muerte (fig. 3), o que pasma su interpretación del arte del toreo, o que inquieta la manifestación pictórica de su idea del erotismo, o que emociona su temática religiosa (muy repetida en sus obras iniciales y mantenida hasta en sus últimas dedicaciones), o que asombra su concepción avanzada de la crítica social.

La sífilis es una enfermedad muy «literaria», la padecieron escritores egregios: Friedrich Nietzsche, Stendhal, Guy de Maupassant, James Joyce, Byron, Rimbaud, Baudelaire, Oscar Wilde, León Tolstoi, Paul Ver-

laine, Heine o Isak Dinesen, la gran escritora danesa. Aunque la fecha no tiene una base documental firme, son muchos los autores que aseguran que Goya sufre los primeros síntomas de enfermedad venérea en 1778, a los 32 años de edad. La sífilis, muy controlada desde la generalización de los tratamientos con penicilina, fue un azote que afectó a personas de todo rango social y cultural, la sufrieron por igual pobres y ricos, nobles y plebeyos, analfabetos o intelectuales, jóvenes o ancianos, hombres y mujeres. No se puede afirmar rotundamente que todos los que han llegado hasta hoy como supuestamente afectados por la enfermedad lo fueran realmente, no existen pruebas médicas contemporáneas a los presuntos personajes infectados. Pero tratándose de la sífilis —un mal con tanta incidencia social y tan difícil de ocultar— se puede pensar que lo más probable es que «lo que se dice» sea verdad. Parece cierto que pintores como Paul Gauguin o Vincent van Gogh o don Francisco, nuestro aragonés protagonista, fueron tratados de esta enfermedad venérea.

Conocemos datos muy interesantes sobre la salud del pintor, algunos narrados por sus contemporáneos y los biógrafos del siglo XIX, y otros extraídos de la abundante correspondencia que mantuvo con su familia y principalmente de la que cambió con su amigo Martín Zapater. Goya salió de Madrid hacia el sur en diciembre de 1792 (según otros en enero de 1793). En el viaje le sobrevino un episodio grave, según refiere el pintor una «*apoplejía*». La enfermedad le afectó en Sevilla, desde allí se le trasladó a Cádiz, a casa de su amigo Sebastián Martínez. En el mes de marzo Martínez escribe a Zapater: «...nuestro Goya sigue con lentitud aunque algo repuesto. Tengo confianza en la estación (primavera) y que los baños de Trillo, que tomará a su tiempo, lo restablezcan. El ruido en la cabeza y la sordera en nada han cedido, pero está mucho mejor de la vista y no tiene la turbación que tenía, que le hacía perder el equilibrio»².

El episodio de Sevilla y Cádiz le sumió en sordera profunda. Fuese cual fuese la principal enfermedad o los varios procesos concomitantes que padeciera el pintor, lo bien documentado es que estuvo postrado en cama varios meses, y que la enfermedad no remitió hasta casi medio año después, estuvo mal desde enero hasta junio de 1793. A consecuencia del cuadro: «*quedó sordo y con un retintín persistente en la cabeza*». En los primeros días no podía andar con seguridad, aunque después de unas semanas ya se arreglaba para subir y bajar solo las escaleras de la casa de Martínez y mantenía cada vez mejor el equilibrio.

Un otorrinolaringólogo de nuestra época describiría así la enfermedad de Goya: «En muy pocas horas o días se desencadenó una hipoacu-

sia neurosensorial profunda con intenso acúfeno y un muy incapacitante acceso de vértigo vestibular que, por lo que conocemos, no podemos determinar si periférico, central o mixto».

A la vista de los datos objetivos que nos han llegado sobre la historia clínica de la enfermedad de Goya de 1793, vamos a tratar de realizar un diagnóstico diferencial entre las distintas opciones posibles:

1. Mal venéreo. Sífilis. Neurosífilis. La sífilis es una enfermedad infecciosa crónica de transmisión sexual provocada por el *Treponema pallidum*. Se inicia con el llamado chancro primario o chancro de inoculación, úlcera de bordes cortados a pico que en el varón se instala habitualmente en el pene. Después evoluciona a través de períodos clínicos bien definidos —sífilis secundaria y terciaria—, en los que la enfermedad se generaliza primero y después, tardíamente, se limita a algunos de los principales órganos de la economía, sobre todo sistema nervioso, aorta e hígado³.

Clásicamente se distinguen tres tipos de neurosífilis: asintomático, meningovascular y parenquimatoso. Por su aproximación a la enfermedad de Goya analizamos este último, en el que son fundamentales dos enfermedades: la tabes dorsal y la parálisis general progresiva (PGP).

El cuadro que según algunos podría aproximarse al sufrido por Goya es la tabes dorsal. Este morbo progresa con dolores lancinantes, ataxia, parestesias, crisis gástricas, pérdida de visión, sordera, impotencia sexual e incontinencia rectal. La tabes dorsal raramente es fatal por sí misma y generalmente el cuadro neurológico se detiene con un tratamiento adecuado o de manera espontánea, sin que el paciente llegue a estar totalmente incapacitado. Como vemos este proceso, por lo excesivamente florido, solo se corresponde en parte con lo que conocemos de la enfermedad del pintor.

La PGP o demencia paralítica encaja aún peor en la situación padecida por Goya, aunque podría explicar sus alteraciones de carácter y su melancolía. La PGP cursa con: depresión alternando con euforia, parestias y afasia transitorias, confusión, pérdida de memoria, falta de autocrítica y convulsiones. Es también característica la psicosis luética en la que como rasgo principal aparece megalomanía. En esta enfermedad es típico el paso de astenia a irritabilidad, rápida fatiga, dificultad de concentración, postración, disminución del impulso a la acción y escaso interés afectivo. Sin tratamiento la enfermedad conduce a la muerte en un periodo de tres a cinco años. Hoy día con penicilina puede detenerse el proceso pero no cabe obtener una recuperación completa del enfermo.

En los siglos XVIII y XIX los tratamientos de la sífilis no podían paliar la PGP, eran no completamente eficaces, muy agresivos y generadores de múltiples complicaciones⁴.

2. Laberintitis luética. Para poder seguir nuestras disquisiciones sobre la enfermedad de Goya es importante conocer que el *Treponema pallidum*, además de los cuadros comentados, puede determinar —en el periodo secundario de la lúes— una meningitis aguda febril con: cefalalgia violenta, hiperestesia, vómitos, rigidez de nuca, ataques epilépticos, excitación motora y afectación de distintos pares craneales que puede manifestarse por sordera, alteraciones de la voz y la deglución, ceguera o anosmia⁵.

En nuestra opinión, la posibilidad más adecuada para etiquetar la enfermedad de Goya, lo que consideramos más probable, es que padeciera una laberintitis sifilítica. Aunque las laberintitis suelen ocurrir a partir de una otitis media crónica se debe considerar también su posible desarrollo por vía retrógrada. Una colección de gérmenes en la cisterna aracnoidea se puede extender hacia la periferia, llegando hasta el laberinto a través del conducto auditivo interno, por el acueducto del caracol o en la situación de síndrome de la tercera ventana; pensamos que por una de estas vías llegó el *Treponema pallidum* a los oídos internos del pintor^{6,7}.

Así, una laberintitis luética es la posibilidad que se aproxima más a lo acontecido a Goya. La infección del oído interno ocurre por meningitis aguda en el periodo secundario de la sífilis, conformando un cuadro meníngeo convencional. Esta situación puede muy bien afectar simultáneamente a ambos oídos y los padecimientos principales que acarrea son: mal estado general, sordera, acúfeno, desequilibrio y cuadro vertiginoso vestibular periférico con sensación de giro o rotación, nauseas, vómitos, posibilidad de caída, sudoración y sensación de enfermedad grave.

Esto encaja perfectamente con lo definido por la mayoría de los historiadores y biógrafos de Goya; consideran que el pintor padeció sífilis desde su juventud y que, probablemente, la infección se curó más adelante por un tratamiento clásico con los medicamentos en boga en la época.

3. *Hydrops endolinfático* o Enfermedad de Ménière. El médico francés Prosper Ménière (1799-1862) nació en el mismo año que Napoleón Bonaparte llegó al poder; fue por tanto contemporáneo de Goya, aunque mucho más joven que él (cuando moría el pintor Ménière tenía 47 años).

En 1848 Ménière empezó a conocer la enfermedad que le haría inmortal. Todo comenzó con una casualidad, como frecuentemente ocurre en los descubrimientos científicos y concretamente en los de la medicina. Tuvo la oportunidad de asistir a una joven que viajando en una diligencia sufrió un acceso de vértigo intenso, con sordera, ruido en los oídos, sudoración profusa y vómitos. La joven, que acudía a París para ser tratada en el servicio de Chomel, falleció a los cinco días (parece ser que por leucemia), lo cual permitió realizar autopsia y conocer los datos derivados de ella. No se encontraron lesiones en los hemisferios cerebrales, cerebelo o tronco del encéfalo, es decir el sistema nervioso central estaba indemne. En la descripción de la disección *postmortem* Ménière relata: «*He encontrado en todo el laberinto una especie de linfa plástica, rojiza, que da la impresión de estar producida por una exudación de todas las superficies membranosas que tapizan el oído interno*». Aclaró así que los síntomas eran causadas por un problema en el oído interno, distinguió la enfermedad de otras causadas por trastornos en el sistema nervioso central (hasta entonces estos cuadros se consideraban una forma de epilepsia).

En enero de 1861 presentó a la Academia Imperial de Medicina de París su trabajo «*Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme*». Era un día de invierno, lluvioso y tormentoso, a la conferencia acudió poca gente que, además, mostró poco interés ante una enfermedad —la sordera— que entonces se tenía como incurable. En su exposición desmintió la hipótesis que se aceptaba en la época: que el vértigo era una forma de «apoplejía cerebral» o de epilepsia. Afirmó que se trataba de un disturbio del oído interno, lo que le valió incompreensión y numerosas críticas. En 1874, el gran Jean-Martin Charcot denominó *Maladie de Ménière* al síndrome que mostraba los tres síntomas, la triada clásica: vértigo en episodios recurrentes, sordera progresiva neurosensorial fluctuante y acúfeno)^{8,9}.

Algunos datos clínicos que se conocen con certeza a través de las cartas emitidas o recibidas por Goya podrían considerarse compatibles con esta enfermedad: aparición brusca, cuadro vertiginoso, sordera con «ruido de oídos» («*retintín*» según Goya), impactante componente vegetativo (postración, náuseas y vómitos, sudoración profusa), visión borrosa por nistagmo y falsa sensación de alteración de la conciencia sin que nunca exista pérdida de ella.

No es posible que este cuadro sea la enfermedad padecida por nuestro genio protagonista. La enfermedad de Ménière es generalmente unilateral, la sordera que produce ocurre habitualmente en un solo oído por

lo que el paciente puede comunicarse perfectamente con sus semejantes, ya que oye de manera normal por el oído sano.

Dato concluyente para descartar esta enfermedad es que en ella la hipoacusia es muy lentamente progresiva, por el contrario la sordera profunda bilateral que padeció Goya fue repentina (tal vez no instantánea, pero si de instauración rápida).

4. Síndrome de Hipoacusia Neurosensorial Súbita. Es un cuadro de sordera neurosensorial de aparición rápida y de etiología variable. Es muy concisa y clara la definición que hace Hughes de esta enfermedad: «*pérdida auditiva neurosensorial de 30 decibelios o más, en al menos 3 frecuencias consecutivas, que se desarrolla en un máximo de 72 horas*»¹⁰.

A favor de esta posibilidad diagnóstica apuntamos que frecuentemente produce acúfeno y que no es una lesión exclusivamente coclear, no cursa solo con sordera, en un 40 a 50% de los casos ocurre inestabilidad o franco cuadro de vértigo vestibular periférico^{11, 12}. Pero no es esta la enfermedad de Goya, pues en ella se afecta solo uno de los oídos, en el que resulta una hipoacusia no profunda (de entre 35 y 65 decibelios), la bilateralidad sincrónica ocurre en menos del 1% de los casos¹³.

5. Enfermedad autoinmune del oído. Su sintomatología no se adecua perfectamente al episodio que afectó a nuestro artista, sin embargo al estudiar las posibilidades etiológicas de la afección de Goya deben considerarse también estas formas de sordera neurosensorial.

Mc Cabe tuvo la oportunidad de observar una serie de pacientes con hipoacusia bilateral rápidamente progresiva, acúfeno y ocasionalmente cuadro vestibular. Tras estas constataciones, en 1979, estableció el concepto de enfermedad autoinmune del oído interno. Con simetría o asimétricamente, la sordera afecta a ambos oídos (solo en raras ocasiones puede ser unilateral).

Las lesiones otológicas son causadas por una reacción antígeno-anticuerpo que ocasiona un daño en los epitelios neurosensoriales cocleares y vestibulares. Esta alteración estructural es debida a la acción de los elementos del sistema inmune (anticuerpos y células inmunológicamente activas) que actúan sobre un antígeno ubicado en el oído interno.

Son principalmente dos las posibilidades a tener en cuenta. El síndrome de Cogan aparece en adultos jóvenes, se caracteriza por hipoacusia neurosensorial asociada a queratitis intersticial; la enfermedad es bilateral y rápidamente progresiva, aunque al menos tarda meses

en producir sordera profunda. Afecta a cóclea y laberinto posterior. El síndrome de Susac, cursa con sordera neurosensorial progresiva, afectación vestibular, retinopatía y encefalopatía multifocal^{14, 15, 16}. La sintomatología de estos procesos no se adecua a lo que trastocó la salud de Goya, pasado el proceso inicial al pintor solo le quedó como secuela una sordera profunda, sin que sufriera daños neurológicos ni trastornos de la visión.

6. Intoxicación por el plomo y otras sustancias de las pinturas.

Denominamos ototoxicidad al daño auditivo, generalmente irreversible, que determinadas sustancias ejercen sobre el oído interno, afectándose la porción coclear, la vestibular o ambas¹⁷.

Se ha propuesto la posibilidad de que la enfermedad de Francisco de Goya fuera una intoxicación por plomo. Los pintores de épocas pasadas enfermaban frecuentemente por el contacto con este metal, que abundaba en la composición de los colores que usaban. Dice Valeriano Bozal, prestigioso investigador de la vida de Goya: «*a fines de 1792 Goya se encuentra en Cádiz hospedado por el industrial Sebastián Martínez, está allí para recuperarse de una enfermedad, posiblemente saturnismo, una progresiva intoxicación por plomo que era habitual en pintores. En enero de 1793 Goya se encuentra encamado y su estado es grave; en marzo comienza la mejoría, pero le dejó como secuela una sordera de la que ya no se recuperará*»¹⁸.

El saturnismo se muestra de manera muy ostensible por el ribete gingival de Burton, banda azulada de unos dos milímetros que bordea las encías. Son típicos los «cólicos saturninos», dolores abdominales muy violentos con espasmos del intestino delgado, generalmente sin diarrea. La encefalopatía saturnina cursa con cefalea, insomnio, convulsiones, delirio, oftalmoplejía y ambliopía. En la progresión del cuadro aparecen: parálisis radial periférica, anemia hemolítica e hipertensión¹⁹.

Aunque se ha defendido la posibilidad de saturnismo²⁰, la enfermedad de Goya no concuerda bien con el cuadro clínico que produce esta intoxicación. Solo la sordera y algún síntoma de la encefalopatía, típicos de la exposición crónica a ese metal, podrían recordar lo padecido por nuestro pintor. La intoxicación por plomo hubiera dejado secuelas irreparables —demencia, parálisis— que no se denotan en la vida futura del artista. Además el saturnismo crónico no aparecería a modo de episodio brusco, aislado y violento (como fue la enfermedad de Goya), sino de manera lenta e insidiosa.

De otra parte, Goya, como otros pintores de prestigio, no se fabricaba el mismo los colores. Encargaba a un operario la molienda y la mezcla con aceites del carbonato de plomo blanco (albayalde), producto muy tóxico y que puede inhalarse al ser molido. Pedro Gómez, que así se llama la persona encargada de prepararle los materiales, no enferma de saturnismo, dice Goya: *«el pobre moledor durante todos estos años y los muchos que lleva de profesión, sigue gozando de buena salud»*²¹.

7. Intoxicación por fármacos para el tratamiento de la sífilis. Se ha escrito que la enfermedad del pintor fue un envenenamiento por mercurio o arsénico. Los tratamientos utilizados en el pasado para la sífilis se basaban en mercuriales y arsenicales, (no se emplean hoy día por peligrosos y no excesivamente eficaces).

La intoxicación crónica por mercurio produce una encefalopatía. En la actualidad es rara, acontecía en mineros del cinabrio, enfermos tratados por sífilis, fabricantes de termómetros o espejos y en todo tipo de actividades relacionadas con este metal. En esta lesión encefálica ocurren: cefalea, vértigo, sordera, temblores en los dedos y la lengua, angustia, delirios y alucinaciones. Aparecen también parálisis neuríticas crurales, cúbito-radiales u otras. Una vez establecido, el cuadro clínico es irreversible aunque se abandone la relación con el tóxico.

En su fase terminal la intoxicación mercurial produce caquexia, disartria, disfagia, temblores intensos, ambliopía y amnesia. Aunque cese la exposición al mercurio las alteraciones ocurridas son irrecuperables; si no se interrumpe su aplicación la muerte del envenenado es inevitable.

La intoxicación crónica por arsénico sigue a una ingestión reiterada de pequeñas cantidades del veneno. Se caracteriza por color bronceado de la piel descubierta sin melanosis de las mucosas, hiperqueratosis palmoplantar, conjuntivitis, faringotraqueitis, caída del pelo, cefaleas, polineuritis (que comienza en las piernas para hacerse luego patente en los antebrazos), dispepsia con vómitos y diarreas irregulares. Pueden aparecer vértigos y sordera aunque no deben considerarse componentes cardinales del cuadro clínico.

La sintomatología y la evolución de la intoxicación producida por estos venenos no concuerda con lo no mucho que sabemos de la clínica de la enfermedad de Goya, en la que solo es claro que le sumió en una sordera profunda y que inicialmente se acompañó de un trastorno vertiginoso grave que desapareció en pocas semanas; después del proceso su salud general fue normal.

Aunque es poco probable que la enfermedad de Goya fuera un envenenamiento por metales o metaloides, no se puede descartar la posibilidad de que existiera ototoxicidad por estos productos, bien como cuadro exclusivo o, más bien, porque los tóxicos actuaran como causa concomitante a la laberintitis luética que pensamos fue la causa de su sordera.

8. Síndrome de Harada-Vogt-Koyanagi. En 1906 Vogt, en 1926 Harada y en 1929 Koyanagi, casi simultáneamente, describieron una enfermedad que cursaba con iridociclitis, meningoencefalitis, vitíligo y sordera. Nos referimos aquí a esta enfermedad, en vez de acoplarla con las patologías autoinmunes ya citadas, por la notoriedad que ha adquirido al publicarse que la padeció nuestro pintor. Se ha reseñado en varios medios la opinión de que Goya padeciese un Síndrome de Harada-Vogt-Koyanagi, tal vez con el afán de epatar aportando ideas innovadoras o por motivos mediáticamente provechosos. Se debe descartar por completo esta posibilidad.

La enfermedad afecta a diversos órganos ricos en pigmentos: úvea, retina, piel, sistema nervioso central y algunos pares craneales. El síndrome puede adoptar distintas formas. En el tipo I predomina la patología oftalmológica, sin que ocurran lesiones del oído ni dermatológicas. En el tipo II la patología ocular es la predominante, pero al menos existe un síntoma en el sistema auditivo o en la piel. En el tipo III sigue como fundamental la patología oftalmológica, pero aparecen ya síntomas en las otras localizaciones. Hoy día el tratamiento con esteroides e inmunosupresores hace infrecuente la ceguera total, sin embargo tiempo atrás —antes de que se dispusiera de estos fármacos— la pérdida completa de la visión constituía una obligada y dramática secuela.

Dice Héctor Vallés²: *«como argumento en contra hay que destacar que la hipoacusia de Goya fue, inicialmente, brutal y profunda; y no evolucionó —ni ella ni los vértigos— en crisis sucesivas, aspectos, todos ellos, que no encajan dentro de la evolución habitual del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada».*

9. Esquizofrenia. En un hipotético proceso judicial ningún psiquiatra forense designaría a Goya como irresponsable por enfermedad mental, si bien es verdad que los caracteres geniales a veces no se ajustan rutinariamente a «la norma», frecuentemente están en los límites de la lógica. Al psiquiatra siempre le atrae la posibilidad de acoger en su campo a una personalidad de la dimensión de nuestro aragonés, sin embargo

al observador imparcial el temperamento del pintor se le presenta sencilla y naturalmente como el resultado de la herencia, el medio ambiente, las vivencias de su juventud y la capacidad innata para saltar por encima de obstáculos y contradicciones. Se ha discutido si su personalidad es consecuencia directa de la enfermedad que le ocasionó la sordera: no hay respuesta absoluta, pero es indudable que desde la enfermedad de 1792-1793 experimentó un rápido cambio en su estado de ánimo, en su manera de ver la vida y en su interpretación del arte.

Se ha especulado con la posibilidad de que Goya sufriera una enfermedad mental, principalmente con que tuviera un brote esquizofrénico a finales de 1792. En la esquizofrenia se presentan atormentadores contenidos mentales y alucinaciones de tema monstruoso o terrorífico, que a veces el paciente representa en dibujos o pinturas. Frases del pintor como «*El sueño de la razón produce monstruos*» o cuadros como el «*Saturno devorando a su hijo*» (fig. 4) podrían inclinar a pensar que el pintor padecía un trastorno mental grave. Este es uno de los motivos por los que algunos prestigiosos psiquiatras se inclinan hacia el diagnóstico de esquizofrenia; según ellos la enfermedad cursó con tres brotes, con períodos de apatía y otros de actividad frenética a continuación, pero sin deterioro global de la personalidad.

Es curioso el interés de los psiquiatras por Goya, muchos de ellos se han explayado sobre las posibles alteraciones de la mente del genial paciente durante y después de su enfermedad, tratando de asociar la influencia de estas en su arte. En un libro muy importante de la especialidad, que tiene muy pocas ilustraciones de temática artística, se dedica nada menos que cinco a demostrar gráficamente la disociación del pintor y su obra²².

Dice el psiquiatra Niederland²³: «...tras los sufrimientos de la enfermedad de 1792-1793 cambió (Goya) en su observación e imaginación, emerge de la odisea como una persona diferente, o, hablando con más precisión, como un artista distinto. Primeramente pintor de costumbres y diseñador de tapices en un estilo rococó elegante, se convierte después en un artista que adopta una visión áspera y vengativa del mundo, tanto externo como interior».

Vallejo-Nágera²¹ no cree que la evolución pictórica de Goya tuviera relación con que el artista padeciera esquizofrenia; defiende que: «una esquizofrenia lo suficientemente grave como para producir una modificación en el modo de pintar habría alterado también la personalidad total del pintor».

En definitiva, no existen datos objetivos que extraigan de su valoración un apoyo, ni siquiera remoto, a que Goya fuera esquizofrénico. Nuestra opinión es que el pintor —ególatra, con una personalidad excepcional y un carácter duro— podía ser cualquier cosa menos loco. Se debe resaltar, además, que la esquizofrenia no tiene relación alguna con la sordera profunda que resultó de su enfermedad.

10. Trastorno Bipolar. Ciclotimia. Psicosis maniaco depresiva.

En el citado Capricho «*El sueño de la razón produce monstruos*» (fig. 5), Goya se autorretrata reclinado sobre una mesa: el título del grabado y la aparición de las figuras oníricas que rodean al durmiente sugieren a algunos la expresión de una enfermedad mental grave, a mí me hacen pensar más bien en depresión, tristeza, llanto. El artista pasó por claros episodios de depresión: enfermedad, guerra, persecución de sus amigos y críticas adversas a su trabajo le indujeron a ello. También tuvo periodos de hiperactividad con creatividad exacerbada. No creemos que el pintor fuera bipolar; simplemente pasaba por las fases de cambio existencial que nos afectan ocasionalmente a todos.

En el trastorno bipolar o trastorno afectivo bipolar, antes designado como psicosis maniaco depresiva, ocurre un estado de ánimo que se caracteriza por la aparición de episodios en los que existe un nivel alto de energía con elevado estado de ánimo, de cognición y de acción, esto se alterna con brotes de depresión. Estas alteraciones de la expresión vital suelen ser cíclicas, comienzan con periodos de la descrita alegre hiperactividad (manía) para después entrar en tristeza profunda e inacción (depresión).

Se calcula que el trastorno bipolar afecta hoy a un 2% de la población, aunque el porcentaje puede ser mucho mayor si se consideran como enfermedad las formas *minor* de esta situación psicológica. Un cierto comportamiento ciclotímico, es una variante normal del estado de ánimo de todas las personas, tenemos días buenos y días malos.

La situación patológica empieza cuando los ciclos se hacen muy marcados. Ocurren entonces etapas de tristeza, ensimismamiento, imposibilidad para el trabajo, anorexia e insomnio para, más o menos bruscamente, entrar en un estado de aceleración, de exaltación, de ánimo exultante, con movilidad continua (el paciente está entusiasmado con su trabajo, hiperactivo, a veces encantado con una nueva y fácil amistad o un nuevo amor).

Muchos personajes fueron bipolares: Leonardo da Vinci, Miguel Ángel, Felipe V, Mozart, Edgar Allan Poe, Piotr Tchaikovsky, Vicent van

Gogh, Edvard Munch, Virginia Wolf, Churchill, Ernest Heminway, Cary Grant, Ted Turner (creador de la CNN), Francis Ford Coppola, Carrie Fisher (la princesa Leia de Star War).

Se ha dicho que el trastorno bipolar es la enfermedad del éxito, que facilita el triunfo en cualquier empresa o actividad, que estimula la creatividad, la genialidad innovadora o la excelencia intelectual. Se le ha relacionado con el sentimiento artístico; el bipolar se siente atacado por un fuego especial, en su fase maníaca ya no es él mismo, le asalta el «deseo de hacer», un «impulso irresistible de crear», se ve en la obligación apremiante de engendrar una melodía, escribir un ensayo, pintar el cuadro de su vida, emprender un proyecto grandioso o realizar grandes hazañas.

Considerando lo antedicho, algunos podrían opinar que ser ciclotímico es un don, una gracia de la naturaleza. Es posible que lo que se ha escrito, que la ciclotimia es la «enfermedad de los genios», tenga alguna razón de ser, pero debe añadirse que los que envidian este estado no relatan lo tremendo que es caer en el pozo oscuro de la depresión profunda que sigue indefectiblemente a la época de manía.

11. Accidente cerebral vascular. Aunque el mismo Goya, cuando habla de la enfermedad que le produjo la sordera se refiere a «*su apoplejía*», no existe dato alguno que haga pensar que en 1792-1793 padeciera algún tipo de accidente cerebral vascular. Tanto embolismos, como trombosis o hemorragias cerebrales, cursan principalmente con síntomas motores (parálisis o paresia de un hemicuerpo, parálisis facial), trastorno brusco de la conciencia (obnubilación o coma) y afasia o disfasia. No es típico que ocurran trastornos de la audición.

Si es cierto que Goya, muchos años más tarde, en 1828, en sus días finales en Burdeos, próximo a la muerte, sufrió la parálisis de un hemicuerpo y afasia. La pérdida de la movilidad y el trastorno del habla, ocasionados por este accidente vascular cerebral, están bien documentados con testimonios de diferentes testigos de los últimos días del pintor.

12. Otras posibilidades etiológicas. No puede descartarse rotundamente que Goya sufriera una infección del sistema nervioso por un agente distinto que el *Treponema pallidum*, pero es una posibilidad remota. Otras infecciones: meningitis meningocócica, meningitis tuberculosa, y —aunque solo en casos excepcionales— fiebre tifoidea, parotiditis o brucelosis, pueden ocasionar neuritis del VIII par u otras lesiones en el

sistema nervioso central (encefalitis o laberintitis retrógradas o hematógenas).

Se ha escrito también que el mal que estudiamos, el que dejó sordo a Goya, fuera una intoxicación por quinina o una esclerosis múltiple. Desechamos estas alternativas. Sin espacio para argumentar este rechazo, consideramos que las características clínicas de ambas no coinciden con lo que le ocurrió a Goya.

En conclusión, parece lo más probable que Goya padeciera sífilis. Una neurosífilis con meningitis luética y laberintitis bilateral, produciría el cuadro otológico antes descrito, que es el que emularía mejor los síntomas que nos han llegado de la enfermedad del pintor. Esta es la opinión que, con cierto riesgo, emitimos como corolario a las disquisiciones sobre el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Goya.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gil-Carcedo LM. Francisco de Goya. Un sordo para la historia de la ORL. Ed. Real Academia de Medicina y Cirugía. Valladolid. 2016.
2. Vallés H. Goya, su sordera y su tiempo. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;56:122-131.
3. García-San Miguel J, Pumarola A, Mensa J, Gatell JM, Miró JM. Enfermedades Infecciosas. En: Farreras P, Rozman C, García-San Miguel J. *Medicina Interna*. Tomo II. Edit. Marín. Barcelona. 1985:759-1092.
4. Sarró R. Enfermedades mentales. En: Pedro-Pons A. *Patología y Clínica Médicas*. Tomo IV. Enfermedades del Sistema Nervioso. Neurosis y Medicina Psicosomática. *Enfermedades Mentales*. 2ª edición. Ed. Salvat. 1960:1091-1176.
5. Pedro-Pons A, Farreras P, Ley A, Tolosa E, Sales R, Vila J, Samsó JM. Enfermedades infeccioso-inflamatorias de sistema nervioso y sus cubiertas. En: Pedro-Pons A. *Patología y Clínica Médicas*. Tomo IV. Enfermedades del Sistema Nervioso. Neurosis y Medicina Psicosomática. *Enfermedades Mentales*. 2ª ed. Ed. Salvat. 1960:227-307.
6. Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Complicaciones extracraneales de las otitis. Laberintitis. En: Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. *Otología*. 3ª edición. Ed. Med. Panamericana. 2011:240-248.
7. Cobeta I, Sierra C. Complicaciones extracraneales de las otitis medias. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. *Tratado de ORL y Cirugía de Cabeza y Cuello*. Otología. 2ª ed. Tomo II. Ed. Med. Panamericana. 2007.
8. Martin JB, Flint B. Trastornos de los pares craneales. En: Harrison TR. *Principios de Medicina Interna*. Vol. II. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 14ª ed. 1998:2720-2731.

9. Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Hydrops endolinfático. Enfermedad de Ménière. En: Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Otolología. 3ª edición. Ed. Med. Panamericana. 2011:398-404.
10. Hughes G, Freedman H, Haberkamp T, Guay M. Sudden sensorineural hearing loss» *Otolaryng Clin North Am.* 1996;29:393-405.
11. Lienhart H, Gouteyron JF, Faugere JM. Surdités brusques et fluctuantes. *EMCh ORL.* Paris. Ed. Techniques. 1991; 20183 A 10 1-12.
12. García FJ, Marco J, Blay L. Sordera brusca idiopática. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. Tratado de ORL y Cirugía de Cabeza y Cuello. Otolología. 2ª ed, Tomo II. Ed. Med. Panamericana. 2007.
13. Yanagita N, Murahashi K, Bilateral sudden deafness. *Arch Otolaryngol.*; 1987;244:7-10.
14. Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Enfermedades autoinmunes del oído En: Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Otolología. 3ª edición. Ed. Med. Panamericana. 2011:349-350.
15. Vallejo LA, Gil-Carcedo LM. Hipoacusia neurosensorial de origen autoinmune. En: Vallejo LA, Hipoacusia Neurosensorial. Ed. Masson. Barcelona. 2003:91-96.
16. Ramos A, Cuyás JM, Osorio A. Alteraciones autoinmunes en Otolología. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. Tratado de ORL y Cirugía de Cabeza y Cuello. Otolología. 2ª ed. Tomo II. Ed. Med. Panamericana. 2007:1508-1512.
17. Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Ototoxicidad. En: Otolología. 3ª edición. Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E. Ed. Med. Panamericana. 2011:240-248.
18. Bozal V. Carta de Goya a Bernardo de Iriarte (vice-protector de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando), 4 de enero de 1794. Vol. I, *Apud* (2005). p. 112.
19. Erill S. Toxicología. En: Farreras P, Rozman C, García-San Miguel J. Medicina Interna. Tomo II. Edit. Marín. Barcelona. 1985:1095-1114.
20. Niederland WG. Goya's Illness. *NY Estate J Med.* 1972;72:413-415.
21. Vallejo-Nágera JA. Interpretación de la enfermedad. En: Goya. *Locos Egregios.* Ed. Planeta Agostini. 1996:154-158.
22. Freedman A, Kaplan HL, Sadoch BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Ed. Williams Wilkins. Baltimore. 1975.
23. Niederland WG. Psychiatry and the Creative Process. En: Freedman A, Kaplan HL, Sadoch BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Ed. Williams Wilkins. Baltimore. 1975:2464-2465.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 28 DE FEBRERO DE 2017

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

**TRANSICIONES ENTRE LAS DIFERENTES FASES
DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO**

***TRANSITIONS BETWEEN THE DIFFERENT PHASES
OF THE SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE***

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

LA MEDICINA Y LAS REDES SOCIALES

MEDICINE AND SOCIAL MEDIA

Por el Ilmo. Sr. D. JULIO MAYOL MARTÍNEZ

Académico Correspondiente

TRANSICIONES ENTRE LAS DIFERENTES FASES DEL CICLO VIGILIA-SUEÑO

TRANSITIONS BETWEEN THE DIFFERENT PHASES OF THE SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE

Por el Excmo. Sr. D. FERNANDO REINOSO SUÁREZ

Académico de Número

Resumen

Se han estudiado los mecanismos celulares que ocurren durante la transición de una fase a otra del ciclo vigilia-sueño (CV-S), analizando las transiciones más habituales en el hombre: vigilia-sueño no-REM (NREM), sueño NREM-sueño REM, sueño REM-sueño NREM y sueño-vigilia. Se concluye que los impulsos excitadores e inhibidores procedentes de las redes neuronales responsables de las fases del CV-S, implicadas en cada transición, todo ello regido por el marcapasos circadiano y otros ritmos biológicos (que siempre son significativos) y por procesos homeostáticos (que a veces son ejecutivos: como en el caso de la transición de vigilia a sueño NREM), son esenciales en determinar la fase del ciclo que finalmente exprese el individuo.

Abstract

Cellular mechanisms that occurring during the transition from one phase to another of the sleep-wakefulness cycle (S-WC) has been studied, analyzing the most common transitions in humans: wakefulness-non-REM (NREM) sleep, NREM sleep-REM sleep, REM sleep-NREM sleep and sleep-wakefulness. It is concluded that the excitatory and inhibitory impulses coming from the neuronal networks responsible for the phases of the S-WC, involved in each transition, being all governed by the circadian pacemaker and other biological rhythms (which are always significant) and by homeostatic processes (which are sometimes executive: as in the case of the wakefulness-NREM sleep transition), are essential in determining the phase of the cycle that the person really expresses.

¿Cómo se realizan las transiciones desde vigilia a sueño no-REM (NREM) y desde sueño NREM a sueño REM y desde sueño a vigilia? En la actualidad se explican estas transiciones con mecanismos a veces sencillos (y por eso atractivos), que utilizan estructuras muy limitadas del sistema nervioso y que es difícil de fundamentar en lo que experimentalmente hoy conocemos ocurre en el gato —como modelo experimental— y en el hombre en estas circunstancias. Proponemos una explicación de estas transiciones fundamentada en una visión amplia del encéfalo, utilizando hallazgos compatibles con los obtenidos experimentalmente en el gato y en la clínica humana.

En el hombre y la mayor parte de los mamíferos, el ciclo vigilia-sueño (CV-S) está regulado por el reloj circadiano y la homeostasis del sueño (Fig. 1) (Reinoso-Suárez, 2013). En todos ellos se han definido tres fases fundamentales en el CV-S que son: vigilia, sueño NREM y sueño REM. Estas fases son caracterizados mediante registros bioeléctricos, que son para la vigilia: un trazado electroencefalográfico (EEG) activado o desincronizado: de pequeño voltaje y gran frecuencia, actividad *beta* (15-30 Hz) y *gamma* (30-120 Hz) y un trazado electromiográfico (EMG) rico en frecuencia y amplitud. En el sueño NREM se ralentiza el ritmo del EEG: en la fase 1 aparece actividad *theta* (4-8 Hz) en las regiones anteriores del cerebro; en la fase 2 se observan husos de sueño o husos *sigma* (7-14 Hz) y complejos K; en la fase 3/4 aumenta la amplitud de las ondas del EEG y la frecuencia se ralentiza (sueño de ondas lentas) con una fuerte actividad *delta* (0,5-4 Hz). En el sueño NREM el EMG disminuye su amplitud. Durante el sueño REM aparecen nuevos signos para su caracterización: el EEG vuelve a un perfil similar a la vigilia, con actividad de alta frecuencia y baja amplitud, ritmo *beta*; aparece el ritmo *theta* en el hipocampo, desaparece el tono muscular (el EMG se convierte en una línea) y aparecen fenómenos fásicos como los movimientos oculares rápidos y las puntas ponto-genículo-occipitales (PGOs) (Reinoso-Suárez, 2005).

De la organización de estos ciclos se ocupan redes neuronales bien conocidas y estrechamente y bidireccionalmente conectadas entre sí (Figs. 1A, 2 y 3). En nuestro grupo hace tiempo señalamos que: los impulsos excitadores e inhibidores procedentes de las estructuras que constituyen las redes neuronales responsables de las diferentes fases del CV-S, y de otras estructuras encefálicas, todo ello regido homeostáticamente y por el marcapasos circadiano, son esenciales en determinar la fase del ciclo que exprese el individuo (Reinoso-Suárez *et al.* 2001).

El objetivo de esta presentación es precisar los mecanismos que ocurren en estas redes neuronales en las transiciones de unas fases a otras del CV-S. Como vemos en la Fig. 1 B, después de la transición de vigilia a sueño NREM y de sueño a vigilia, las transiciones más habituales en el CV-S humano son: de sueño NREM a sueño REM y de sueño REM a sueño NREM. De estas cuatro transiciones son de las que me voy a ocupar en esta presentación.

TRANSICIÓN DE VIGILIA A SUEÑO NREM

Estamos en **vigilia**, despiertos, durante el día. Las estructuras nerviosas que nos despiertan y nos mantienen despiertos son las que integran el sistema reticular ascendente de activación (SRAA) (Moruzzi y Magoun, 1949; Reinoso-Suárez, 1952; Camacho-Evangelista y Reinoso-Suárez, 1964; Reinoso-Suárez y de Andrés, 1976; Reinoso-Suárez *et al.*, 2011). Hoy conocemos que son estructuras formadas por grupos celulares ponto-meso-hipotalámicos y del prosencéfalo basal que son capaces de excitar y activar las estructuras encefálicas (especialmente la unidad tálamo-corteza cerebral) y medulares, necesarias para despertar y mantener despierto al individuo. Estas estructuras están representadas esquemáticamente en la figura 2 A y comprenden (Figs. 1 A y 2):

1) En el tegmento ponto-mesencefálico dorsal (TPMD, Figs. 2 y 3): neuronas colinérgicas (Ach), noradrenérgicas (NA), serotoninérgicas (5-HT), glutamatérgicas (Glu), neuronas GABAérgicas ampliamente distribuidas entre estas otras neuronas y otras neuronas que contienen Glu y GABA que a veces colocalizan con los otros neurotransmisores en una misma neurona, 2) Neuronas dopaminérgicas (DA), GABA y Glu del mesencéfalo y del hipotálamo lateral-posterior. 3) Neuronas hipocretinérgicas/orexinérgicas (H/O) e histaminérgicas (His) hipotalámicas (HtL-P, Figs. 2 y 3). Y 4) Neuronas Ach, GABA y Glu del prosencéfalo basal (PB, Figs. 2 y 3) (revisadas en Reinoso-Suárez *et al.*, 2011). Estas neuronas proyectan directamente (la mayor parte), o indirectamente, sobre tálamo y corteza cerebral, descargan más intensamente durante la vigilia, excitan y son excitadas por otras neuronas vigilantígenas, e inhiben y son inhibidas a/por neuronas de estructuras hipnogénicas (Fig. 2 A).

Los axones de neuronas de este sistema situadas en el tegmento mesopontino dorsal, el mesencéfalo y el hipotálamo proyectan directamente al tálamo formando el brazo talámico o dorsal del SRAA y también

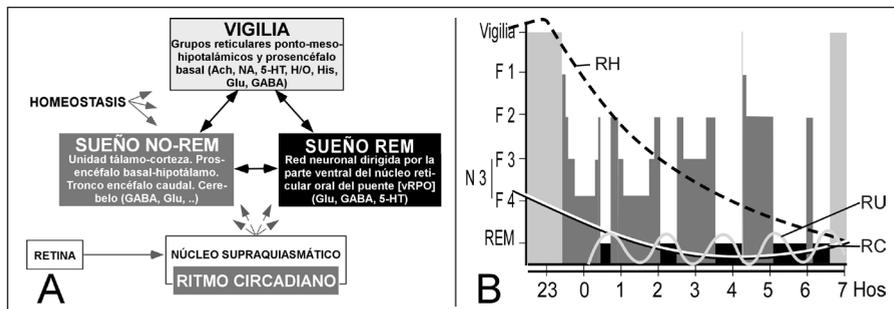


Figura 1. A) Los estados del ciclo vigila-sueño y las características bioeléctricas que los definen, están sustentados por una amplia red neuronal, cuyas estructuras están conectadas entre sí; todo ello está regido por el dador de tiempo circadiano, el núcleo supraquiasmático, y regulado homeostáticamente. En los recuadros se indican para cada estado las estructuras fundamentales para su generación, así como los principales neurotransmisores que utilizan las neuronas de estas estructuras. Abreviaturas: Ach, acetilcolina; DA, dopamina; FR, formación reticular del tronco del encéfalo; Glu, glutamato; Hist, histamina; NA, noradrenalina; Ox/Hcrt, orexina/hipocretina; 5HT, serotonina. Modificada de Reinoso-Suárez *et al.*, 2001. B) Representación gráfica del hipnograma de un individuo adulto joven. El sueño está regulado por un proceso homeostático (RH), un proceso circadiano (RC) y un ritmo ultradiano (RU). Más explicación en el texto.

directamente al prosencéfalo basal y a la corteza cerebral por el brazo subtalámico o ventral de este sistema (Fig. 2 A). A su vez las neuronas vigilántigenas del prosencéfalo basal (Ach, GABA y Glu) proyectan sobre tálamo (principalmente núcleo reticular) y sobre corteza cerebral, siempre de una forma topográficamente organizada. Deseo señalar desde ahora que para que se produzca la activación de la vigilia, con todos los matices plásticos que la caracterizan, es necesaria la acción sinérgica de la totalidad, o gran parte, de estos neurotransmisores en la unidad tálamo-corteza cerebral. Igualmente ocurre en los núcleos basales, el tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal con las proyecciones de estas estructuras de vigilia (Reinoso-Suárez *et al.*, 2011).

En el tálamo y corteza cerebral el SRAA suprime la actividad lenta, característica de las neuronas talámicas y corticales (como promotoras del sueño NREM), que pasan a descargar tónicamente con espigas propias de la vigilia.

Durante el estado de vigilia (Fig. 2 A) las estructuras vigilántigenas del tronco del encéfalo (TPMD) mantienen el tono de la musculatura esquelética (TRE). La unidad tálamo-corteza cerebral responde adecuadamente a la información por ella procesada (TCNRE) y modula la actividad de las estructuras relacionadas con la organización del CV-S: excitando las estructuras vigilántigenas (TPMD, HtP-L, PB) e inhibiendo

las hipnogénicas (PB-HtA, que participa en la organización del sueño NREM, y vRPO responsable de la organización del sueño REM). Estas estructuras hipnogénicas son a su vez inhibidas directamente por los componentes subcorticales del SRAA (Fig. 2 A). Llamo la atención en la forma que lo hacen las neuronas H/O hipotalámicas con las neuronas Glu del vRPO organizadoras del sueño REM: excitan las neuronas GABA y 5-HT del vRPO que inhiben las neuronas Glu de este núcleo, impidiendo de esta forma la irrupción de un periodo de sueño REM durante la vigilia (Núñez *et al.*, 2006; Moreno-Balandrán *et al.*, 2008; Reinoso-Suárez, 2010; García-García *et al.*, 2013).

El **sueño NREM** contribuye a la eliminación de los metabolitos (basura) producida por el metabolismo celular durante la vigilia, a la conservación energética, la plasticidad sináptica y a la consolidación de la memoria (Reinoso-Suárez, 2013; Xie *et al.*, 2013; Reinoso-Suárez y De la Roza 2015). Las estructuras **indispensables** para que en los mamíferos se manifieste el sueño NREM, son: **el tálamo y la corteza cerebral**; otras estructuras, como la región anterior del hipotálamo-prosencéfalo basal, juegan un importante papel en su organización (Fig. 2 B). También contribuyen, con importantes aportaciones, al sueño NREM impulsos nerviosos procedentes del tronco del encéfalo caudal, núcleos centrales del cerebelo, médula espinal y nervios periféricos (Reinoso-Suárez, 1999, 2005, 2013; Reinoso-Suárez *et al.*, 2011; De Andrés *et al.*, 2011).

Von Economo (1930) fue el primero en proponer la existencia de unas estructuras nerviosas responsables de fomentar el sueño, que situó en el hipotálamo anterior, y otras vigilantígenas situadas en el hipotálamo posterior. Madoz y Reinoso-Suárez (1968) describieron la extensión de las estructuras hipnogénicas del hipotálamo anterior-prosencéfalo basal en el gato. También nuestro grupo delimitó a mediados de los años sesenta la extensión de las estructuras vigilantígenas entre el hipotálamo posterior lateral, formación reticular mesencefálica y tegmento pontino oral y la conexión anatómica entre estas estructuras vigilantígenas y las hipnogénicas del hipotálamo anterior-prosencéfalo basal (Reinoso-Suárez y de Andrés, 1976). Al haber descrito unas estructuras hipnogénicas en el tegmento pontino caudal (Camacho-Evangelista y Reinoso-Suárez, 1964) se atribuyó la transición entre vigilia y sueño a la interacción entre todos estos grupos de estructuras, de forma parecida a lo que habían propuesto Moruzzi (1972) y Jouvet (1972). Más recientemente se ha atribuido, en investigaciones en la rata, la transición entre vigilia y sueño NREM a una especie de interruptor que haría

prevalecer la vigilia si dominan las estructuras vigilantígenas del hipotálamo posterior-tegumento mesopontino dorsolateral y caer en sueño si el interruptor se cambia al lado de un pequeño núcleo preóptico ventrolateral situado en la región preóptica de estos animales, (Saper *et al.*, 2005). Los mecanismos de esta teoría son sencillos, ha tenido éxito. Hoy es difícil admitir estos mecanismos de transición entre sueño NREM y vigilia porque: 1) no se tiene en cuenta las estructuras fundamentales para que se produzca el sueño NREM: la unidad tálamo-corteza cerebral; 2) no se cae súbitamente en sueño, se va entrando progresivamente; 3) se entra en sueño NREM desde vigilia, pero el tránsito más habitual durante la noche en el hombre es de sueño NREM a sueño REM y de este a sueño NREM; 4) el núcleo preóptico ventrolateral no se ha descrito ni en el hombre ni en el gato; 5) otras muchas que señalan Brown *et al.* (2012) en una reciente revisión.

El sueño es una propiedad fundamental de las redes neuronales y su intensidad depende de la actividad de cada red en la vigilia previa. El sueño NREM de cada red suele iniciarse por cambios en la producción de metabolitos durante la vigilia previa, «sustancias reguladoras de sueño», que se depositan en el espacio intersticial y son las principales responsables de la presión de sueño. El sueño de todo el organismo sucede como una propiedad emergente de la interacción de redes individuales. Cuando la presión de sueño (cantidad de metabolitos en el espacio intersticial) llega a un nivel crítico, el individuo entra en sueño NREM (Xie *et al.*, 2013; Reinoso-Suárez, 2013). Durante el sueño hay un aumento del espacio intersticial abierto al espacio subaracnoideo que permite al líquido cefalorraquídeo penetrar en él y barrer y eliminar los metabolitos (basura) depositados en el espacio intersticial durante la vigilia, desde esa concentración crítica, que ha desencadenado el sueño hasta conseguir niveles basales (Xie *et al.*, 2013). Todo ello se produce de una forma secuencial: en primer lugar las redes neuronales de la unidad tálamo-corteza cerebral que han estado más activas durante la vigilia (abundantes estados «up» despolarización de la membrana) comienzan forzadas por la presión de sueño a aumentar los estados «down», (hiperpolarización de la membrana) que produce sincronizaciones locales (Vyazovskiy y Harris, 2012). Hay regiones cerebrales que comienzan a dormir. Si la presión de sueño es intensa, porque la cantidad de metabolitos en el espacio intersticial y la homeostásis sináptica se ha hecho insostenible y coincide con un pronunciamiento de la fase de reposo del ritmo circadiano los estados «down» aumentan, aumentando el enlentecimiento del

EEG en las diferentes fases del sueño NREM. Este proceso secuencial se correlaciona con el de los ritmos expresivos de las fases del ciclo vigilia sueño en humanos, como observamos en un primer periodo de sueño NREM, representado en la figura 3 A (Merica y Fortune, 2004).

Durante el sueño NREM temprano, las proyecciones de salida de la corteza cerebral se debilitan tanto desde las capas II y III, suprimiendo las conexiones intracorticales (Massimini *et al.*, 2005), como desde la capa V (Steriade *et al.*, 1993), disminuyendo la intensidad de las conexiones subcorticales de la corteza, y en consecuencia la unidad tálamo-corteza cerebral deja de modular las estructuras responsables de las diferentes fases del CV-S (Reinoso-Suárez *et al.*, 2011). Se excitan las estructuras promotoras de sueño del prosencéfalo basal–hipotálamo anterior (Reinoso-Suárez, 2013) que inhiben las estructuras vigilántigenas subcorticales (Fig. 2 B). A una y otra tarea ayudan también las moléculas del sueño, como sucede con la adenosina que inhibe estructuras vigilántigenas a través de receptores A1 y excita estructuras hipnogénicas del prosencéfalo basal a través de receptores A2a (Fig. 2 B) (Carús-Cadavieco y De Andrés 2012; Reinoso-Suárez, 2013).

Ahora, eliminado el SRAA las neuronas talámicas y corticales pasan **ampliamente** a la actividad lenta, **que le es propia**, y que caracteriza al sueño NREM (Fig. 2 B). La desaparición de la inhibición, durante la vigilia, del núcleo inductor del sueño REM, vRPO, por las estructuras hipotalámicas y troncoencefálicas del SRAA, ahora silenciadas durante el sueño NREM, es sustituida por la que ahora ejerce el PB-HtA y, sobre todo, la mayor proyección GABA sobre el vRPO, procedente del núcleo reticular del tálamo y zona incerta (RT, Fig. 2 B), tan activos en las primeras fases del sueño NREM, por su implicación en la generación de husos de sueño de la fase 2.

TRANSICIÓN DE SUEÑO NREM A SUEÑO REM

El **sueño REM** es la fase del sueño en el que se producen los sueños más ricos en contenido, vívidos y mejor estructurados, y tiene una gran importancia en el proceso de consolidación de la memoria y el aprendizaje. Hay un aumento local en la actividad de genes relacionados con la plasticidad —facilitada por la alta actividad colinérgica y el vigor del ritmo theta— que contribuyen a la consolidación sináptica (Reinoso-Suárez y De la Roza, 2015). Actividades que son más intensas en la segunda

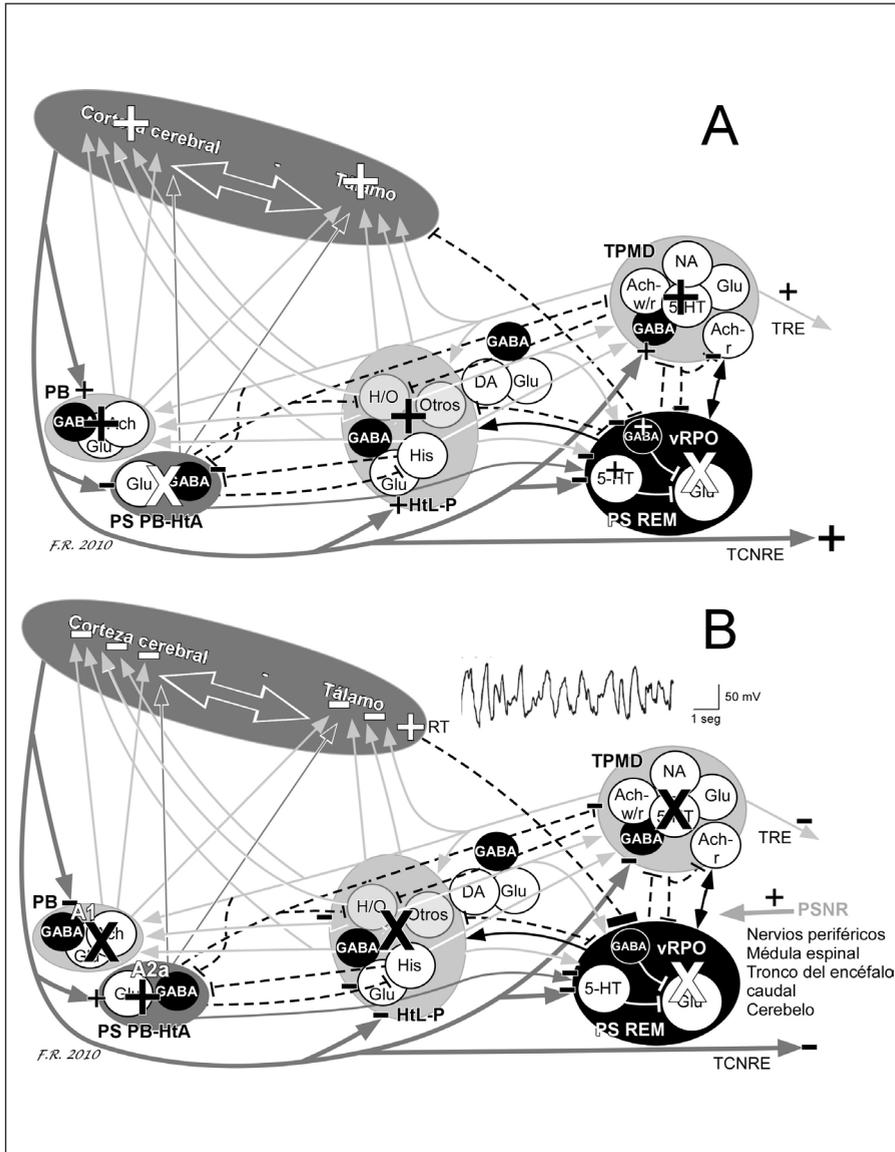


Figura 2. Representación gráfica de las redes neuronales responsables del CV-S en los estados de vigilia (A) y sueño NREM (B). El estado de excitada (+), inhibida (-) o eliminada (X) de cada formación es representada en cada caso. Abreviaturas como en figura 1 y nuevas: H/O, hipocretina/orexina; HtL-P, hipotálamo lateral-posterior; PB, prosencéfalo basal; PS PB-HtA, promotor de sueño prosencéfalo basal-hipotálamo anterior; PS REM, promotor de sueño REM; PSNR, promotores de sueño NREM; TCNRE, fibras cortico-núcleos basales-retículo-espinales; TPMD, tegmento ponto-mesencefálico dorsal; TRE, fibras retículo-espinales.

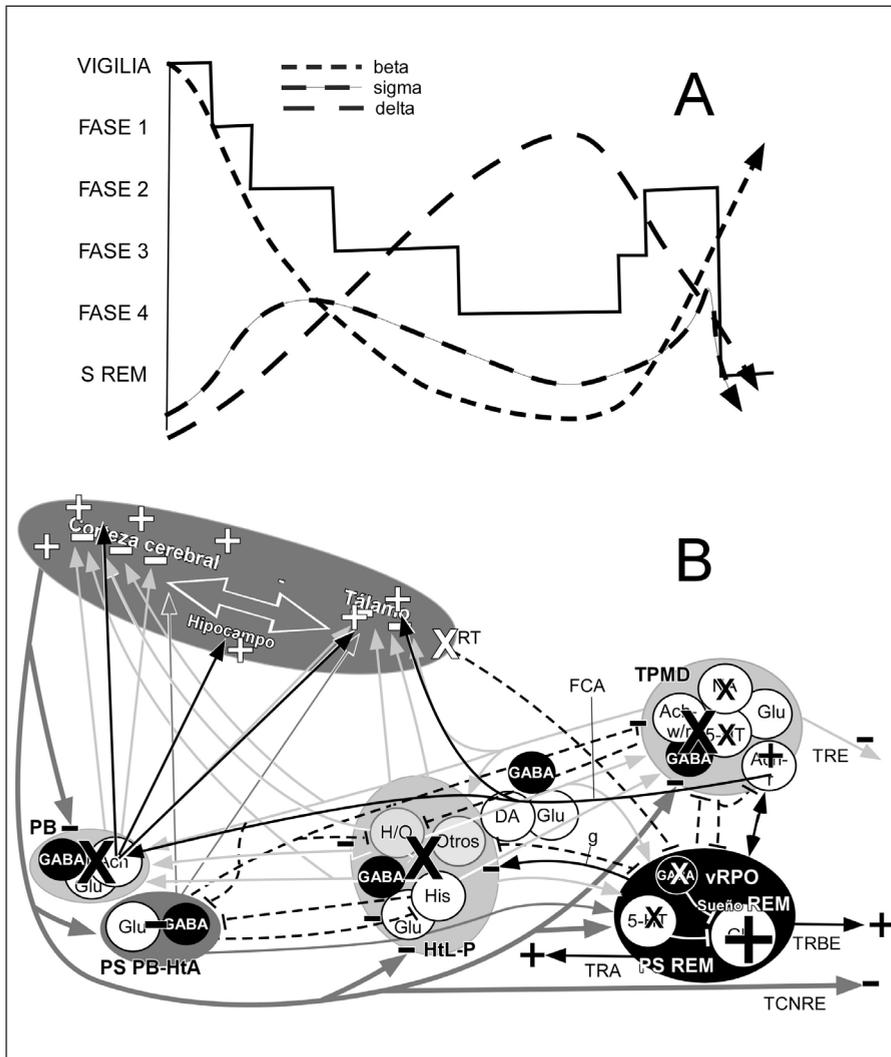


Figura 3. A) Representación simultánea en el tiempo de la potencia para las bandas de frecuencias beta, sigma y delta en un primer episodio de sueño NREM modificado de Merica y Fortune (2004). El ritmo beta decrece hasta niveles mínimos en el periodo 4 de sueño NREM y vuelve a crecer en el sueño REM. Los ritmos sigma y delta comienzan a crecer en el periodo final de vigilia, teniendo su máxima potencia: el ritmo sigma coincidiendo con las fases 2 de sueño NREM y sus husos de sueño, teniendo un brote de subida al final de la fase 2 antes de entrar en sueño REM ya que es la fase 2 la que precede al sueño REM; el ritmo delta coincidiendo con la fase 4 de sueño NREM, desapareciendo en el sueño REM. B) Representación gráfica de las redes neuronales responsables del estado de sueño REM. FCA, fibras colinérgicas ascendentes; g, fibras de células GABA del vrPO al hipotálamo posterior lateral; TRA, fibras reticulares ascendentes; TRBE, fibras retículo-bulbo-espinales. Otros signos y leyendas como en Fig. 2.

mitad de la noche, donde se encuentra la mayor cantidad de sueño REM, y su unión con la fase 2 de sueño NREM (Reinoso-Suárez, 2013).

La transición de sueño NREM a sueño REM es la transición que ocurre más veces en la noche en un individuo adulto sano (Fig. 1 B). Estos dos estados se alternan regularmente durante la noche dando lugar a unos cuatro o cinco ciclos ultradianos (Merica y Fortune, 2004).

El sueño REM se caracteriza bioeléctricamente, además de por los movimientos rápidos de los ojos que le dan nombre, por un electroencefalograma de bajo voltaje y de alta frecuencia parecido al de la vigilia, atonía muscular, actividad de puntas ponto-genículo-occipitales (PGOs) y marcado ritmo theta en hipocampo. A finales de los años ochenta y al principio de los noventa del siglo pasado demostramos en nuestro laboratorio que en el gato la parte ventral del núcleo reticular oral del puente, el vRPO, es la estructura generadora del sueño REM, para lo que está conectada con todas las estructuras responsables de las diferentes manifestaciones del mismo, para, a manera de un director de orquesta, ponerlas todas en funcionamiento de forma armónica y simultánea: produciendo el sueño REM con todas sus características bioeléctricas y comportamentales. Igualmente el vRPO está conectado con las estructuras responsables de las otras fases del CV-S, lo que permite organizar la alternancia de las diferentes fases del ciclo (Reinoso-Suárez *et al.*, 1994, 2001) (Figs. 1 A y 3 B).

Como hemos visto durante la vigilia y el sueño NREM, el vRPO está inhibido para que no se produzca sueño REM durante estas dos fases del CV-S. También conocemos que durante la fase de sueño NREM disminuye la actividad neuronal de los grupos celulares aminérgicos y colinérgicos troncoencefálicos, en relación con la actividad durante la vigilia. Durante el sueño REM hay un aumento de la actividad de las neuronas de los grupos colinérgicos troncoencefálicos y del prosencéfalo basal y se silencian las de los grupos aminérgicos (noradrenérgicos y serotoninérgicos) (Reinoso-Suárez *et al.*, 2001). En experimentos *in vitro* e *in vivo* en ratas anestesiadas, la acetilcolina, la muscarina y el glutamato producen una depolarización de las neuronas del vRPO, mientras que la serotonina y el GABA producen hiperpolarización. En consecuencia la estimulación química del vRPO en el gato libre con el agonista colinérgico carbacol, el glutamato y el antagonista del receptor GABAA (bicuculina) aumenta significativamente el sueño REM, mientras que la inyección del agonista del receptor GABAA (muscimol) produce una disminución significativa (Reinoso-Suárez *et al.*, 2001). En el animal libre y no anestesiado la administración de hipocreti-

na-1 en el vRPO produce la inhibición selectiva de sueño REM (Moreno-Balandrán *et al.*, 2008) y el aumento de la transmisión hipocretinérgica en el vRPO produce a nivel celular un bloqueo de las descargas neuronales del vRPO, mediado por activación de mecanismos GABAérgicos y/o serotoninérgicos (Nuñez *et al.* 2006; de Andrés *et al.*, 2015).

¿Cómo se hace la transición de sueño NREM a sueño REM?

Para explicar la iniciación del sueño REM se ha utilizado hasta ahora el modelo de interacción recíproca para el control del sueño REM, originalmente propuesto por McCarley y Hobson en 1975; este tiene una versión modificada (véase revisiones de Brown *et al.*, 2012 y Grace y Horner, 2016). Este modelo supone la transición o reciprocidad entre sueño REM y vigilia ya que las estructuras que interaccionan con las productoras de sueño REM son productoras de vigilia (neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas) y, como vemos en la Fig. 1 B, nunca un individuo sano entra directamente desde vigilia en sueño REM: prácticamente todas las transiciones fisiológicas a sueño REM son desde sueño NREM (Reinoso-Suárez *et al.*, 2001). El otro modelo utilizado para explicar esta transición está fundamentado en experimentos en ratas y se apoya en estructuras troncoencefálicas GABA de las que no conocemos su equivalente en el gato y en el hombre. Fue propuesto por Lu *et al.* (2006) y trata de utilizar en la transición a sueño REM el modelo de interruptor que utilizó el mismo grupo para explicar la transición entre vigilia y sueño (Saper *et al.*, 2001), este sobre sueño REM está basado en estructuras GABAérgicas que se inhiben mutuamente. Tampoco en este caso hay en este proceso ninguna estructura responsable de la organización del sueño NREM.

De las últimas versiones de estos dos modelos de generación de sueño REM (Steriade y McCarley, 2005 y Grace *et al.*, 2014) se deducen, aunque los autores no lo pongan de manifiesto, 3 hechos que nosotros defendemos desde los años noventa del pasado siglo (Reinoso-Suárez *et al.*, 1994, 2001): 1) las generadoras de sueño REM son neuronas REM-on glutamatérgicas, situadas en el tegmento pontino oral como nosotros propusimos pasaba en el vRPO; 2) como nosotros defendimos pasaba en el gato, la entrada colinérgica al tegmento pontino generador de sueño REM no es necesaria para la generación de sueño REM; 3) La existencia de factores externos como ritmos ultradianos y factores homeostáticos influyen en la transición a sueño REM. Podemos añadir que el neurotransmisor principalmente usado en estos modelos es el GABA.

Así, según nuestra experiencia, la estructura generadora de sueño REM no son los grupos colinérgicos del tronco del encéfalo, sino el vRPO

y al vRPO proyectan otras muchas estructuras encefálicas y medulares además de estos grupos colinérgicos (Reinoso-Suárez *et al.*, 2001). Concluimos que la causa final de la generación del sueño REM debe ser: el equilibrio entre las acciones excitadoras e inhibitoras de los diferentes neurotransmisores utilizados por las conexiones de las estructuras que proyectan a vRPO, modulado por los ritmos biológicos y factores homeostáticos (Reinoso-Suárez *et al.*, 1994, 2001; Núñez *et al.*, 1998; De la Roza y Reinoso Suárez, 2000). La principal molécula inhibitora en el sistema nervioso es el GABA; GABA es el principal modulador en los modelos señalados para el control del sueño REM (Brown *et al.*, 2012; Grace y Horner, 2016). El 30% de las terminales sinápticas en el vRPO contienen GABA, el mayor número de proyecciones GABA a vRPO proceden del diencefalo, el 48% de ellas procedentes de hipotálamo y zona incerta que suponen el 26% de las terminales GABA en VRPO (De la Roza *et al.*, 2004). Esto permite calcular que el 40.6% de las terminales GABAérgicas del vRPO, que son el 75% de las proyecciones procedentes del diencefalo, nacen de estructuras responsables de la organización de la fase 2 de sueño NREM: núcleo reticular del tálamo y zona incerta (Rodrigo-Angulo *et al.*, 2008).

La actividad homeostática, la fase de reposo circadiana y el ritmo ultradiano adecuados deben ser un requisito necesario para la transición a sueño REM. La organización del inicio de los diferentes periodos de sueño REM parece estar regulado por un ritmo ultradiano (Fig. 1 B) (Merica y Fortune, 2004) que comienza en el hombre con una descarga de husos de sueño (actividad sigma, Fig. 3 A) al final de la fase 2 de sueño NREM previo, descarga de los husos de sueño que suponen para Gross *et al.* (2009) el inicio del estado de transición de sueño NREM a sueño REM. Esta descarga de husos de sueño supone una gran actividad de las neuronas GABA del núcleo reticular del tálamo, la mayor proyección inhibitora sobre el vRPO; la brusca desaparición de esa intensa inhibición GABA del núcleo reticular del tálamo sobre el vRPO, supone la activación de las neuronas glutamatérgicas REM-on del vRPO, a la que colabora la caída dramática de la secreción de NA (declaraciones de Poe en una entrevista especial sobre sueño en Neuroscience quarterly de primavera de 2013) que es la expresión del silencio del locus coeruleus, a la que debe ir unida el silencio de las neuronas serotoninérgicas del tegmento pontino oral, todas las cuales también inhiben las neuronas glutamatérgicas REM-on del vRPO. Todo ello conduce a la libre excitación de estas neuronas glutamatérgicas REM-on: iniciándose el sueño REM (de la

Roza y Reinoso-Suárez 2009). Es curioso, que la transición de inicio del sueño REM se caracteriza por un cambio gradual en los constituyentes espectrales, iniciado antes del final del episodio NREM anterior y continuando en la parte inicial del episodio REM. (Fig. 3 A; Merica y Fortune 2004). Es de destacar también que estudios experimentales en el gato de laboratorio indican que en la transición de sueño NREM a REM puede jugar también un papel importante la región del tegmento pontino inmediatamente dorsal al vRPO. La estimulación colinérgica de esta región (Moreno-Balandrán *et al.* 2008) genera un EEG enlentecido acompañado de ondas PGOs aisladas como las que se dan en esta especie en el sueño NREM que inmediatamente precede a un episodio de sueño REM.

Ahora el vRPO pone en marcha todos los mecanismos (Fig. 3 B) que lo caracterizan actuando sobre el tronco de encéfalo y médula espinal para conseguir atonía (TRBE), sobre las estructuras responsables de los movimientos oculares rápidos, en sentido ascendente sobre hipotálamo lateral-posterior a través de proyecciones GABA (g) para inhibir estructuras vigilantígenas hipotalámicas (De la Roza *et al.*, 2004; Tortorella *et al.*, 2013), inhibiendo estructuras hipnogénicas del hipotálamo anterior-prosencefalo basal y actuando a través de neuronas glutamatérgicas (TRA) sobre neuronas colinérgicas del prosencéfalo que proyectan sobre corteza cerebral e hipocampo aumentando en este caso el ritmo theta, y directamente sobre núcleo dorsomedial del tálamo (Reinoso-Suárez *et al.*, 1990, 1994). Por último, a través de neuronas colinérgicas-r (FCA) sobre el geniculado lateral y este transfiere a la corteza occipital las PGOs; estas mismas neuronas colinérgicas y las glutamatérgicas del vRPO proyectan sobre las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal para activar el tálamo y la corteza cerebral de forma topográficamente diferenciada.

Así tenemos organizado el sueño REM (Fig. 3 B).

TRANSICIÓN DE SUEÑO REM A SUEÑO NREM

Es la segunda transición más frecuente en un individuo adulto sano a lo largo de la noche (Fig. 1 B). Parece formar junto con la transición de sueño NREM a sueño REM y el periodo de sueño REM entre las dos, una unidad funcional en la que la actividad colinérgica, el ritmo theta y la alta actividad de husos de sueño, previa y siguiente al sueño REM, facilitan la consolidación y paso a la corteza cerebral de las memorias dependientes de hipocampo (Reinoso-Suárez, 2015).

La actividad homeostática, la fase de reposo circadiana y el ritmo ultradiano, colaboran al inicio del sueño NREM al final del periodo de sueño REM. El final de sueño REM parece estar marcado por cambios abruptos: caída rápida en ritmo beta, y un rápido aumento de banda sigma. El abrupto aumento de la banda sigma está causada por la rica descarga de husos de sueño que supone una intensa actividad de las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular del tálamo y zona incerta. Estas estructuras son como hemos señalado el mayor aferente GABA de vRPO (Rodrigo-Angulo *et al.*, 2008), organizador del sueño REM, al que inhiben intensamente, suprimiendo, en consecuencia, todas las manifestaciones de la fase de sueño REM, lo que devuelve al individuo a la fase de sueño NREM.

TRANSICIÓN DE SUEÑO A VIGILIA

De una forma normal, como representa la figura 1 B, tanto si el individuo está en sueño REM, como es el caso de la figura, o sueño NREM, una serie de circunstancias comunes, al final de la noche, provocan el paso a vigilia desde sueño. La actividad homeostática que ha provocado el sueño haya desaparecido: se han conseguido los niveles basales de metabolitos en el espacio intersticial, que desencadenaron el sueño, congruentes con el estado de vigilia; se ha conseguido la homeostasis sináptica por la intervención de genes relacionados con la plasticidad que han contribuido a la consolidación sináptica; y el ritmo circadiano ha llegado a la fase de reposo más profunda e inicia la de actividad, en consecuencia: el individuo está preparado para atender un estado de vigilia eficaz. En esas circunstancias un estímulo suficiente actúa sobre el SRAA y despierta al individuo. El estímulo más normal suele ser un sencillo despertador; otro estímulo corriente puede ser el hábito de despertarse a una misma hora todos los días.

En los despertares espontáneos suele haber un estado de inercia de sueño que se caracteriza por: un estado de hipovigilancia, confusión y deterioro del rendimiento cognitivo y del comportamiento. La intensidad de este estado depende de la etapa desde la fase de sueño en la que el individuo se despierte, requiriéndose menos tiempo para alcanzar una vigilia completa cuando el despertar se hace desde sueño REM. Coherente con ello, conocemos que son frecuentes los despertares fisiológicos en la noche después de un periodo de sueño REM, e incluso son muchos los

que se despiertan habitualmente después de un periodo de sueño REM (Fig. 1 B), cuyo tránsito se puede organizar de la forma siguiente:

Transición de sueño REM a vigilia

Expongo una posibilidad, entre otras que seguramente colaboran con ella y que contribuye a demostrar que la fase de sueño que exprese un individuo depende de los impulsos excitadores e inhibidores procedentes de las estructuras que constituyen las redes neuronales responsables de las diferentes fases del CV-S, y de otras estructuras encefálicas, todo ello regido homeostáticamente y por el marcapasos circadiano.

Conocemos que las neuronas H/O están silentes en el sueño y activas en vigilia (Lee *et al.*, 2005) pero también sabemos que en determinadas situaciones, que pueden ser estas, de un periodo de sueño REM al final de la noche, las neuronas H/O estimulan el despertar para lo que comienzan a activarse al final del sueño REM segundos antes de aparecer la vigilia (Lee *et al.*, 2005). Esta activación de las neuronas H/O excita entre otras muchas formaciones las neuronas vigilantígenas NA, 5HT, glutamatérgicas, colinérgicas w/r y GABA del tegmento pontino dorso-lateral y las neuronas GABA y 5-HT del vRPO (Reinoso-Suárez *et al.*, 2011; Tortorella *et al.*, 2013). Unas y otras inhiben las neuronas REM-on, glutamatérgicas de este núcleo y suprimen el sueño REM y todas sus manifestaciones: atonía, movimientos oculares rápidos, PGOs, ritmo theta hipocámpico y activación del EEG. A su vez las neuronas O/H han excitado las del SRAA, de las que son diana preferente las neuronas histaminérgicas (His) del hipotálamo. Éstas están solo activas durante la vigilia y no juegan un papel importante en la inducción de la vigilia «per se», sino en el mantenimiento de los altos niveles de vigilancia necesarios para los procesos cognitivos (Takahashi *et al.*, 2006). Posiblemente, es en este momento, en el que entran en juego las neuronas His, en el que el individuo logra una vigilia completa, superando el estado de inercia del sueño de que hemos hablado más arriba. Hechos que explican por qué el estado de inercia de sueño es más breve cuando el individuo se despierta desde sueño REM.

La excitación de todas las neuronas del SRAA inhibe las estructuras hipnógenas subcorticales y hacen que las neuronas de la unidad tálamo-corteza cerebral supriman su actividad natural lenta, pasando a descargar tónicamente con espigas propias del estado de vigilia (Fig. 2 A)

(véase Reinoso-Suárez *et al.*, 2011, para una revisión). Las proyecciones descendentes del SRAA recuperan y regulan el tono muscular y la unidad tálamo-corteza cerebral modula la actividad de todas las estructuras sub-corticales relacionadas con el CV-S y procesa la información que a ella llega organizando una respuesta adecuada (Reinoso-Suárez, *et al.*, 2011). El individuo goza de una vigilia plena.

Consideraciones finales

Comenzamos esta intervención señalando que en la actualidad se explican las transiciones entre las distintas fases del CV-S por mecanismos a veces muy simples (y por eso atractivos), que utilizan estructuras muy limitadas del sistema nervioso, que con frecuencia olvidan las propias estructuras responsables de las fases de que se trata y que son difíciles de fundamentar en lo que experimentalmente hoy conocemos ocurre en el gato y en el hombre sobre estos temas. Proponemos una explicación de estas transiciones fundamentada en una visión amplia del encéfalo, utilizando hallazgos compatibles con los obtenidos experimentalmente en el gato y en la clínica humana.

Se concluye y confirma que: los impulsos excitadores e inhibidores procedentes de las redes neuronales responsables de las fases del CV-S, implicadas en la transición de que se trate, todo ello regido por el marcapasos circadiano y otros ritmos biológicos (que siempre son significativos) y por procesos homeostáticos (que a veces son ejecutivos: como en el caso de la transición de vigilia a sueño NREM), son esenciales en determinar la fase del ciclo que finalmente exprese el individuo.

Agradecimientos: Agradezco a los Profesores Isabel de Andrés y Miguel Garzón la lectura crítica de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW (2012) Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev* 92:1087–1187.
- Carús-Cadavieco M, de Andrés I. (2012). Adenosine and homeostatic control of sleep. Actions in target structures of the sleep-wake circuits. *Rev Neurol.*;55:413-420.

- Camacho-Evangelista A, Reinoso-Suárez F (1964) Activating and synchronizing centers in cat brain. *Science* 146:268-270.
- De Andrés I, Garzón M and Reinoso-Suárez F (2011) Functional anatomy of non-REM sleep. *Front Neur* 2:70. doi: 10.3389/fneur.2011.00070.
- De Andrés I, Garzón M, Reinoso-Suárez F (2015) Mecanismos neurobiológicos de los estados del ciclo vigilia-sueño. En «Tratado de Medicina del Sueño». Editorial Médica Panamericana, Madrid. Pags. 62-75.
- De La Roza C, Martínez-Mena J, Sanchez-Valle ME, Reinoso-Suarez F (2004) Projections from the cat posterior lateral hypothalamus to the ventral part of the oral pontine reticular nucleus contain a GABAergic component. *Brain Res* 1020:118-129.
- De la Roza C, Reinoso-Suárez F (2000) Ultrastructure and synaptic organization of axon terminals of the ventral part of the oral pontine reticular nucleus. *J Comp Neurol* 418:93-105.
- De la Roza C, Reinoso-Suárez F (2006) Gabaergic structures in the ventral part of the oral pontine reticular nucleus: An ultrastructural immunogold analysis. *Neuroscience* 142:1183-1193.
- De la Roza C, Reinoso-Suárez F (2008).
- García-García B, Reinoso-Suárez F, Rodrigo-Angulo ML (2013) Hypothalamic hypocretinergic/orexinergic neurons projecting to the oral pontine REM sleep inducing site in the cat. *Anat Rec (Hoboken)* 296:815-821.
- Grace KP, Horner RL (2015) Evaluating the evidence surrounding pontine cholinergic involvement in REM sleep generation. *Front Neurol* 6:190.
- Grace KP, Vanstone LE, Horner RL (2014) Endogenous cholinergic input to the pontine REM sleep generator is not required for REM sleep to occur. *J Neurosci* 34:14198-14209.
- Gross BA, Walsh CM, Turakhia AA, Booth V, Mashour GA, Poe GR (2009). Open-source logic-based automated sleep scoring software using electrophysiological recordings in rats. *J Neurosci Methods* 184:10-18.
- Lee MG, Hassani OK, Jones BE (2005) Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 25:6716-6720.
- Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB (2006) Aputative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 441:589-594.
- Madoz P, Reinoso-Suarez F (1968) Influence of lesions in preoptic region on the states of sleep and wakefulness. *Proc XXIV Int Cong Physio Sci* 7:276.al.
- Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G (2005) Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 309:2228-2232.
- Merica H, Fortune RD (2004) State transitions between wake and sleep, and within the ultradian cycle, with focus on the link to neuronal activity. *Sleep Med Rev* 8:473-485.
- Moreno-Balandrán E, Garzón M, Bódalo C, Reinoso-Suárez F, de Andrés I (2008) Sleep-wakefulness effects after microinjections of hypocretin 1 (orexin A) in cholinceptive areas of the cat oral pontine tegmentum. *Eur J Neurosci* 28:331-341.
- Moruzzi G (1972) The sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol* 64:1-165.
- Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1:455-473.

- Núñez A, Buño W, Reinoso-Suárez F (1998) Neurotransmitter actions on oral pontine tegmental neurons of the rat: an in vitro study. *Brain Res.* 804: 144-148.
- Núñez A, Moreno-Balandrán ME, Rodrigo-Angulo ML, Garzón M, de Andrés I (2006) Relationship between the perifornical hypothalamic area and the oral pontine reticular nucleus in the rat. Possible implication of the hypocretinergic projection in the control of rapid eye movement sleep. *Eur J Neurosci* 24:2834-2842.
- Reinoso-Suárez F (1952) El problema de la facilitación y supresión en el sistema nervioso central bajo un punto de vista anatómico. *An Anat* 1:59-84.
- Reinoso-Suárez F (1999) Neurobiología del sueño de ondas lentas. *An R Acad Nac Med (Madr)* 116: 209-226.
- Reinoso-Suárez F (2005) Neurobiología del sueño. *Rev Med Univ. Navarra* 49:8-17.
- Reinoso-Suárez F (2010) Modulación del sueño REM por neuronas no-GABAérgicas del hipotálamo y prosencéfalo basal. *An R Acad Nac Med (Madr)* 127:309-326.
- Reinoso-Suárez F (2013) Regulación homeostática y circadiana del ciclo vigilia-sueño. Importancia de la unidad tálamo-corteza cerebral en el inicio y la organización del sueño no-REM. *An R Acad Nac Med (Madr)* 130:65-84.
- Reinoso-Suárez F (2015) El hipocampo, la corteza prefrontal medial y el sueño en la consolidación de la memoria declarativa. *An R Acad Nac Med (Madr)* 132:65-84.
- Reinoso-Suárez F, de Andrés I (1976) Brain structures and sleep. *Trab Inst Cajal Invest Biol* 68:39-68.
- Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Garzón M (2011) *Functional Anatomy of the Sleep-Wakefulness Cycle: Wakefulness*. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, vol 208, Springer, Germany.
- Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo M, Garzón M (2001) Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Medicine Reviews* 5: 63-78.
- Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Rodríguez-Veiga E (1994) Location and anatomical connections of a paradoxical sleep induction site in the cat ventral pontine tegmentum. *Europ J Neurosci* 6: 1829-1836.
- Reinoso-Suárez F, de la Roza C (2015) Funciones del sueño. En «Tratado de Medicina del Sueño». Editorial Médica Panamericana, Madrid. Pags. 62-75.
- Reinoso-Suárez F, Rodrigo-Angulo ML, Rodríguez-Veiga E, De Andrés I (1990) Thalamic connections of oral pontine tegmentum sites whose cholinergic stimulation produces enhancement of paradoxical sleep signs. En: *The diencephalon and Sleep*. Eds. M. Mancia, G. Marini. Raven Press, New York, pp. 49-63.
- Rodrigo-Angulo ML, Heredero S, Rodríguez-Veiga E, Reinoso-Suárez F (2008) GABAergic and non-GABAergic thalamic, hypothalamic and basal forebrain projections to the ventral oral pontine reticular nucleus: their implication in REM sleep modulation. *Brain Res* 1210:116-125.
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE (2001) The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 24:726-731.

- Saper CB, Scammell TE, Lu, J (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437: 1257-1263.
- Steriade M, McCarley RW (2005) Neuronal control of REM sleep. 2nded. *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep*. New York, NY: Plenum Press. pp. 461-511.
- Steriade M, Nuñez A, Amzica F (1993) A Novel Slow (<1 Hz) Oscillation of Neocortical Neurons in vivo: Depolarizing and Hyperpolarizing Components. *J Neurosci* 73:3252-3285.
- Takahashi K, Lin J-S, Sakai K (2006) Neuronal Activity of Histaminergic Tuberomammillary Neurons During Wake-Sleep States in the Mouse *J Neurosci* 26:10292-10298.
- Tortorella S, Rodrigo-Angulo ML, Núñez A, Garzón M (2013) Synaptic interactions between perifornical lateral hypothalamic area, locus coeruleus nucleus and the oral pontine reticular nucleus are implicated in the stage succession during sleep-wakefulness cycle. *Front Neurosci*. 2013 Nov 19;7:216. doi: 10.3389/fnins.2013.00216.
- Vyazovskiy VV, Harris KD (2013) Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nat Rev Neurosci* 14:443-451.
- von Economo C (1926) Die Pathologie des Schlafes. In: von Bethe A, von Bergman G, Embden G, Ellinger A (eds) *Handbuch des normalen und pathologischen Physiologie*. Springer, Berlin, pp. 591-610.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M (2013) Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342:373-377.

LA MEDICINA Y LAS REDES SOCIALES

MEDICINE AND SOCIAL MEDIA

Por el Ilmo. Sr. D. JULIO MAYOL MARTÍNEZ

Académico Correspondiente

Resumen

A principios del siglo XXI, internet pasó de ser un repositorio de comunicación a una herramienta digital para la comunicación abierta entre individuos. Las redes sociales han cambiado la forma en que los seres humanos y, como no, los médicos interactuamos. El objetivo de este trabajo es revisar la bases sociológicas de las interacciones profesionales en las redes sociales, el impacto de Twitter en la medicina y las oportunidades, riesgos y amenazas que el uso de la plataforma trae para médicos, instituciones y congresos médicos. La conexión entre personas, el contagio de las ideas, la retroalimentación inmediata y la posibilidad de cuantificar son las cuatro características que han facilitado el incremento en el uso de Twitter por los médicos. Actualmente, esta plataforma permite investigar epidemias, estados de ánimo, crear una marca profesional y comunidades de colaboración científica, difundir el conocimiento y medir el impacto de una publicación o informar y educar a los pacientes. Pero todo esto no viene sin riesgos, como la publicación de datos no contrastados, los problemas de seguridad y privacidad o la vulneración de la propiedad industrial, o las demandas por consejos publicados en la red. En cualquier caso, la actual desconfianza en la tecnología es el resultado del recuerdo de un pasado que nunca existió.

Abstract

At the beginning of the 21st century, the internet went from being a communication repository to a digital tool for open communication among individuals. Social networks have changed the way humans and doctors interact. The objective of this work is to review the sociological bases of professional interactions on social networks, the impact of Twitter in medicine and the opportunities, risks and threats that the use of this platform brings to doctors, institutions and medical congresses. Connection among people, contagion of ideas, immediate feedback and quantification are the four characteristics that facilitated the increasing use of Twitter by doctors. Currently, this platform

allows to investigate epidemics, to create professional brands and communities for scientific collaboration, to spread knowledge and to measure the impact of a manuscript, or to inform and educate patients. But all this does not come without risks, such as dissemination of unreliable data, security and privacy issues, violations of industrial property, or legal suits for inappropriate clinical advice. Anyhow, the current distrust in technology is the result of the recollection of a past that never existed.

INTRODUCCIÓN

En la última década, Internet pasó de ser un repositorio pasivo y unidireccional de información a una matriz de comunicación dinámica, también conocida como Web 2.0, un término acuñado por Tim O'Reilly (1). Entre 2003 y 2006 (LinkedIn, Facebook, Youtube y Twitter) se lanzaron algunas de las aplicaciones web gratuitas más utilizadas en la actualidad, conocidas comúnmente como redes sociales. Posteriormente, estas plataformas han posibilitado la transformación digital de la comunicación global al facilitar un intercambio directo de diferentes tipos de contenido, como texto, audio, imágenes y video, entre usuarios en cualquier parte del mundo, si hay acceso a Internet disponible y no hay prohibición oficial.

Los profesionales de la salud (2,3) han quedado rezagados respecto a otros sectores en el uso de las redes sociales con fines profesionales. Las razones son múltiples pero, básicamente, la principal es que el sanitario es un sector altamente regulado con muchos riesgos percibidos y amenazas potenciales, pero sin un modelo claro que nos ayude a entender cómo beneficiarse del uso de las plataformas. Curiosamente, las primeras experiencias con Twitter se informaron a principios de 2009, cuando dos grupos en los EE.UU. (4) y Europa (5) retransmitieron procedimientos quirúrgicos por primera vez.

Twitter es una aplicación gratuita de microblogging, en la que los usuarios publican mensajes de 140 caracteres, conocidos como tuits, que también pueden contener enlaces, hasta cuatro imágenes, videoclips o video en vivo (a través de Periscope, una herramienta asociada). Existen ejemplos recientes de médicos, sociedades médicas, revistas e incluso academias (Tabla I) que han participado exitosamente en las redes sociales y han contribuido significativamente a una transformación digital de las interacciones profesionales y la difusión del conocimiento a escala mundial. Sin embargo, la amplia adopción de

Twitter por científicos y profesionales de la salud no ha llegado sin críticas. De hecho, se describió un indicador falso llamado índice K (Kardashian) (7) para describir la relación entre el número de seguidores y las citas en revistas revisadas por pares. Los científicos que tienen más seguidores en Twitter que las citas en revistas revisadas por pares son conocidos como Kardashians.

Liderado por cuentas de Twitter que tienen el poder de afectar a las opiniones de los demás por su autoridad, conocimiento o posición (también conocido como «influenciadores»), varias iniciativas han alcanzado una enorme repercusión e impacto, como #IlookLikeaSurgeon (6) #Plasticsurgery 8), y #Colorectalsurgery (9). Además, la plataforma social se ha convertido en un tema de investigación. Como ejemplo, cuando los términos «Twitter» y «Cirugía» fueron introducidos en el buscador de PubMed el 12 de febrero de 2017, identificó 821 artículos.

Definitivamente, los medios digitales de comunicación social no sólo han cambiado, sino que están mejorando la forma en que los seres humanos nos comunicamos: la ubicuidad es la nueva normalidad. Sin embargo, el impacto trae consigo riesgos y amenazas. Por ello, mi objetivo es revisar la bases sociológicas de las interacciones profesionales en las redes sociales, el impacto de Twitter en la medicina y las oportunidades, riesgos y amenazas que el uso de la plataforma trae para médicos, instituciones y congresos médicos.

BASES SOCIOLÓGICAS DE LAS INTERACCIONES GLOBALES EN LOS MEDIOS SOCIALES

Las bases sociológicas del comportamiento humano en las redes sociales han sido ampliamente investigadas por Nicholas Christakis y su grupo (10, 11), que han descrito dos acciones clave que pueden explicar parcialmente el éxito actual de Twitter en la creación de comunidades globales. Estas dos acciones son:

1. Conexión: los nodos individuales establecen un número ilimitado de enlaces de comunicación bidireccionales y dan origen a una estructura matricial.
2. Contagio: las ideas son copiadas, diseminadas e incorporadas por nodos conectados.

La conexión sin restricciones de los usuarios de la red es esencial para establecer una estructura global que facilite el intercambio de información. Esto es más difícil de lograr en las redes sociales (Facebook o LinkedIn) que en los medios de comunicación social (Twitter). Los primeros permiten a los usuarios compartir un perfil público o semi-público dentro de un entorno limitado, mientras que en este último los usuarios pueden crear y compartir contenido accesible a todos los usuarios, en todo el mundo, a través de retuits (repetir el tuit de otra persona). Es decir, las interacciones de los usuarios de medios sociales no se basan en un contacto previo de los individuos fuera de internet; los usuarios no tienen que seguir una cuenta para ver sus tuits (12). Esta característica distintiva de Twitter promueve la ubicuidad. Los individuos pueden conectarse con amigos, pero con más frecuencia siguen, mencionan, retuitean o incrustan tuits de profesionales de prestigio, celebridades o incluso extraños de todo el mundo, que producen contenido que encuentran interesante independientemente de su ubicación. Por lo tanto, la estructura global se crea mediante la conexión de nodos individuales. A su vez, los nodos reverberan ideas a lo largo de su malla de contactos (12).

Las ideas que fluyen a través del ecosistema conectado pueden convertirse en una «enfermedad infecciosa» (11). De hecho, el contagio emocional en las redes sociales ha sido documentado y cuantificado. Ferrera y Yang (13) investigaron la dinámica del contagio emocional en un grupo aleatorio de usuarios de Twitter y fueron capaces de identificar dos grupos diferentes de personas con distinta susceptibilidad a la transmisión. Esto es particularmente relevante para los médicos, especialmente cuando la información significativa es comentada y compartida por los principales líderes de opinión.

Además de las acciones convencionales (conexión y contagio) que configuran las redes humanas, la plataforma de comunicación digital permite dos características adicionales:

Reacción inmediata: retuits y «me gusta» retroalimentan inmediatamente al usuario y fomentan el yo narcisista (12)

Impacto cuantificable: a través de aplicaciones gratuitas, como Twitter Analytics (14) y Symplur (15), los usuarios y grupos pueden medir su impacto.

Los usuarios reciben comentarios sobre las interacciones con sus tuits (RTs y Likes) de manera inmediata. No hace falta demorar la gratificación del ego. Además pueden acceder gratuitamente a Twitter Analytics (14) para analizar y evaluar las métricas de tweet y la calidad de

la interacción con su audiencia. Ambas posibilidades proporcionan una motivación interna para mejorar el proceso de comunicación.

APLICACIONES DE LA MEDICINA EN TWITTER

Una primera aplicación es el estudio del estado de salud, la calidad percibida y la evolución de las epidemias a través del análisis semántico de lo publicado en Twitter. En una prueba de concepto, Esteban Moro (16) y colaboradores demostraron que mediante el análisis de millones de tuits geolocalizados en la Comunidad de Madrid era posible determinar la frecuencia de gripe y su evolución con el tiempo. Además, es posible investigar la opinión de pacientes y ciudadanos sobre cuestiones de salud e, incluso, educar a la población mediante el diseño de mensajes específicos. Para ello es útil una característica distintiva de Twitter como es la posibilidad de etiquetar una cadena de caracteres con el símbolo «#». Esta etiqueta de metadatos, conocida como «hashtag», transforma una palabra o frase en una palabra clave, que puede describir un tema o un idea. En consecuencia, es posible conectar a los usuarios, aunque no se sigan, simplemente publicando un tuit con la misma etiqueta rastreable.

En cirugía, ha habido ejemplos muy interesantes como #Ilooklikea-surgeon, dirigido por Healthier Logghe (@LoggheMD) o #plasticsurgery dirigido por Olivier Branford (@olivierbranford) - Ambos demostraron la utilidad de Twitter para lanzar y sostener campañas masivas e iniciativas globales.

Siguiendo el ejemplo establecido por Olivier Branford con #plastic-surgery, a principios de 2016, varios cirujanos colorrectales (por ejemplo @researchactive, @SWexner, @ManishChand, @miguel_pera, @SamAttallahMD, @SChadi_CRS, @ @juliomayol), que están muy activos en Twitter, comenzaron una conversación sobre la creación de una comunidad y acordaron etiquetar sus tuits con #colorectalsurgery cada vez que sus «micro-entradas» incluyeran información relacionada con el tema en cuestión. Cirujanos del Reino Unido, Estados Unidos y España han sido la principal fuerza detrás de la iniciativa y pronto la comunidad creció para involucrar a otros cirujanos de toda Europa y también de países de habla inglesa y española. Las sociedades quirúrgicas (por ejemplo, @ESCP_tweets, @ACPGBI y @fascrs_updates) y revistas quirúrgicas (por ejemplo, @AnnalsofSurgery, @DCRJournal, @ColorectalDis) también co-

menzaron a tuitear el hashtag #colorectalsurgery. Desde el principio, esta iniciativa se recibió con gran entusiasmo. Como ejemplo, Richard Brady comunicó recientemente que #colorectalsurgery superó cien millones de impresiones antes de su primer aniversario. Para ser exactos, 24.474 tuits con el hashtag #colorectalsurgery habían sido vistos 101.503.760 veces, con 2.695 participantes (17).

El impacto de la comunidad internacional #colorectalsurgery se ha incrementado aún más por su uso por los cirujanos que asisten a congresos de cirugía y tuitean en tiempo real, marcando sus tuits con el hashtag #colorectalsurgery. Sin embargo, los congresos se han visto alterados por las redes sociales y cada una de las organizaciones ha reaccionado a su manera. Algunos organizadores están dispuestos a promover la participación en Twitter de los asistentes o, incluso, de sus propias cuentas institucionales. Por ello, los mé con perfiles muy activos en Twitter reciben mucha atención porque aumentan la promoción y el impacto de la conferencia (18).

Un beneficio adicional de esta política es que la conferencia se convierte en parte de un proyecto global, pues se ofrecen contenidos de alta calidad a los cirujanos de los países en vías desarrollo (19). A pesar de todo esto, se han mencionado tres riesgos que impiden a los organizadores congresos científicos adoptar ampliamente el uso de Twitter (20):

1. Representación errónea de datos no revisados por pares: los resultados parciales pueden ponerse a disposición del público antes de ser validados.
2. Derecho de autor / propiedad intelectual (PI): el contenido protegido puede ser compartido erróneamente y las innovaciones pueden entrar en el dominio público antes de que se busque protección IP.
3. Difusión de información sesgada por entidades comerciales de terceros (21).
4. Daño a la imagen profesional (2).

Los diferentes enfoques sobre el uso de Twitter en las reuniones científicas son abordados de manera diferente por cada organizador y oscilan desde el enfoque más restrictivo de la DDW (que promueve conversaciones en Twitter a través de @DDWmeeting, pero prohíbe explícitamente las fotos y videos) al papel proactivo de la Sociedad Europea de Coloproctología (ESCP, # escp2016) o la Asociación de Cirugía Académica (AAS, # ACS2017) para sus reuniones anuales. Por ejemplo, la reunión

de la ESCP de 2016 alcanza 9.243.834 impresiones con 3.541 tuits y 465 participantes (como se muestra en symlur.com con los datos de Twitter del hashtag #escp2016 entre el 20 de septiembre de 2016 a las 12:00 hasta sábado 1 de octubre de 2016 a las 12:00 Hora del Pacífico GMT-0800).

Para los médicos, cada vez es más difícil participar en todas las reuniones y conferencias científicas en las que los expertos comparten valiosos conocimientos. Pero «no estar físicamente allí» no es equivalente a «No estar allí» en la era de los medios sociales. El compromiso con la comunidad médica mundial con el uso de hashtags en las reuniones científicas puede ser valioso para:

1. Intercambio de información; Amplia distribución de tweets con enlaces a papeles y videos valiosos.
2. Formación profesional: facilidad de acceso a las opiniones de los expertos y conocimientos sobre problemas clínicos y técnicos específicos. «Conversaciones» sobre temas y temas específicos (charlas de tweet).
3. Interacciones sociales: interacciones personales remotas con colegas, residentes, estudiantes, etc.
4. Marca personal: cirujanos y científicos pueden comercializar sus carreras.
5. Investigación: explotar Twitter para entender mejor las necesidades y opiniones de los pacientes, como se ha informado para pacientes con cáncer (22).

Finalmente, la publicación científica en redes sociales, y especialmente en Twitter, ha dado lugar a nueva bibliometría para conocer el impacto de las publicaciones en la sociedad. Ya no importa el factor de impacto, lo relevante es que la ciencia tenga repercusión social. De hecho, el Imperial College ha decidido abandonar el factor de impacto como medida de la calidad de las publicaciones. Por ello, han surgido alternativas como Altmetric (23), una herramienta que analiza la actividad de una publicación científica en las redes sociales.

En resumen, la utilización de redes sociales, y especialmente Twitter como medio de comunicación, ha crecido rápidamente en menos de un año. Los médicos individualmente, las organizaciones profesionales y las revistas científicas han participado activamente en este aumento de actividad. La conexión global de personas permite crear estructura, difundir ideas y realizar análisis semántico de las micro-entradas para conocer la

evolución de enfermedades, especialmente epidemias. Además, se pueden crear marcas personales que actúan con vectores de información y ecosistemas de conocimiento alrededor de contenidos etiquetados mediante un hashtag (#). La difusión de conocimiento y la transmisión en vivo de los congresos mediante Twitter está facilitando que el contenido científico alcance un gran impacto global. Sin embargo, queda mucho por hacer para sacar el máximo partido a las redes sociales.

Después de todo lo expuesto, me gustaría resaltar que la actual desconfianza en la tecnología es el resultado del recuerdo de un pasado que nunca existió.

BIBLIOGRAFÍA

1. What is Web 2.0 <http://www.oreilly.com/pub/a/web2/archive/what-is-web-20.html> [revisado 19/02/2017].
2. Ventola CL. Social media and health care professionals: benefits, risks and best practices. *PT* 2014;39:491-499.
3. McDonald JJ, Bisset C, Coleman MG, Speake D, Brady RR. Contemporary use of social media by consultant colorectal surgeons. *Colorectal Dis.* 2015;17:165-71.
4. Surgeons send «tweets» from operating room <http://edition.cnn.com/2009/TECH/02/17/twitter.surgery/> [revisado 19/02/2017].
5. *Diariomedico.com* retransmite por primera vez una cirugía en Twitter <http://www.dmedicina.com/enfermedades/2009/01/28/diariomedicom-retransmite-primera-vez-cirugia-traves-twitter-11190.html> [revisado 19/02/2017]
6. Logghe HJ, Boeck MA, Atallah SB. Decoding Twitter. Understanding the history, instruments, and techniques for success. *Ann Surg* 2016; 264: 904-908.
7. Hall N. The Kardashian: a measure of discrepant social media profile for scientists. *Genome Biology* 2014;15:424.
8. Branford OA, Kamali P, Rohrich RJ, Song DH, Mallucci P, Liu DZ, Lang D, Sun K, Stubican M, Lin SJ. #PlasticSurgery. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:1354-1365.
9. Wexner, S. D., Petrucci, A. M., Brady, R. R., Ennis-O'Connor, M., Fitzgerald, J. E. and Mayol, J. Social media in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2017;19: 105-114.
10. Fowler JH, Christakis NA. Dynamic spread of happiness in a large social network: longitudinal analysis over 20 years in the Framingham Heart Study *BMJ* 2008;337:a2338.
11. Christakis NA, Fowler JH. Social contagion theory: examining dynamic social networks and human behavior. *Stat Med.* 2013;20;32:556-77.
12. Murthy D. Towards a sociological understanding of social media: theorizing Twitter. *Sociology* 2012; 46: 1059-1073.
13. Ferrara E, Yang Z. Measuring Emotional Contagion in Social Media. *PLoS ONE* 2015; 10: e0142390.

14. Twitter analytics <https://analytics.twitter.com/> [revisado 19/02/2017].
15. Symplur <http://www.symplur.com/> [revisado 19/02/2017].
16. Criado MA. Tus tuits predicen el futuro http://www.huffingtonpost.es/2014/04/29/twitter-predice-el-futuro_n_5231224.html [revisado 19/02/2017]
16. Brady R. <https://twitter.com/researchactive/status/831261685331718144> [revisado 19/02/2017].
17. Chapman S, Mayol J, Brady R. Twitter can enhance the medical conference experience. *BMJ* 2016;354:i3973.
18. Leow JJ, Pozo ME, Groen RS, Kushner AL. Social media in low-resource settings: a role for Twitter and Facebook in global surgery? *Surgery*. 2012; Jun;151(6):767-9.
19. Groves T. Tweeting and rule breaking at conferences. *BMJ* 2016;353:i3556
20. Desai T, Dhingra V, Shariff A, *et al.* Quantifying the Twitter Influence of Third Party Commercial Entities versus Healthcare Providers in Thirteen Medical Conferences from 2011-2013. Derrick GE, ed. *PLoS ONE*. 2016;11:e0162376.
21. Crannell WC, Clark E, Jones C, James TA, Moore J. A pattern-matched Twitter analysis of US cancer-patient sentiments. *J Surg Res*. 2016 Dec;206(2):536-542.
22. Altmetric. <https://www.altmetric.com/> [revisado 19/02/2017].

Tabla I. Presencia de Academias en Twitter

Organización	Cuenta	Seguidores (5/02/2017)
New York Academy of Sciences	@NYASciences	3.416
Real Academia Lengua	@RAEinforma	1,01 millones
Real Academia Medicina	@ranm_es	1.560
Real Academia Bellas Artes	@rabasf	4.408

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 7 DE MARZO DE 2017

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

**LA NUEVA EDUCACIÓN Y LA EDUCACIÓN
EN SALUD**

YOUTH HEALTH EDUCATION

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

Académico de Número

**APORTACIÓN DIRECTA/INDIRECTA DE PREMIOS
NOBEL A LA VACUNOLOGÍA MÉDICA**

***CONTRIBUTION DIRECT/INDIRECTLY OF NOBEL
PRIZES TO THE MEDICAL VACCINOLOGY***

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO CALBO TORRECILLAS

Académico Correspondiente

LA NUEVA EDUCACIÓN Y LA EDUCACIÓN EN SALUD

YOUTH HEALTH EDUCATION

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

Académico de Número

Resumen

La Educación es un recurso clave en un mundo en que la fuente de poder y de riqueza al procesar la información para transformarla en un conocimiento aplicado. Las Estrategias para la promoción de la salud, incluye la regulación y Educación escolar con implicación familiar; crear estilos de vida saludables y evitar los Riesgos producen: la Depresión 16% de AVAD, abuso alcohol 11%, migrañas 9%, trastorno bipolar 7%, esquizofrenia 6%, accidentes tráfico 5%, adicción a drogas 5%- FR: el tabaco, alcohol y adicción a sustancias, conductas de riesgo, TCA, sedentarismo, conducta sexual (ITS, embarazos no deseados). El acoso escolar (bullying) con intentos de suicidio, las tasas bajas 8,7/100,000. Promover la Salud con políticas públicas.

Abstract

The education is fundamental to obtain information and gets applied knowledge. Analysis of different strategies for youth health promotion including education, public regulation to protect youth people for Risk, to avoid physical harm, and make healthy lifestyle choice. With youth participation. The main causes of disease burden DALY are: depression 16% DALY, alcohol abuse 11%, migraine 9% bipolar disorders 7% schizophrenia 6%, road traffic accidents 5%, drug addiction 5%. The violence against children bullying increases the intent of suicide among young men, the rates is lowest 8,7/100,000, as possible explanation could be the AIDS epidemic and intravenous drug addiction. The Risk as tobacco, alcohol and substances use, behavior that result injuries, dietary and hygiene practices, sedentary life style, sexual behavior (STD, as HIV,HPV, adolescent's pregnancy) ment, with the objective of implement a «Risk Adapted Therapy», in increasing.

La Educación es el punto clave en un mundo en el que la fuente de poder y de riqueza es la capacidad de procesar información para transformarla en conocimiento aplicado (M. Castell), Gardner propone 7 Intelligencias: la cinético-corporal, la *Linguística*, la *Lógico-matemática*, la *Espacial*, la *Musical*, que constituyen la inteligencia Intrapersonal (propia de las emociones y sentimientos, el autodiálogo interno) y la Interpersonal (capacidad de sentir con los demás, lenguaje y otras habilidades). Con una *Metodología* en un clima de trabajo motivador del aprendizaje, favorable a las responsabilidades y derechos de las personas. Planificación del proceso docente educativo con evaluación, y material didáctico adecuado, uso de la comunicación asertiva verbal y no verbal, comprensión de las situaciones, contribuir a la formación de Valores, desarrollar procesos de reflexión autocrítica y hábitos de Salud. Suponen el Conocimiento (pensamiento crítico y toma de decisiones), las Destrezas, el Placer compartido, Saber hacer las cosas, y las Actitudes y Valores. En cuanto a la *Identidad referente al Cuerpo* (cambios corporales, nuevas funciones e Imagen corporal (con la Autoestima y Autoconcepción). *La Redefinición de la Identidad* con el diseño personal, sexuado y su diversidad, y la *Socialización* de los diversos modos de ser, de género e Igualdad El papel del Maestro se convierte en facilitador, que despierta en los alumnos el gusto por aprender a través de sus diversas inteligencias y desarrollo, competencias básicas. La *planificación* de los procesos educativos supone: *La identificación de los problemas de Salud*, señalar *Objetivos generales y específicos*, *Definir el contenido*, medir las actividades, las *Estrategias* metodológicas, *Recursos* materiales y humanos, y la cultura de la *Evaluación*.

La **Salud integral**, en un contexto ambiental de estabilidad familiar y social. El desarrollo moral y ético debe ser considerado, las normas y valores sociales, con enfoques participativos, preventivo, enfoques de los Riesgos y su protección, Vigilancia epidemiológica del entorno, Intersectorial (Familia, Escuela, Comunidad, Trabajo) y Estrategias de Intervención, aplicados a los conceptos de Salud Integral. *Los programas de mayor coste* son los que consideran un enfoque individual frente factores de riesgo, centrados en conductas problemáticas, de *intervención tardía*, con técnicas de miedo, sin apoyo familiar, enfocadas a comportamientos negativos más que positivos y de corta duración. *Los de más éxito*: son los de *intervención precoz*. Identificar los problemas de Salud, contexto económico-social, apoyo familiar, con capacidad de integrar afecto y competencia social, resistir a la presión de los pares, ir hacia el adoles-

cente (diagnóstico y elaboración de proyectos participativos), y familia como eje central.

La **Educación** es el arma más poderosa para cambiar el mundo (Nelson Mandela), la Educación no cambia el mundo, cambian las personas que cambian el mundo (P. Freire). Las *Teorías de la Educación*: T. *Capital Humano*: Educación-Productividad. *Teoría de las señales*: Cultura del estatus-Productividad: Inteligencia, Determinación, Competencias *Teoría Credencialista*: cultura estatus: Educación-acceso privilegiado. La *calidad del Profesorado* es el elemento diferenciador fundamental, no solo por cierto de la Educación, el mayor diferenciador único para el éxito de las naciones en el siglo XXI (Davis P.). Convertir la Escuela en una Empresa, tiene como efecto formal el rendimiento, esto se convertiría en una trampa moral para los desheredados de la tierra (P. Freire), «*cada vez que enseñas, enseña a dudar de aquello que enseñas*» (J. Ortega). Los ideales no tienen lugar en la Educación porque impiden comprender el presente, podemos prestar atención a lo que es solo cuando dejamos de huir hacia el futuro (Krishmurti). *El Principio de la responsabilidad de H. Jonas* «*obra de tal modo que los efectos de tu acción no sean destructivos para la futura posibilidad de esa vida*». *Educación en el esfuerzo* si no, no hay recompensa. «*No pain, no gain*». El valor del esfuerzo, la disciplina de la voluntad, no aquello que place. *Generación blanda* de niños hiperprotegidos después poco resolutivos, poco tolerantes a la frustración: *¡trabaja duro sé amable* y ser «*la aristocracia de la conducta*» (E.D Ors). *Educación para que sean mejores de lo que eran*, cada niño es distinto, y conocer mejor la vida (*via. veritas, vita*).

Crear **empatía** y solidaridad, que aprendan a *gestionar sus emociones*, saber escuchar es la llave de acceso a los demás, «*vemos mejor con los ojos de los demás*» Ofrecer herramientas y capacidad para que los niños de adultos sean felices en el futuro. Las personas con *empatía y altruismo* presentan una conectividad positiva entre el *cortex prefrontal* y el *estriado ventral* (Corteza *cingulada* anterior AAC), se libera dopamina, serotonina, GABA que producen satisfacción personal, en los egoístas la conexión es negativa. Con empatía se activan las recompensas positivas cerebrales sobre los sentimientos de sus interlocutores, se confía en descifrarlos. y comprender mejor las emociones de los demás. Así como la *espiritualidad*, que da sentido a la vida, regula las emociones, y disminuye la mortalidad por E. cardiovasculares. La *educación es impartir actitudes* y desenvolverse en la vida. Se precisa la *implicación familiar* en la educación, mejorar relación paterno-filial evita trastornos en la con-

ducta del niño, dificultada en familias monoparentales y separados. Asumir educación personalizada, desarrollar mas la creatividad y toma de decisiones, competencia frente a contenidos, según la Cumbre Mundial para Innovación Educativa (WISE2015). *Fomentar la lectura en la infancia*, adquieren vocabulario y lenguaje, mejoran rendimientos, estimulan conexiones cerebrales, retina y corteza occipital, aumenta la cognición, retrasan pérdidas de memoria y factor de protección. La *curiosidad* por la información, activa circuitos de recompensa. El 40% de *abandono escolar* por dificultad en lectura y escritura y el 80% por *Dislexia*. (Afecta al 10%). Un 32,6% por problemas de visión. El 20% abandona precoz el Instituto. TEA (Trastornos Espectro Autista) 1% nacimientos mas frecuente en Varones con metabolitos de Carbono mediado por folatos (FOCM).

La **escolarización** de 1960 (5 años) a 2011 (unos 10) se duplica. Desde la Ley Gral. de Educación 1970 Legefre (Villar Palasí, D. Hochleitner), Logse 1990, Loce 2002 (no implantada), LOE 2006, Lomce (2012), La ley Esteruelas 1974 implanta la Selectividad, 36 años después la PAU, ahora EBAU (Evaluación Bachiller Acceso Universidad). Hay menos exigencia para aprobar, la Selectividad pasa el 86%, con dificultad en Matemáticas y Física, llegan a la Universidad con menos base en éstas y menor capacidad de expresión. El plan Bolonia valora mas la evaluación continua que los exámenes. Las *Recomendaciones para recuperar* en vacaciones consiste :1 evaluar el problema, 2 planificar rutinas, 3 apoyo refuerzo positivo de los padres, 4. Invertir el tiempo justo.

El Informe PISA 2016 (OCDE estudiantes de 15 años en 72 países), los españoles mejoran sobre la media en Comprensión lectora y en Ciencias, mas bajo en Matemáticas, por CCAA mejor Catal., Madrid, C-Leon, menor Andal., Extr., Murc. 1,5 años.

Los **gastos del Estado de Bienestar** se mantienen por una deuda pública que Bokhale de IEA estima en el 13,5% del PIB europeo. En el Proyecto del Milenio de NU. bajó la Mortalidad materna e infantil 50%, pero no la inequidad en Salud. Los pobres que viven con <2,5\$/día disminuyeron en 2,4M de personas del 47 al 14% de 1990 a 2015.

Por la **crisis económica** en la UE hay 25,5M de niños en riesgo de exclusión y en España 1 de 4 jóvenes (16 a 29 años) un 38,6% en el umbral de pobreza 2 de 10 se emanciparon. El 22% de las familias en *riesgo de pobreza*, el 7,4% son reconstituidas. Las clases medias bajan del 59% (2004) al 52% (2013). Las 3 mayores fortunas tienen el 30% de las mas pobres. La Deuda pública el 100,5% del PIB (1,1 Billones€) cifra record desde 1909. La economía creció 3,2% (2016) y el balance cuenta corrien-

te España-Extranjero con superávit de 15,610M€. Autónomos crearon 70,000 empleos (2016).

El **gasto social** es del 25% del PIB 280,000M€. La Renta mínima de inserción sin recursos 420€. Se crearon >1M empleos (2014 y 2015). El Paro de 6,2M 27% (2013) baja a 3,7M el 18,5%, afiliados SS 17,748,000. El SNS requiere eficiencia, gasto del 40%, mejor gestión, transparencia, y Pacto de Estado. La SS en 2016 déficit 19,000M€ 1,7% del PIB.

Religión y Enseñanza El art. 27,2 de la Constitución establece: «La Educación tendrá por objeto el pleno desarrollo de la personalidad humana en el respeto de los principios democráticos de convivencia y al desarrollo de las libertades individuales» el 27,3 los poderes públicos garantizan el derecho que asiste a los padres para que sus hijos reciban la formación religiosa y moral de acuerdo con sus propias convicciones». Religión Justicia, Caridad. *La paz obra de la Justicia* coronada por la Caridad. El 65% de los alumnos de Secundaria la eligieron, previene contra la Intolerancia, en el sentir europeo y con los tratados internacionales. Los Profesores el 70% mujeres, 87% laicos, en C. concertados, la eligieron el 25,4%, 2M de alumnos, cuestan el 40% menos que los públicos y ahorran al Estado 2,690M€, el 60% son católicos con 2,600 Centros y 1,5M de alumnos. La Enseñanza en un debate ideológico con 7 Reformas desde 1970.

Secularismo y Jóvenes El 48,8% (18 a 34 años) afirman ser creyentes, el 49,8% no o ateos, 14,2% de toda la población ir a Misa domingos y festivos. El papa Francisco es el líder de opinión más escuchado, 30.500 jóvenes españoles fueron a la Jornada Mundial de la Juventud 2016 y 150 los nuevos sacerdotes ordenados (2015). Se plantea expresar la legitimidad de los valores cristianos para mantener la justicia cívica y la solidaridad cristiana, cuando la actividad económica olvida su dimensión social, la Administración sin disposición servicial, a lo que Husserl, Pastocka y Havel llamaban al pensar Europa. *el mundo de la vida y la actualización intergeneracional el mundo de la concordia*. Hay 3 fuerzas en la *dialéctica de la vida*, una *descendente* el cuerpo que nos une a la tierra «microcosmos», el mundo propio (Heidegger) *Eigenwelt*, otra *horizontal* compartida al prójimo *Mitwelt*, *Umwelt* circunstancial, y otra *ascendente* en que el espíritu trasciende hacia la vida perdurable.

El **Maestro** ha de invitar al compromiso social de los alumnos, ser respetuosos con el medio ambiente («*Laudatio si*»), conocerse «*gnoscere ipsum*», *gestionar sus emociones* y así extender la actitud de comprender a los demás. Educar para ser hombres libres. Y depende de los resultados

que obtengan los alumnos. Un Maestro debe ser *lider* que influye, dialoga, ejemplo con responsabilidad y autoridad, estimular la creatividad y la curiosidad, de conocer y utilizar nuevas tecnologías que requiere la nueva producción: alumnos 15 años /ordenador 2,2 (OCDE 4,79). *Ratio alumno-profesor* 12,1 UE 11,9. Hay 1.262.000 profesores (2016) 93.000 mas que en la crisis (2008).

Las mejores **Universidades** forman en cultura creatividad .y solidaridad, fomentan emprender e innovar, contribuyen a los servicios culturales, educativos y sanitarios. Sobre las *Carreras elegidas* por los jóvenes las de mayor empleo son Ingenierías, Admon. de Empresas, Ciencias de la Salud, Informática. Estadística, Matemáticas. Veterinaria, Educación Comercial Con 50% o menos Arquitectura, Construcción, Humanidades, Filologías, Arte. En 2014 el 19% en paro de universitarios y el 11% de Formación profesional FP, sube a 137.300 alumnos, la FP dual (parte educativa/parte Empresas) la cursan 20.000 alumnos. *Estudiantes de Medicina* con 33 Facultades públicas (360 créditos en 6 años, alta nota de admisión 12,35/14), deben ser 1/1.000 h, en España 1,5 (7.000/año).

Pubertad. Con la Pubertad comienzan los cambios físicos, mentales y sociales. Los jóvenes saben y quieren saber mas sobre los cambios físicos, con los padres el 31%, pero quieren saber mas el 53%, las chicas con los padres el 40% quieren saber mas el 70%, también les interesa saber sobre preservativos y anticonceptivos 36 y 61% respectivamente, sobre ITS el 50 y el 78% sobre el embarazo 50 y 71%.

Sexualidad: Las *Relaciones sexuales* media a los 17 años, a los 16 los chicos 23% y chicas 20%. Mas importante que los padres es la opinión de amigos, sobre Drogas 53% 80%. Fumar y alcohol 48 y 77%, volver a casa 21 y 76%. Religión 27 y 66%, elegir amigos 42 y 62%, amor y sexualidad 41 y 58%. Tiempo libre 32 y 58%. Vestir 32 y 47%. Sexo: *Factores desencadenantes* son estructura familiar débil, absentismo escolar, disponibilidad de dinero, consumo de alcohol y drogas, descontrol en llegar a casa, el sexo como diversión. *Factores protectores* lazos fuertes familiares, buena educación, creencias y prácticas religiosas, control parental, amigos «*mejor esperar*» y ocio sano. *Amoris Laetitia:* «*Interesa generar en el hijo, con amor, procesos de maduración de su voluntad, de su capacitación de crecimiento integral, cultivo de autentica autonomía*».

Aborto no es un derecho «*el derecho a la vida del niño inocente que crece en el seno materno, no se puede plantear como un derecho sobre el propio cuerpo la posibilidad de tomar decisiones respecto a esa vida*», «*No se entiende la dimensión erótica del amor como un mal permitido o como*

tolerar por el bien de la familia, sino como don de Dios que embellece el encuentro de los esposos» (Amoris laetitia). La Tasa por 1.000 mujeres es de 10,40 (2015) en Centros públicos el 88,2%, petición de la mujer 89,46%, baja con respecto al 2007 de 11,49. En 30 años hubo 2,1M de abortos, quirúrgico mas el de tipo químico, en varias CCAA no declarado por lo que podría ser 100,000, que al año, viene a ser un negocio de 60M€/año.

Educación sexual ante el inicio de las relaciones Sexuales, el embarazo de adolescentes, ITS La OMS define la *salud sexual como la integración de los elementos somáticos, emocionales, intelectuales y sociales del ser sexual, por medios que sean positivamente enriquecedores y que potencien la personalidad, la comunicación y el amor*». El enfoque de la Educación Sexual a lo largo de las Etapas de la Vida supone ir del erotismo al afecto, la comunicación. Reproducción, de los aspectos biológicos, psicológicos social y cultural. En los adolescentes y jóvenes la opinión de los amigos y jóvenes prevalece sobre los padres, en drogas, fumar, consumo de alcohol, hora e regresar a casa. Religión, elección de amigos, sexualidad, tiempo libre, modo de vestir. Saben y quieren saber sobre el Embarazo ITS, sobre los cambios físicos de chicos y chicas, Les interesan mas los aspectos afectivos que los biológicos, **la familia es el clima mas adecuado para la educación** afectiva y sexual, los padres necesitan una mejor capacitación para orientar, se requiere involucrar a los jóvenes, darles información integral y precisa, y que ellos elijan las opciones mejores. A los 15 años el hablar con la madre es fácil para el 81% las chicas y el 79% chicos y con el Padre el 52% y el 68% . Hay **abuelos que dedican >6h al cuidado de los nietos** como cuidador o canguro, importa que padres y abuelos vayan en la misma dirección.

La Salud como derecho Amartya Sen en: *Desarrollo y Libertad* señala que hay dos actitudes en el Desarrollo el Conflictivo y el pacifico, el primero es a base de dominación y violencia« *sangre, sudor y lagrimas*» (*Blast*), el pacifico apuesta por el impulso a la Educación y la Salud típico de las democracias consolidadas. Los valores sociales que preconizaron Adenauer, de Gasperi, Monnet y Schuman , que se recogían en la *Quadragesimo anno* Pío XI 1931, intentaron una nueva comunidad de naciones basada en la reconciliación. El *concepto de Salud como derecho*, dentro de los *Derechos Humanos*, en el entorno económico social y con la participación de los interesados como protagonista, Según Goldberg el 80% de *los Problemas de Salud* se resuelven en AP, el 20% requieren 9 días de Hospitalización y el 0,5% prolongada centrado en el paciente. Garantizar la sostenibilidad, equidad, recuperar los fondos de cohesión. La

carta de Otawa 1986 establece: construir políticas sanitarias, ambientes saludables, acción comunitaria, reorientar los Servicios de Salud. Con Reformas estructurales, la Resistencia a los Antibióticos. El consumo de Antibióticos el último año es en España el 53%, en Europa el 43%. Hay 1,500 muertes año en nuestro país por Resistencias antimicrobianas, 25,000 en UE. El peptidoglicano de la pared bacteriana está implicado en los problemas de virulencia y Resistencias, diana son los sitios aloestericos en el MRSA para los betalactamicos y quinazonilonas en sinergias de antibióticos. Las G- como *Ps aeruginosa* con el regulador AmpR que dispara las betalactamasas, y utilizar los *enzibióticos*, endolisinas del fago Cp-1 en *P. aeruginosa* en fibrosis quística y *Cl. difficile*. La Universalización sanitaria, Crisis de refugiados y Emergencias sanitarias (69 Asamblea OMS 2016). *La ley Gral. de Sanidad de 1986* fue un gran logro, supuso la descentralización, con un modelo asistencial solidario, con universalidad y equidad, la AP como entrada al Sma. La Ley de Autonomía del Paciente 2012, la cronicidad, coordinación interterritorial. Estamos en la **transición epidemiológica** (de alta Mortalidad infantil y por infecciosas a enf. crónicas). La Vigilancia de la Salud pública en el SNS es buena en *E.transmisibles, asistencia, crónicas, cáncer, tabaco, alcohol*, menos en resistencias antimicrobianas, riesgos laborales y sociales, obesidad, alimentación. Ejercicio físico. (SEEP). Se incrementan las E. crónicas. Los casos de **Cáncer** aumentan por envejecimiento y hábitos no saludables, 1/ 2V50,9% y 1/3 mujer 33% tendrán cáncer. Los 4 jinetes de la Apocalipsis: Tabaco, Alcohol, Sedentarismo, Obesidad (23,8% de Cáncer mama postmenopausicas). En 2015 se diagnosticaron 247.771. La Mortalidad mas frecuente de ambos sexos fue colorectal 41.441, próstata 33.370, pulmón 28.347, mama 27.747, vejiga 21.093, **1/3 son evitables** por Tabaco 33%, infecciones 18%, alcohol 12%. Por la Ley anti-tabaco de 2009 dejaron de fumar 1,2M de personas y las ventas bajan el 50%. Se necesitan mas camas de larga y mediana estancia, en España 0,33/1000h en países mas desarrollados es de 2/1000h, unas 20,000 camas tipología EPOC, ictus, demencias, paliativos, fracturas de cadera. La edad media de los hospitalizados se incrementó 5 años en una década, se necesitan mas Geriátras que los que se forman. La inversión pública en Salud (2014) en Hospitales 61,4%, AP 14,5%, Farmacia 16,8%, resto 7,2%. Hospital a Domicilio (HAD) 3^{er} nivel ahorra hospitalización, innecesaria del 20 al 30%), 3 camas/1000h (UE 5,2), PIB dedicado a Salud 9% (UE 9,9). Gasto en Salud Pública 64,833M (2015) subirá a 115,00M (2025). El gasto per capita € año sube 5,4% per capita 1.352€ (>Navarra, P. Vasco 1,626,

<Andal., 109). Consultas /año paciente 7,6% (UE 7). Hay 1M en el Sector sanitario (2016) 152.000 más que 2008, Médicos /1000h 3,8, (UE 28 3,5), Enfermeros 5,2 (UE 6,4). Hay desfase de la SS 735M€ mes, ingresos y gastos 6,462M€ año 2017-18:20.000M€. El desequilibrio de la SS es del 1,5% del PIB unos 15.000M€ año hasta 2022.

La *población española* de 46,4M, el 12,5% inmigrantes 4,4M Rumanos 708.000, de Marruecos 688mil, RU. 301mil, Italia 182mil. Ecuador 174mil, China 167mil, Colombia 145mil, Alemania 144mil, Bulgaria 134mil. 8 de cada. 10 hijos de emigrantes residentes se sienten españoles >24,000 extranjeros se marcharon. Estamos en la **2ª transición demográfica, envejecida**. La Esperanza de vida es 82,7 años 80V 86M, sin conciencia del **Suicidio demográfico** más muertes (422,276 en 2015 +6,7% Tasa 9,1%) que Nacimientos (419,109 -2% Tasa 9%) crec. Vegetativo negativo. Edad media Matrimonio 36,9V y 34M. **Baja natalidad** (1,33 hijos/mujer española 1,28, extr. 1,65 (el relevo generacional es 2,16). Los >50 años doblan a <de 18 años, 8,4 M >65 años. El 50% de municipios tienen <500 vecinos, en 2016 el país perdió 67,374 habita y las capitales ganaron 14,000FEMP. desde la crisis económica 2,5M de nacidos en España se fueron 65% a América 35% a Europa. Hay 9,5M de pensionistas 20% jubilados de 65 años (2016). El 45% de altas médicas en >65 años, suponen a la SS 8,500 M€/ mes, se requiere curar y cuidar con un refuerzo ético. Las pensiones con el sistema de reparto es de 140,000M€, en 2030 habrá 11,3M el 24,9% edad 69 años. La cohorte del *baby boom* pensionistas 15M (2042). Un *saludable envejecimiento*, estilos de vida saludables, ejercicio físico y mental, adecuada alimentación, dianas: anhídrido carbónico en mitocondrias. La *microbiota* influyen en la longevidad. Enterotipos: 1 *Bacteroides* en EEUU, 2 *Prevotella* en dieta mediterránea rica en frutas y verduras, 3. *Ruminococcus*. Alteración de la Microbiota puede incrementar 150cal/día y ocasionar Obesidad y Diabetes, recupera con probióticos. El estrés por exceso de (cortisol, adrenalina) ocasionar patógenos Estaf. aureus, afecta la *microbiota*.

La **Educación para la Salud** es una *comunicación* interpersonal para informar, responsabilizar y motivar a los individuos e instituciones sobre los problemas de Salud que afectan a los individuos y grupos sociales y tienen efectos directos e indirectos sobre conductas con estilos de vida favorables para la salud física y mental individual y colectiva. *Es ayudar a ayudarse*. La *comunicación* es un proceso de ideas, hechos, emociones con intercambio de información efectiva entre los miembros y unidades organizativas en los sistemas sociales. Hay que *Informar, Sen-*

*sibilizar, Concienciar, Motivar, Escuchar, Persuadir, Convencer, Movilizar grupos. en definitiva Educar. Considerar pues el Educador, Mensaje y Receptor con su peculiaridad. El Mensaje. Ha de ser sencillo, fácil de entender, específico, positivo, atractivo, orientado a la acción. Componentes paralingüísticos son: la claridad, la velocidad y el tiempo. Motivar y ayudar a crear hábitos y estilos de vida saludables. La Planificación educativa: 1. Identificar las necesidades de salud. 2. Con elaboración de objetivos globales y específicos. 3. Definición de actividades. 4. Estrategias de métodos. 5. Recursos humanos y materiales. 6. Evaluación. En una Sociedad en que los criterios y valores no son sólidos, sino cambiantes y fluyen en una Modernidad líquida (Zygmund Bauman) frente al Estado y familia sólidos y empleo estable. Se unen la bioética y biopolítica (de M. Foucault), para quien lo antropológico silencia el concepto de persona «en el vacío del hombre desaparecido». La Educación y promoción de la Salud requiere un soporte político y social, impartir a los niños y jóvenes, contando con ellos para ser sus protagonistas. y evitar Riesgos. La digitalización de la Sanidad y el paciente sea protagonista de su autocuidado. **Valores y Antivalores de los Jóvenes hoy:** Sinceridad y cierta autenticidad, Ansia de Justicia: valoración de la mujer, Interés ecológico. Capacidad de diálogo y abrirse a nuevas tecnologías. **7 Requisitos éticos: Valores,** Validez, Selección equitativa *Diseño* Riesgo-beneficio, Evaluación independiente, Consentimiento informado, *Monitorización* Respeto por los participantes. **Deficiencias:** dificultad de encontrar sentido a la vida. Cierta insatisfacción personal y en algunos falta autoestima (para hacer silencio y entrar en sí, con Dispersión y fragmentación Desconfianza a tradiciones e Instituciones. Más de 40,000 chicas de 14 a 16 años sufrieron maltrato por sus novios. 4.659 adolescentes procesados por agredir a sus padres (2013).*

Jóvenes y Paro de los parados en España el 41,9% son <25 años, descienden en 112.000 EPA (2016), el 22,2% ni estudian ni trabajan, el abandono escolar bajó del 20% al 19,7% (2016) el 60 % de los que trabajan cobran <1,000€, el 80% no consigue emanciparse, tiene que destinar el 60% al pago de la vivienda, el 38,2% de 16 a 29 años. esta bajo el umbral de la pobreza. «La **Salud mental** se relaciona con las etapas del desarrollo» *Los retos* (de 7 a 17 años): *Agresividad, bullying, sexualidad, tecnologías y alcohol. El acoso, la depresión, la exposición a vicisitudes, Violación, los primeros episodios se inician antes de los 21 años, en relación con el consumo de alcohol (el botellón se incrementa 53%), tabaco, drogas, ansiedad, manías, fobias. Abuso de alcohol «binge drinking» los*

FINDE 28,4%, en ESTUDES de enseñanza 2ª (2014-15) el 75% chicas y 75% chicos consumieron alcohol último año y 2/10 de 14 a 18 años se intoxicaron último mes, 480,000 menores y 5/10 fueron de botellón, padres desconocen 6/10. Fumadores habituales 31% en <15ª 10 (UE 14), Consumo Cannabis 15 a 34 años 17% (UE 28 13,3), de Cocaína el 3,3 (UE 1,9). El 2º país en el consumo Cocaína y 4º en Cannabis. El 2016 se incautaron 372,900Kg de droga. El consumo de psicoactivos es de 6,000M€ el 25% de la UE, y de alcohol 5,130M€. Edad del inicio: Tabaco 13,6 años, Cannabis 14,9, Anfetaminas 15,5, Alucinógenos 15,4 Cocaína 15,6 años. El Tabaco con 3M muertes de adultos, el 6% de los gastos sanitarios, el 2% del PIB mundial 3,6% en Europa. Preocupa a la OMS el incremento del consumo de heroína, marihuana, Cocaína, Tucle (cocaína rosa) con distorsión sensitiva y motora, meta-anfetaminas, Inhalantes, *Kokodril* desomorfinina «*heroína caníbal*» con repercusiones de piel, óseas y muertes. La escopolamina (solanáceas) anula la voluntad, el *polvo de ángel* (fenaclidina) alucinógena, también *ketamina*, *los popper*, la *ayahuaca* bebida con vómitos y vértigos. Hay 1M de jóvenes adictos a Internet.

La **Salud Mental** depende de las condiciones socioculturales, de los profesionales sanitarios, la mayoría de los problemas no requieren medicalización y de las dotaciones de la Comunidad que implican las Estrategias. El *cerebro masculino* y *femenino* difiere, la mujer es mas intuitiva con mayores conexiones entre ambos hemisferios, mas dotada para empatía. El Varón está mas dotado para tomar decisiones por conexiones con las zonas motoras, y mas desarrolladas las zonas de la actividad sexual y la agresividad. El TEA (Trastorno de Espectro autista) es 4 veces mas frecuente en Varones. Los que han sufrido *violencia* de niños o adolescentes en el 31,5% con conductas violentas de adultos. Hacerles participar es reconocer su capacidad de juzgar y decidir. Trabajar por la inclusión. *Profesionales de Salud: Médicos 77,600, Enfermeros 135,960* (5,200 emigraron). *MIR 25,455(2014)*, con *Salud* (2006-16) con el Gral. Health Quest GHQ-12 Golberg, la Fund. Galatea tratamiento por trastornos de adaptación 27% depresión 22%, alcohol 15,5%, ansiedad 9,5, drogas 7,5, Trastorno bipolar 4%, psicosis 2,5%, *Factores*: las presión asistencial, medio social, dificultad al stress, demandas. Requieren un apoyo social.

BULLYING *Chicos que acosan*: es difícil trazar su perfil, destacan la falta de tolerancia, empatía, capacidad de autocrítica, frustración, ausencia de culpabilidad. Acosar es sentirse poderoso y les da reconocimiento ante sus iguales como dominadores y no culpables si se les acusa. Se han incrementado en un 75% con 193.000 víctimas y 103.000 agresores.

res. *Los Padres de los niños acosados* deben observar las actitudes de su hijo, no siempre estos son propicios a manifestar lo que les pasa, pero puede observar desgarros de ropa, temor a ir a la escuela, pesadillas, disminución del apetito, ansiedad, llanto. Síndrome del domingo por la tarde, no quieren ir al Colegio. Hay que tranquilizarle y que conozca la disposición a ayudarlo. Enseñarle a hacer frente al acoso y crear estrategias para manejar la situación. Ayudar a través de Maestros, y tutores para su información y con amigos que le auxiliien en caso de ser víctimas, que asuman protagonismo y adquieran compromiso. Los espectadores no desentenderse, No hay acoso si no hay espectadores. En el *acoso cibernético* no responder a mensajes intimidadores, activar los filtros en la computadora, sobre todo hacerse amigo de sus hijos , resolver juntos sus problemas. Delitos de odio 225, Madrid 28 (2015) por Discapacidad. *Los padres de los niños acosadores* conviene educar en la tolerancia, que examine sus propias actitudes pues los niños imitan el comportamiento de los padres, si es agresivo. Detectar problemas de autoestima, acosan a otros para sentirse bien consigo. Los acosadores también necesitan ayuda, hay que fomentar arrepentirse del mal hecho, se consigue mas al valorar lo bueno que castigarlo malo y con *justicia restaurativa*. Teléfono de emergencia 900 018 018.

Educación en Salud Requisitos: 1. Acceso universal a una cobertura integral AP-Hospitalaria. 2. Calidad y continuidad. 3. Participación Adolescentes y Jóvenes. 4. Énfasis en la Promoción y Prevención. 5. Equipo multidisciplinario. 6. Cordialidad, privacidad, confidencialidad, Identidad, Coordinación Intersectorial y centrada en la Comunidad. *Dieta mediterránea* (Estudio PREDIMED y EPIC) baja el Riesgo de ECV 16%, Síndrome metabólico 24%, Mortalidad global 13%, Mortalidad por Cáncer 12%. *Educación a chicos de 13-14 años en hábitos de Alimentación y Ejercicio físico* (ALICIA Alimentación y Ciencia). Un 15,5% de niños el desayuno es incorrecto. *Comedores Escolares* 225,000 firmas no se tire comida, por evitar intoxicaciones (Ley 17/2011). 1/3 de comida se tira, cuando hay en el mundo 800M que pasan hambre (1 de 9). La **Vinculación afectiva** Modelos Internos: autoestima, confianza, conexión con identidad sexual y de genero. Seguridad básica, regulación emocional). Nuevas figuras de transición, amistades respecto al afecto, amor, erotismo. Hay épocas de la vida que suponen un mayor riesgo como la pubertad y adolescencia precoz con su impulsividad, búsqueda de recompensas y sensaciones nuevas, luego a medida que se va imponiendo la capacidad de autorregulación, valoración de Riesgos, Empatía del circuito cognitivo cerebral

sobre el socio-emocional (límbico, amígdala, hipotálamo). Se establece la *Ética de las Relaciones* del Consentimiento, del placer compartido, de la salud sexual, de la igualdad, de la Utopía y Riesgos de Violencia ...

Educación e Inteligencia Emocional. (IE) como capacidad de sentir, entender controlar y modificar, de los estados propios y ajenos. Es una terminología de Peter Salovey y John Mayer de la Univ. Yale. Tiene un precursor en Thorndike (1920) con la Inteligencia Social y con Howard Gardner con las Inteligencias múltiples, y surge como campo de estudio en los 90. Linehan plantea la Mente racional, emocional y sabia, las habilidades *de Conciencia QUE* (Observar, describir y Participar, y de *Conciencia COMO* (adoptar posturas, centrarse y ser efectivo). Se requiere: Conocer las propias emociones, su autocontrol, permiso a la vivencia emocional, reconocer las emociones de los demás, lo que enriquece las relaciones Interpersonales, las habilidades de la IE son *la Autoconciencia, la Autoregulación, la Motivación, la Empatía, y Habilidades Sociales*. La Incompetencia y Competencia puede ser consciente o inconsciente. La *Competencia Interpersonal* implica Habilidades Sociales en la *Comunicación, Influencia, manejo de Conflictos catalizar el Cambio, liderazgo, Vinculos, trabajo en equipo, Cooperación*. Las personas con alto grado de IE controlan sus emociones, manejan bien sus impulsos y piensan con claridad incluso cuando están sometidas a presiones. La Competencia Interpersonal suponen Empatía, y la Intrapersonal: Motivación en escalones» *No nos atrevemos a muchas cosas porque sean difíciles, pero son difíciles porque no nos atrevemos*». La *Asertividad* es un estilo de comunicación, agresivo, pasivo o asertivo. Los estímulos que llegan al tálamo por la vía corta pasan a la amígdala como respuesta inconsciente, y por la vía larga llegan a la corteza prefrontal, reflexiva y consciente.

OMS Un programa de Salud escolar puede ser la inversión más rentable de una nación para mejorar simultáneamente la Educación y la Salud de un país (H. Brundtland, Dra. Gral. OMS 2,000), es importante reducir las categorías de Riesgo que comienzan en la Juventud: F. R.: *uso del tabaco, consumo de bebidas alcohólicas y otras drogas*, conductas que producen accidentes y violencia, dieta inadecuada y sedentarismo, sexualidad(embarazo precoz y ETS. El 15,5% de jóvenes de 14 a 17 años descansa mal por *abuso de internet, videojuegos y móvil*, el 20% tienen dificultad de desconectarse. «Vamping entran en su habitación a oscuras con móvil a toda marcha, descansan y comen mal, requieren Plan familiar para uso de tecnologías. Se realizan programas y talleres para que aprenden destrezas y los riesgos de estas tecnologías. Las redes sociales

afectan al sistema de recompensas y a neurotransmisores, así el aumento de *oxitocina* incrementa las compras, inversiones e influencia familiar; *adrenalina* la agresividad, la *dopamina* cuando se recibe un «like», la *serotonina* con la introversión. El 12% de niños de 5 a 14 años no realizan ejercicio físico, y continua entre los jóvenes de 15 a 24 años en un 45%, con el ejercicio físico se reduce el riesgos (Obesidad 15%, Sobrepeso 25%) mejora el rendimiento escolar, estado anímico y salud cardiovascular y ósea. El exceso de peso es una epidemia mundial en la que mueren al año 2,8M según la OMS. *Educación alimentaria* dieta mediterránea Piramide: 2º escalón frutas y verduras, 4º fuentes proteicas, «más mercado menos supermercado» (de alimentos elaboración industrial), comer en familia al menos una vez al día, sin dispositivos que impiden conversar, y realizar ejercicio físico.

Carga de Enfermedad en jóvenes y Adolescentes se perdieron en España 786,479 AVAD, en varones las No transmisibles causaron 661,282. Depresión 16% de AVAD, abuso alcohol 11% (consumo 10l/año), migrañas 9%, trastorno bipolar 7%, esquizofrenia 6% accidentes tráfico 5%, adicción a drogas 5%. La Agencia Europea del Medicamento aprueba Gardasil 9 frente VPH en niños y niñas de 9 a 14 años en 2 dosis previene el Cáncer de cérvix, vagina, ano, verrugas. Próximo a la Polio erradicada (con vacunación tipos 1 y 3) en zonas endémicas, surge un brote de *Enterovirus D68* en California, China. En Cataluña hay casos de transmisión respiratoria y oral-fecal, cuadros respiratorios, encefalitis y parálisis, parálisis flácida (<15a), que exigen prevención. En los jóvenes de 15 a 24 años la primera causa eran los Accidentes de tráfico, es ya el **Suicidio** de 15 y 29 años, de 11/100,000h, en la U.E de 14 la OMS 1 de 6 jóvenes con estas tendencias con embriaguez crónica. En nuestro país crecieron los suicidios a un 11,3% y entre los 15 a 25 años subieron el 25% (INE) en 2,008 fueron 3,457 las CCAA con mas Galicia, Asturias, Andalucía. **Suicidio** en España 3,539 (2012) con tasas bajas 8,7/100,000 el 77% en varones, sobrepasa a los Accidentes de Tráfico unos 1,300. El suicidio en jóvenes en relación con VIH-SIDA, consumo de Drogas (ADVP) y alcohol, proteger vínculos sociales y religiosos.

TCA Trastornos del Comportamiento Alimentario: Comprende la Anorexia nerviosa AN y la bulimia BN, 9 de 10 son mujeres la mayoría en el rango de 12 a 21 años, se considera como una epidemia dado el numero de afectados, es importante detectarlas a tiempo para que los casos no se agraven, suelen expresar discursos defensivos sobre su conducta por sentimientos de vergüenza y culpa que conllevan. Los indicadores de

la BN son cambios en el peso, intentos de hacer dieta, saltarse comidas, cambios en el estado de ánimo y mal humor, angustia y tristeza, indicios de vómitos, utilizar laxantes, ejercicios compulsivos, cambios en los hábitos de intercambio social. Sobrepeso 26% (de 6-9 años), 32,3% (8 a 17), Obesidad 13,5% (2010). El Sobrepeso de adolescentes Varones eleva el Riesgo de Hepatopatía grave en el adulto. En la AN nerviosismo y dificultad de concentración, molestias digestivas, reducción de la ingesta, pérdida de peso, preocupación excesiva por la imagen corporal, rechazo a ciertos alimentos y preferencia por otros. Hay 2 tipos de grasa la blanca 25% que favorece la obesidad, y la marrón o parda quema calorías e inversa a la obesidad. El Bex (Bexaroleno) favorece la grasa marrón. El 70% de los niños consumen menos de la mitad de vit D necesaria. La OMS indica consumo de sal 5g/día, azúcar 10% para 2,000 cal. Evitar bebidas azucaradas. La *Nutrición necesaria* para la inmunidad las 4I, la inmadurez de Malnutrición, causa el 50% de muertes, desarrollo del Sma inmune 2I, inmunomodulación del tejido adiposo 3I. Ejercicio intenso (>II 6) 4I.

Niños esclavos. Hay 8 formas de *esclavitud infantil*: matrimonio infantil forzoso 100 M en los próximos 10 años, explotación sexual 1,8 M de menores, trabajo forzoso en minas 200,000 menores, menores soldados 300,000 menores de 16 años, trabajo infantil forzoso por endeudamiento, trabajo agrícola o en Industrias 132M. Trata infantil por 24,000M\$, trabajo domestico sometidos a Violencia, hay 215M de niños esclavos y 115M en peligro, se ha designado el 16 de abril el día Mundial contra la Esclavitud Infantil, tarea ingente a realizar. UNICEF alerta que 70M de niños <5 años están en peligro de morir por diarrea y neumonía.

Índice de Miseria (Bloomberg) por la Depresión económica, paro inflación/2016: 1º Venezuela con 159 puntos, 4º Grecia 27p, 6º España 26, 9 Brasil 16, 14 Rusia 14,5, 16 Portugal 12,5, 20º Euroarea 11,2, 21 Francia 11,46 México 7,4, 51 EEUU 6,4, 54 RU 6, 57 China 6,8, 60 Japón 4. Hay 65 M de desplazados, la mitad niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso Fernandez F Las nuevas adiciones EdTEA Madrid 2003.
Amartya Sen Desarrollo y Libertad 2000 Ed. Planeta.
Avellanosa I. Ser adolescente no es fácil. Guía para familias y educadores. La Esfera de los libros. 2006.
Bauman Zygmunt Modernidad líquida Fondo Cultura Económica Mexico 2002 .

- Bona Cesar La nueva Educación 8. Ed. 2015 Plaza Janes.
- Catala-Lopez F. *et al.* Carga de enfermedad en adolescentes y Jóvenes en España Rev Psiq y salud mental 2013 vol. 6-2, 60-85.
- Cortina Adela. Ética en la razón cordial. Educación para la Ciudadanía Ed. Nobel 2007.
- Dolto F. La causa de los adolescentes. Seix Barral 1990.
- Elzo J. La voz de los adolescentes. PPC 2008.
- Gonzalez JJ. Requena M Ed- 3 Décadas de Cambio social en España. Alianza Editorial 2005.
- Gutierrez Fisac JC. Rodriguez Artalejo F. Rey Calero J. Determination of geographical variation in BMI an Obesity in Spain Int J. Obesity 1999, Id Gut Fisac J.L. Rod Artalejo F, Guallar P. 2016.
- Francisco papa y la Familia 1999-2015, Amoris laetitiam 2016 Evangelii gaudium, Laudato si 2015.
- Gimeno M., Frontera P. Niños obesos 2016 Ed. Síntesis.
- Juan Pablo II Carta a la Familia 1994, Fides et ratio 1998, Ecclesia in Europa. Marina J.A. libro Blanco de la Función docente 2015.
- Mugarza J, Gil A, Recio, Rey Calero El conocimiento de los valores de la vacunación C Ped 2000.
- OMS Necesidades de Salud de los Adolescentes. Informe técnico 609. Ginebra 1997.
- Oñate A. Piñuel I. Acoso y violencia escolar en España. Informe Cisneros X Ins Inov Educat 2007.
- Parmelee. Dearx. Psiquiatría del Niño y el adolescente. Harcourt Brace. 1977.
- Petitclerc J.M., Gentil Baichis Y. Educar en la Era de Internet Ed. CCS Madrid 2016.
- Rey Calero J. Juventud y Salud perfil de los jóvenes en la Sociedad actual y riesgos para la Salud. An RANM 01 2001; Society and health management AnRANM 01 2012; Adolescentes y Sexualidad An RANM 01, 2010. Salud de la Infancia y Adolescencia Med Prev y S.P. Masson 2001 Entorno socio-sanitario en la Educación An RANM 2015.
- SESPAS Spanish children are most affected by the economic crisis B.M.J. april 2015.
- Torres-Goitia J, y J Lagrava M La salud como derecho 2015 Ed. Plural.
- UNAF Familias reconstituidas. Complutense 2015.
- Universidad Rey Juan Carlos. II Jornadas de Salud Pública. 2000.
- WHO Health for the world's adolescents 2014.

APORTACIÓN DIRECTA/INDIRECTA DE PREMIOS NOBEL A LA VACUNOLOGÍA MÉDICA

CONTRIBUTION DIRECT/INDIRECTLY OF NOBEL PRIZES TO THE MEDICAL VACCINOLOGY

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO CALBO TORRECILLAS

Académico Correspondiente

Resumen

Es útil conocer la función básica del Sistema Inmunitario para comprender como actúan las vacunas y cuáles son los fundamentos en los que basar las recomendaciones de sus usos individuales y poblacionales. La capacidad discriminatoria para eliminar lo «ajeno», es el soporte de la prevención frente a ciertas infecciosas, actuando en base a ello las «vacunas profilácticas», pero también para ciertos procesos clínicos, como base para la utilización (aunque en muchísimas menores ocasiones) de las «vacunas terapéuticas».

Los preparados vacunales de interés para aplicación en el ser humano en patología infecciosa, han sido o vienen siendo utilizados en Medicina frente a 24-28 enfermedades infecciosas; y si nos referimos a subgrupos, serotipos, biotipos y genotipos específicos con responsabilidad etiológica específica por su antigenicidad, sumamos hasta 76 en la actualidad. Pudiendo citarse que tras el último caso de enfermedad mundial (Merka-Somalia, África en 26-oct-1977), tan solo frente a UNA enfermedad humana (la VIRUELA por el *virus smallpox*), se ha conseguido en Medicina y Salud Pública, gracias a la aplicación de una vacuna (*virus vaccinia*), la Certificación de Erradicación Mundial por la OMS (08-mayo-1980) de esta enfermedad.

El impacto sobre la salud de las personas y poblaciones, ha sido extraordinario desde las aplicaciones específicas, variando enormemente entre los Estados, en función de sus desarrollos socioeconómicos, condiciones sanitarias y medio-ambientales geográficas.

Los hallazgos, investigaciones, ensayos clínicos, regulaciones legales hasta la comercialización autorizada por los Organismos correspondientes, han sido generados por múltiples profesionales.

Queremos destacar en esta Sesión Científicas, a aquellos Científicos que la Sociedad internacionalmente, ha reconocido por sus méritos científicos, al haber «aportado directa o indirectamente», elementos claves para la utilización de determinados preparados inmunológicos en Vacunología Médica humana.

Así también recogemos a los que reconocidos en su momento, hoy son considerados de gran validez, por haber supuesto bases claves.

Específicamente expresamos, los que como Premios Nobel (para concesión anual desde 1901 el ingeniero y químico sueco Alfred Nobel (1833-1896), dejó instituidos para la mejor labor científica) en Medicina/Fisiología, y de entre estas personalidades, los que nos interesan como reconocidos (Asamblea del Nobel del Instituto Karolinska en Estocolmo) y que relacionamos con descubrimientos y/o avances científicos habidos para el desarrollo de la Vacunología Médica humana, concedidos en el siglo XX y lo que llevamos del siglo XXI, así como otros Premiados con cuyas investigaciones (en otras ramas científicas) quedaron basados muy importantes desarrollos posteriormente.

Abstract

The prepared vaccines for human being applications have been used or will be used in Medicine against 24-28 infectious diseases. Only versus one disease, small-pox, we have been able to obtain in Medicine and Public Health a Declaration of Global Eradication of the latter (WHO-08-May-1980).

The findings, researches, clinical trials and legal regulations, until the authorised commercialisation by international Organisations have been generated for multiple professionals.

We highlight those scientists that the International Society have recognised because of their scientific merits and the fact to have delivered, directly or indirectly, elements that are key for the value of prepared Medical Vaccinology and its social acceptance.

We acknowledge, what the Nobel Prize winners of Medicine/Physiology (and others) have obtained with the discoveries and the scientific progresses between 1901-2016 for the development of Medical Vaccinology.

INTRODUCCIÓN ⁽¹⁾ ⁽²⁾

Como Médico-Sanitario, Preventista y Microbiólogo, en esta Sesión Científica iré exponiendo:

1.- Aquellos Científicos que han llevado a cabo «sus investigaciones» y en las que «su papel social», ha sido reconocido internacionalmente con la adjudicación de Premio Nobel (a partir de su institución en 1901)

¹ (*) = Detrás del año de cada Premio, figura entre paréntesis «un número», que significa el total de adjudicatarios para tal Premio y año.

² (***) = Detrás del algún científico premiado, existe un segundo paréntesis que describe la «fracción económica del total» que al interesado le correspondió, como cuantía. De ser único Premiado ese año, recibió el total económico del Premio de su rama específica.

y que considero han generado una «aportación en forma directa o indirecta al progreso de la Vacunología Médica».

2.- Breve revisión histórica y cita como Premios Nobel dignos de mencionar, de 35 científicos en Fisiología/Medicina, de 4 científicos en Química y de 1 en Física, lo que supone que estudiemos un total de 40 Premios Nobel bajo este prisma, en aspectos concretos de estas personalidades científicas, a quienes la Sociedad Internacional les ha reconocido su vida y entrega, para el avance científico y para el mayor desarrollo de los pueblos.

3.- Salvo excepciones, la Ciencia cada vez más es un *continuum*, que ha generado el que un paso siga a otro y generalmente por equipos multidisciplinares, tanto antes como ahora. Sus avances, de interés como aportaciones a la Vacunología Médica inmersa en la Clínica y en Salud Pública, así los expreso, como dirigidos, al bien y progreso socioeconómico (al menos parcial) de la Humanidad.

CONTENIDO

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1901 (1) ⁽³⁾

Emil Adolf Von BEHRING

Nacido en 15-03-1854, Hansdorf (Deustch-Eylau). Prusia Oriental. Fallecido en 31-03-1917, Marburg (Alemania).

Descubre la «antitoxina diftérica» con el japonés Shibasaburo Kitasato en experimentación animal, a partir de bacteria descrita en 1883 por Klebs y Loeffler. En 1890 se establece que es la base para aplicar Inmunidad Específica Pasiva Artificial y que será por primera vez utilizada en el ser humano como Seroterapia, aunque de origen animal (caballo). La antitoxina, neutralizaba la acción de la toxina diftérica de forma específica.

En diciembre 1891 fue tratado el primer niño diftérico con antitoxina frente a la difteria. Junto con F. Wernike en 1898 valora la actividad de la «toxina» y de la «antitoxina diftérica». Este médico e investigador (Catedrático de Higiene – Univ. La Haya y Marburg) atisbó fruto de sus

³ (Este año 1901 sólo se concede el Premio de Fisiología/Medicina a UN investigador y así se expresa entre paréntesis).

observaciones , el fenómeno de la Inmunidad Adaptativa Específica Pasiva Artificial de tipo heteróloga (animal - hombre).

Funda en Marburg (Alemania) el Laboratorio Behringwerke en 1914, para la fabricación industrial de «sueros antiinfecciosos»; y más adelante «vacunas», cuando en 1923 Alexander Glenny y Barbara Hopkins obtienen «toxoides diftérico» a partir de toxina tratada con formol, y cuando Gastón Ramon la trata con formol y calor a 37° (anatoxina).

Citamos que también en 1926 G. Ramon y C. Zoeller de esta última forma, obtienen «toxoides tetánico» partiendo de toxina tetánica (el bacilo tetánico fue descubierto por Nicolaier en 1883). Desde el año 2000 en nuestro medio disponemos de preparados vacunales que con mutante atóxica de toxina diftérica (CRM-197), es ésta utilizada, como proteína transportadora (*carrier*) lo que permite transformar un antígeno polisacárido capsular concreto, en «antígeno conjugado», pasando por ello a ser «Ag.-timodependiente», estimulador de una gran respuesta inmunológica y generador de memoria para mejor inmunogenicidad de ciertas vacunas.

Abre el camino en los albores del siglo pasado, a la utilización terapéutica de dos sueros antitóxicos específicos, y se le concedió el primer Premio Nobel de la historia de la Medicina en el inicio del siglo XX. Valiosa aportación a la Sero-Anatoxiterapia específica en la Historia de la Vacunología Médica.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1905 (1)

Robert KOCH

Nacido en 11-12-1843, Klausthal-Zellerfeld (Alemania. Alta Sajonia). Fallecido en 27-05-1910, Baden-Baden (Alemania).

En 1878 describe el «bacilo del Carbunco» y fue el primero en «obtenerlo en cultivo puro».

En pequeño laboratorio en Berlín en 1880 con Loeffler y Gaffky, inician cultivos en medio a base de patatas, en cajas inventadas por su colega Petri.

En Berlín descubre el «bacillo de la tuberculosis» humana, presentando sus resultados en marzo-1882. Hemos de citar que la actual vacuna contra la tuberculosis humana (hoy de uso restringido en España desde 1991) lo es como bacteriana viva atenuada pero a partir de bacilo

descrito por A. Calmette y C. Guérin (BCG) que es *Myc. bovis* y no *Myc. tuberculosis*.

En Egipto, como miembro de la Comisión Alemana Contra Cólera en grave epidemia (1883) descubre el «bacilo del Cólera» y lo lleva en cultivo puro a Alemania para posteriores estudios.

Es Catedrático de Higiene en la Universidad Berlín en 1885.

En 1891 obtiene la «tuberculina» derivada del microbio de la tuberculosis. Hoy PPD (extracto derivado purificado de proteína) *Myc. tuberculosis* para test ID (intradérmico) de Mantoux. Con este test positivo nunca debe vacunarse a la persona, por riesgo de reacción de Arthus, con lesión en el punto de inoculación vacunal, como Hipersensibilidad tipo III. Hoy se valora también la Tbc-latente con test de IGRAS-*interferon gamma release assay* (TB-Quantiferon gold in tube, T-SPOT.TB) con muestra de sangre periférica.

Fijó los hoy vigentes 4 Postulados de Koch, respecto a la «definición de una etiología infecciosa» para procesos clínicos específicos. Koch con Louis Pasteur, perfilaron los pilares en los que se fue sustentando el conocimiento microbiológico en clínica humana.

En 1910 la RANM se une al sentimiento Internacional por su muerte (Acta 30 de 30,5,1910).

Hoy se hacen grandes esfuerzos para conseguir vacuna eficaz, para esta enfermedad que genera en el mundo, unos nueve millones de casos nuevos al año, con una prevalencia de 30 millones con Tbc-latente, y estimándose unos 5 mil muertos al día. Es la 2ª causa de muerte en el mundo. La OMS en 1993 la declaró Emergencia de S. Pública Global. Se considera que es tan importante como la Malaria y el VIH y además plantea el problema de las resistencias a fármacos antituberculosos como cepas «multirresistentes» (TB-MDR, con Resistencia a INH y RMP), y «extensamente resistentes» (TB-XDR, con R a INH, RMP, FQ y 1 aminoglucósido como se vió en 2001 en Sudáfrica). Se valoran hoy unos 34 preparados vacunales y hay unas 15 vacunas candidatas para ensayos clínicos, siendo una de ellas de la Univ. Zaragoza (Dr. C. Martín), la Mtbvac. (Biofabri). En Europa la TBVI (*Tuberculosis Vaccine Initiative*), soporta investigaciones para resolver los enigmas científicos que hoy obstaculizan el desarrollo vacunal, desde el descubrimiento del bacilo de Koch y poder reemplazar la actual BCG (por su poca eficacia preventiva).

También destacamos que ya en 2001 se reactivó la lucha contra la Guerra Biológica terrorista y así describimos el episodio de Bioterrorismo por Carhunco por inhalación respiratoria, tras liberación de esporas

de «*B.anthraxis* cepa virulenta» que porta genes en un plásmido (pXO-1) que codifica 3 proteínas tóxicas (Ag.proteico, factor edema y factor letal) que al combinarse y fijarse en receptores celulares humanos, pueden llevar a la muerte, y así se pretendía, en el atentado de octubre de 2001 en EE.UU. (Servicio Postal). Esto ha llevado a investigar una nueva generación para vacuna específica contra el carbunco, con «Ag-Protector (PA) de Toxina», con Uso restringido.

Carbunco, Tuberculosis y Cólera, enfermedades con notable aportación del Dr. R. Koch al descubrir sus microorganismos etiológicos, esenciales para el posterior desarrollo vacunológico, aún hoy en investigación.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1906 (2)

Santiago RAMÓN Y CAJAL (1/2) ⁽⁴⁾

Nacido en 01-05-1852, Petila de Aragón (Navarra) España. Fallecido en 17-09-1934, Madrid.

Entre 1874-1875 fue Médico Militar en Cuba donde había alta incidencia de las infecciones Malaria y TBC.

En 1883 es Catedrático Anatomía Descriptiva y General en Valencia. En Barcelona (1887) y en Madrid (1892) de Histología.

Participa en 1884, en Valencia, en la Epidemia de cólera (4^a en España que entró por Alicante desde Orán). Llevó a cabo importante intervención en la lucha contra el cólera.

En marzo de 1885 reaparece el cólera en Valencia («año del Cólera»). Con la Vacuna del Dr. Ferrán, surge fuerte polémica científica, en la que intervienen y aportan sus criterios varios científicos Médicos, entre los que está el Dr. Ramón y Cajal. Elabora en Julio-Noviembre, dos cartas al Dr. Ferrán relacionadas con la controversia entre ambos científicos sobre la posibilidad de vacunación: «Yo voy a dejar definitivamente el vírgula, cuyo terreno estimo ya muy estéril y voy a emprender por otros derroteros», escribió.

La patología infecciosa generaba muertes y preocupación social y se describe como el Rey (entre 1875-1885) Alfonso XII, fallece por TBC (25-

⁴ (En este paréntesis figura la Fracción en cuantía correspondiente al Investigador, sobre el total del dinero del Premio de tal año Fisiología/Medicina).

11-1885), con 25 años. Ocupa la Regencia Doña María Cristina de Habsburgo entre 1886 y 1902.

En 1897 es electo por unanimidad en esta Real Academia Nacional de Medicina, como A. de Número en la Sección Primera.

Describimos los antecedentes del gran Centro Sanitario en Madrid de la Sanidad Pública de España, para situar a este prestigioso hombre de ciencias: en 1871 se crea el «Inst. de la Vacunación» (precedente del futuro Inst. de Sanidad Alfonso XIII); en 1894 se crea el «Inst. Nac. de Bacteriología e Higiene» (Director Dr. Amalio Gimeno), que es con el anterior citado; refundido en 1899, dando lugar al «I.N. de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología», luego denominado «I. de Sanidad Alfonso XIII».

En 1899 el Dr. Carlos María Cortezo y Prieto de Orche (siendo Director General de Sanidad en primera época 1899-1900) avaló la creación de este gran Centro Técnico de Higiene último citado, el «Instituto Nacional de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología» y ofrece la Dirección al Dr. D. Santiago Ramón y Cajal y acepta. El Dr. Cortezo (con el Dr. Fco. Méndez Álvaro) había fundado en 1878 en Madrid, la Sociedad Española de Higiene y fue en 1904 Ministro de Instrucción Pública; cargo político que luego le fue ofrecido a Cajal en 1906, pero éste renunció a ello.

En 1906, Ramón y Cajal recibe el Premio Nobel por sus trabajos sobre Estructura del Sistema Nervioso (Neurobiología).

Su Discurso de ingreso en esta RANM, fue el 30-06-1907, diez años después de su elección (que fue en 1897) como Académico de Número (ya Premio Nobel-1906). La RANM celebra su Premio Nobel, y así queda recogido en Acta (32); 10,3,1907.

En 1920 dimite de su cargo en la Dirección del Instituto Nacional de Higiene-Alfonso XIII. Le sustituirá Dr. J. F. Tello Muñoz, que lo es entre 1920-34.

En diciembre de 1928 es nombrado Presidente de Honor de la RANM (junto con Dr. Carlos María Cortezo) (Acta (34); 29, 12, 1928).

Por su categoría científica y alto prestigio internacional, en España (al tiempo que líder científico en Histología del Sistema nervioso), «facilitó la proyección social» del más importante Instituto Sanitario que tanto aporta a la Vacunología Médica. Estimo debo citar, lo que el Historiador de la Medicina Prof. Laín Entralgo dejó escrito: *«por su influencia indirecta sobre la vida científica de su país, la deuda de los españoles con Ramón y Cajal, es literalmente impagable»*.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1907 (1)**Charles Louis Alphonse LAVERAN**

Nacido en 18-06-1845, París (Francia). Fallecido en 18-05-1922, París (Francia).

De joven vivió con su familia en Argelia al ser su padre médico militar con destino allí. Fue médico militar en la guerra Franco-Prusiana.

En 1878 de retorno a Argelia lleva investigaciones sobre «paludismo» en Bône y Constantine, intentando descubrir lo que estima circula por la sangre de los enfermos de fiebres palúdicas.

El 6-11-1880 descubrió en la sangre de un enfermo palúdico, corpúsculos móviles que dibujó y describió: «se trata de células pigmentadas, redondeadas o curvas en forma de media luna, que se mueven como amebas».

En 1882 en Roma presentó sus investigaciones y también de las llevadas a cabo en zonas pantanosas, llegando a la conclusión etiológica entre, estos parásitos hemáticos y su relación con los accesos febriles. En 1884 de vuelta a Francia como Profesor de Higiene muestra sus preparaciones con parásitos a los insignes Pasteur y Roux, llamando al parásito «*Oscillaria malaria*». En 1896 es designado Miembro de Honor del I. Pasteur. También describió el parásito de la enfermedad del sueño (Tripanosomiasis africana). En 1907 le fue concedido el Premio Nobel como reconocimiento a su trabajo en relación, con el papel de Protozoos en el origen de enfermedades y donó la mitad de su premio económico para crear el Lab. de Medicina Tropical en el I. Pasteur.

Su descubrimiento de 1880 (XIX) es base para el desarrollo de nuevas vacunas eficientes, aplicables quizás en el siglo XXI. Hoy en 2017 ya se están ensayando en tres países africanos preparado vacunal (variante RTS,S de GSK) con reconocimiento y apoyo de la OMS para posible aplicación contra el paludismo, aunque todavía no tiene más efectividad que 40-50 % de niños vacunados a 5 y 7 meses. Esta enfermedad supone un gran azote en países de bajo desarrollo económico con clima tropical, en los que la presencia del vector (*Anopheles* hembra) transmite esta enfermedad en tales zonas de forma endémica, (también de interés en viajeros internacionales, transfusiones, inmigración, ADVP, transplacentaria, en relación con tales países) afectando con alta morbilidad de personas (de esta el 85 % en África) y con muertes entre 1 y 3 millones/año en el mundo. Su descubrimiento ha sido base, para la obtención de posibles

componentes antigénicos de distintas formas del ciclo evolutivo de especie concreta de *Plasmodium*, para la fabricación vacunal como objetivo perseguido en la actualidad.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1908 (2)

Paul EHRlich (1/2)

Nacido en 14-03-1854, Strehlern (Alta Silesia - hoy, Polonia). Fallecido en 20-08-1915. Bed Homburg, Hamburgo (Alemania).

Médico que en principio estudiaba la Hematología con gran contribución al conocimiento de las tinciones, y con colorantes diferenció leucocitos y linfocitos, centrándose en estudios de la Inmunidad. En 1890 es contratado por R. Koch en Berlín, predice y formula la hipótesis de la relación «toxina-síntesis de la antitoxina», e investigó sobre las toxinas (diftérica y vegetales).

En 1897 desarrolló la teoría de la inmunidad respecto de los «receptores de antígenos de cadena lateral»: Unión del grupo Haptóforo (fijador) de la toxina, con las cadenas laterales inestables que actúan por las células plasmáticas, y la elabora para explicar la reacción Ag.-Ac. Todo ello está referido a la Inmunidad Adaptativa (células) y a la selección clonal de los linfocitos B. Explica las «interacciones toxina-antitoxina». Sus cuatro claves del éxito fueron 4G: Geduld (paciencia), Geskhick (habilidad), Geld (dinero) y Glück (suerte).

Realizó importantes trabajos para definir el concepto de «Bala Mágica» (en 1910 inició la Quimioterapia en patología infecciosa) y especialmente con compuestos arsenicales como el 606-Salvarsán (sífilis), trazó el principal camino para la terapia antimicrobiana, también descubrió el Atoxil y en 1914 el Neosalvarsán (menos tóxico). Independientemente fue Director del Instituto Serológico y del de Terapéutica Experimental de Berlín. Fija hipótesis sobre la inmunidad materno-fetal. Realizó muy importantes aportaciones a la teoría de la inmunidad antiinfecciosa, diferenciando entre inmunidad «activa» y «pasiva». Éstas fueron conceptos básicos para la Vacunología Médica, que tal investigador aportó.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1908 (2)**Ilya Ilich MECHNIKOV (1/2)**

Nacido en 16-05-1845, Jarkov (Ucrania). Fallecido en 16-07-1916, París (Francia).

Fue catedrático de Zoología en Odessa y Profesor de Anatomía Comparada en S. Petersburgo y por motivos políticos abandonó Rusia y trabajó luego en Messina, Viena y París. En 1882 realiza investigaciones en Viena, que definen el fenómeno de defensa inespecífica y al que define con el nombre de Fagocitosis.

En 1883 publica su primer artículo sobre la «Fagocitosis». Está referida a la «Inmunidad Innata por células».

Establece su teoría sobre la Inmunidad Celular en 1884. Se traslada a París como Investigador en el Instituto Pasteur y en 1888 convence a la comunidad Científica, de su hipótesis y descubrimiento del fenómeno de la Fagocitosis. A la muerte de L. Pasteur es nombrado Director del Instituto, en París. Formuló la teoría que lleva su nombre según la cual, cuando una bacteria ataca al organismo, los leucocitos mono y polinucleares se transforman en Fagocitos protectores.

Hoy sus investigaciones son base explicativa biológica en el mantenimiento de la vida, ante muy diversas noxas patógenas y entre ellas los agentes infecciosos en clínica humana, a los que se dirigen los preparados vacunales como Inmunidad Adaptativa Específica, que interactúa con la Inmunidad Innata.

En el esclarecimiento de las respuestas inmunitarias, destacaron los dos Premios Nobel de 1908, lo que tuvo gran repercusión en la introducción de las antitoxinas, como clase de agentes terapéuticos y profilácticos.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1913 (1)**Charles RICHET**

Nacido en 26-08-1850, París (Francia). Fallecido en 04-12-1935, París (Francia).

Realiza investigaciones sobre Inmunidad con especial referencia a la reacción que define como «Anafilaxia».

Él designa con esta palabra a la sensibilidad desarrollada por un organismo, después de aplicar inyección parenteral con primera baja dosis, y posteriormente con mayor dosis, de coloide o sustancia proteica o toxinas. Está referida a la Inmunidad Adaptativa en su aspecto patológicas. Hemos aprendido que debe realizarse historia prevacunación siempre antes de la aplicación de toda vacuna y tener dispuestos protocolos de atención urgente en toda instalación de aplicación vacunal. Hoy sus aportaciones justifican que en caso de reacción adversa a vacuna (RAV) , debe prestarse atención sanitaria y notificarse en el Programa de Farmacovigilancia a nivel de cada Comunidad Autónoma (Ficha Amarilla, hoy notificación electrónica para la Admon. Sanitaria). Siendo importante problema, las reacciones anafilácticas a ciertas vacunas, que contienen Ag. viral obtenido en huevos de gallinas, hoy se estudia «modificar 4 proteínas» (de las 40 que en la clara de huevo son alérgenos importantes) mediante tecnología ARNi (interferencia de ARN), para que modificadas éstas dentro de la clara de huevo, se obtengan gallinas capaces de poner huevos libres de la alergia, en lugar de modificar el ADN de los pollos. Las citadas proteínas no serían alérgicas, y tendrían valor para ciertas vacunas gripales y alguna otra, obtenidas mediante virus y cultivo en huevos.

El valor de la reacción anafiláctica tras la aplicación de preparados vacunales, constituye uno de los más importantes aspectos en Vacunología Médica, y por ello en la Industria Farmacéutica, se exige rigurosidad en la purificación de los componentes vacunales, para la mayor seguridad del paciente y que se exige en el expediente de Autorización para comercialización por el Ministerio de Sanidad y por la Unión Europea.

De gran valor ha sido su aportación para la Seguridad en Vacunología (Reacción Adversa a Vacunas-RAV) y para establecer (tras sus estudios, protocolos, procedimientos y equipos), el proporcionar tratamiento inicial urgente en niños, adolescentes, y adultos (RCP y medicación), en requeridas actuaciones de urgencia por efectos adversos presentados.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1919 (1)

Jules Jean Baptiste Vincent BORDET

Nacido en 13-06-1870, Soignies (Bélgica). Fallecido en 06-04-1961, Bruselas (Bélgica).

En 1900, con el Dr. Octave Gengou descubre una nueva bacteria en preparaciones teñidas a partir de secreciones respiratorias en niños con clí-

nica de «tos ferina» y de sus preparaciones anatomo-patológicas. Se definió como microorganismo responsable, de esta enfermedad grave pediátrica.

En 1906 consiguen su cultivo específico en el medio, que recibe el nombre de Bordet-Gengou. A la bacteria en su honor se le denomina taxonómicamente «*Bordetella*».

Fue Catedrático de Bacteriología en la Universidad de Bruselas. Descubrió que los anticuerpos producidos por un animal inmunizado, solo podían ejercer su acción-bacteriolítica, junto con otras sustancias, a las que llamó Alexina (hoy, Sistema del Complemento).

Sus investigaciones, dan base a que en 1923, Thorvald Madsen empezara ensayos, con bacterias enteras muertas (descritas por Bordet), las primeras aplicaciones de vacuna antitosferina en su formulación «*B.pertussis* como vacuna de células enteras (Pe)». Otros investigadores a partir de 1996, empiezan a utilizar vacunas con derivados de los principales componentes antigénicos protectores de tal bacteria, como factores de virulencia purificados (toxide PT, HFA-hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbrias) del agente descrito por Bordet y ya menos reactógenas que las anteriores, constituyendo las actuales «vacunas acelulares» frente a la tosferina (Pa) para lactantes y niños; y en 2005 para adultos con menor carga antigénica (pa) de estos componentes de *B.pertussis*. Actualmente como componentes acelulares antigénicos forman parte de ciertas «vacunas combinadas» (*v.gr.* como las penta y hexavalentes), con antígenos para otras distintas enfermedades infecciosas. Sus investigaciones sobre el agente etiológico, han aportado la base en Vacunología Médica para este avance específico de preparación de vacunas acelulares, con solo definidos o concretos componentes celulares bacteriano y no con el microorganismo entero, como mejora en cuanto a reactogenicidad y respetando su poder inmunógeno, lo que genera gran aceptabilidad poblacional.

PREMIO NOBEL FISIOLOGÍA / MEDICINA 1930 (1)

Karl LANDSTEINER

Nacido en 14-06-1868, Viena (Austria). Fallecido en 26-06-1943, New York (EE.UU).

Patólogo y Químico fundador de la Serología. Fue Premio Nobel por su descubrimiento en 1900-01 de los Grupos Sanguíneos humanos, de

gran interés para las transfusiones sanguíneas, y descubrió también el factor Rhesus y la iluminación en campo oscuro para identificar Espiroquetas. En 1908 con Eric Popper «aisló en monos, el virus de la *poliomielitis*», como paso previo a la utilización de los cultivos celulares para este importante virus en Laboratorio. Estuvo interesado en la investigación de mecanismos de la Inmunidad y en la naturaleza de los anticuerpos.

Supuso un importante paso, para el posterior cultivo viral en líneas celulares continuas (riñón de mono verde-células Vero), por otros investigadores e Industria Farmacéutica, quienes consiguieron primero en 1951, la vacuna inactivada frente a la poliomielitis de Jonas Salk (VPI) y la posterior (VPIe) de potencia aumentada (Lyon-Francia-Dr.Montagnon), así como para el cultivo viral por otros investigadores en otras líneas celulares y también en diploides humanas MRC-5. De igual forma, para la obtención de la vacuna oral atenuada poliomielitis (VPO) de Albert Sabin en 1962, aunque desde el año 2000, tras casos aislados de polio paralítica asociada a la vacuna VPO (PPAV-VPO), esta va siendo sustituida en el mundo de nuevo por la VPI (inactivada inyectable con los tres serotipos).

Frente a la grave enfermedad poliomielitis aguda hoy existe a nivel mundial por la OMS, el Objetivo definitivo de su Erradicación para los tres serotipos del virus, y desde 1988 se centra en la Global Polymyelitis Eradication Initiative (GPEI), estructurando su Plan Estratégico, en permanente actualización aún hoy. Le estudiamos por ser muy importante su aportación para el posterior avance habido en Vacunología Médica.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1945 (3)

Alexander FLEMING (1/3)

Nacido en 06-08-1881, Lochfield, Condado de Ayrshire, Escocia (Reino Unido). Fallecido en 11-03-1955, Londres (Reino Unido).

Finalizados sus estudios de Medicina realizados en St. Mary's Hospital y Escuela de Medicina de Londres, obtuvo la Medalla de Oro por su brillantez.

Independientemente de realizar «actividad profesional con preparados vacunales» en los albores de su carrera, pasó a la Historia por el descubrimiento de la Lisozima (1922); y posteriormente por el de la Pe-

nicilina en 1928, que le llevó a obtener el P. Nobel junto con H. W. Florey y E. B. Chain.

En el St. Mary's Hospital se incorporó (presentado por el Dr. Freeman) al Laboratorio (Inoculation Department) del prestigioso profesor bacteriólogo Almroth Wright, pionero en «terapia vacunal, tifoidea, terapia inmunológica, estudio del índice opsónico y en vacuna inactivada de cel. enteras neumococos (minas de oro Sudáfrica-1911)».

Sería discípulo el Dr. Fleming de este profesor eminente, quien le introduce en la aplicación inyectable de vacuna antitifoidea. En adelante, se inició como un hábil «inoculador» y por ello consiguió puesto de trabajo pagado en dicho Hospital, en el que trabajó como investigador y posteriormente en otras líneas científicas y hasta la finalización de su vida.

El Dr. Fleming sustituyó como Director, al Dr. A. Wright en ese Dpto. Patología e Investigación en tal Hospital. Entre sus actividades antes del descubrimiento de la Penicilina, realizó la «preparación y aplicación de preparados vacunales» formulados biológicamente por su maestro A. Wright. Le conceden el título de Sir, y fue brillante médico e investigador, iniciado en aportaciones en la Vacunología Médica con un gran maestro vacunólogo.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1951 (1)

Max THEILER

Nacido en 30-01-1899, Pretoria (Sudáfrica). Fallecido en 11-08-1972, New Haven, Connecticut (EE.UU).

Tras finalizar su Licenciatura en Medicina en Londres en 1922, se traslada a Boston (EE.UU) para trabajar en Harvard Medical School. La fiebre amarilla (ictericia grave) es la primera enfermedad humana descrita por causa vírica (en 1901 por Walter Reed) y la primera viral de la que se conoce que es propagada por un insecto-vector (Carlos J. Finley). De forma independiente miembros de la F. Rockefeller (EE.UU), aislan la «cepa Asibi en Nigeria» del *virus de la Fiebre Amarilla*, así como, otros miembros del I. Pasteur (Francia) aislan la «cepa francesa en Senegal» del mismo virus.

En 1927 constata que la etiología de la Fiebre Amarilla en la que está investigando, no es por bacterias, sino por «partículas filtrables», y que puede ser transmitida a ratones y monos como animales experimentales.

En 1930 publica el «Estudio del *virus de la F.A.* desarrollado en medio animal (ratón blanco)», en el Lab. del Dr. A. W. Sellards de Harvard. En la F. Rockefeller se consiguió fijar la neurovirulencia de la «cepa francesa de F. A.» y a partir de ella, se prepara una «vacuna viral atenuada», obtenida desde encéfalo de ratones, pero que planteó problemas de seguridad al ser humano tras su aplicación. Era procedente de cerebro de ratón lactante y muy reactógena, aunque esta cepa se utilizó hasta 1982 en África Occidental y salvó muchas vidas.

En 1936-1937 junto con W. Lloyd consigue por primera vez en la Historia la «atenuación de virus en cultivo celular» y lo hace con el de la F.A.

En adelante Max Theiler, utilizando la cepa tipo 17-D de Fiebre Amarilla llamada Asibi (nombre del paciente en que se aisló en junio de 1927) y empleando el método de E. W. Goodpasture, consigue su «cultivo en membrana corioalantoidea de embrión de pollo y sirve de base como vacuna muy atenuada»; y a partir de aquí, se desarrolla esta vacuna contra la F.A., más segura, que la hasta entonces utilizada.

En 1957 la OMS normaliza los Procedimientos de elaboración de Lotes siembra 1ª y 2ª del «*virus de la F.A.*», para la fabricación industrial de la vacuna.

Se le concede el Premio Nobel por sus investigaciones sobre virus de la Fiebre Amarilla y por la preparación de la «cepa viva atenuada 17-D», que sigue siendo base de la «vacuna antiamarilica atenuada» inyectable en el Mundo hoy día. Ya no requiere en su caso revacunaciones cada diez años (OMS, según el RSI-11-07-2016) y por tanto, tiene validez en el Certificado Internacional de Vacunación como primovacunación y para toda la vida.

Considero que, como aportación directa, es el primer Premio Nobel en Vacunología Médica, ya que a los investigadores anteriores citados y como describo con algunos otros, los refiero como los que han efectuado aportación indirecta, y por lo que sus trayectorias han avalado, al desarrollo de la Vacunología Médica.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1954 (3)

John Franklin ENDERS (1/3)

Nacido en 10-02-1897, West Hartford, Connecticut (EE.UU). Fallecido en 08-09-1985, Waterford, Connecticut (EE.UU).

Investigador sobre el *virus de parotiditis*. Estudia la inmunogenicidad de cepas de virus «inactivados» e incluso de virus «atenuados» sobre cultivo en embrión de pollo.

En 1938, solicitó al Dr. Weller que el excedente de cultivos embrionarios sobre los que trabajaba, los infectara con *virus de poliomiélitis* y fue gran sorpresa, comprobar el crecimiento con expresión citopática que tal virus producía, y esto llegó a demostrarlo nada menos que, en células que no eran de tejido nervioso.

Se dan a conocer por primera vez («*Science 1949*») los descubrimientos del éxito del «cultivo en tejidos no nerviosos» y de la capacidad de replicación en estos cultivos, de los «virus salvajes» de la «poliomiélitis (Lansing tipo II)». Es un gran hito para la humanidad a iniciativa del Dr. Enders y sus colaboradores Drs. Weller y Robbins. En el Hospital de Pediatría de Boston investigan no ya en cultivo en matraz con riñón de pollo (Maittland & Maittland), sino en «células humanas» como son fibroblastos de piel y tejido muscular de lactantes fallecidos al nacer, que cultivan con antibióticos y aumentando su tiempo.

También debemos citar que en 1954 identifica con T. C. Peebles el aislamiento del *virus sarampión* en «cultivo de células de riñón (mono y humano), y amnióticas humanas»; y en 1957 en «embrión de pollo». Abrió camino al conocimiento de que este virus sólo tiene 1 tipo antigénico viral (aunque 8 *clados A-H*, y 22 *genotipos*). Luego describe la «*cepa Enders-Edmonston*» (embrión de pollo) con S. Kate para la «vacuna del Sarampión».

En EE.UU en 1955 frente a la poliomiélitis se aprueba por primera vez la vacuna *inactivada* (con formaldehído) de virus enteros inactivados (VPI) de Jonas Salk, previamente obtenidos a partir de «cultivo celular» con la técnica de Enders, Weller & Robbins, (luego VPI es comercializada como mono y trivalente), lo que supone un avance científico muy importante para la Vacunología Médica.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1954 (3)

Thomas Huckle WELLER (1/3)

Nacido en 15-06-1915, Anne Arbor, Michigan (EE.UU). Fallecido 23-08-2008. Needham, MA (EE.UU).

Trabaja con el Dr. Enders en investigaciones sobre cultivos para virus (1939), para el avance en el conocimiento de las enfermedades infecciosas virales.

Compartió con Dr. F. Ch. Robbins y Dr. J. F. Enders los trabajos sobre «*poliovirus* cepas salvajes» y su replicación en «cultivo sobre una amplia variedad de tejidos no nerviosos».

En 1960 su hijo Robert de 10 años desarrolla un cuadro de rubéola. Tras centrifugar la orina, la inocula en cultivo de células amnióticas humanas y a los 26 días observa «cambios citopáticos», y formula que en este líquido biológico, deben estar contenidas las partículas virales que producían tales efectos citopáticos sobre los cultivos celulares inoculados, responsables de la rubéola.

Se conseguía con ello, un paso clave en el estudio de esta enfermedad exantemática infantil, al obtener el «cultivo del *virus de la rubéola* en tejidos de origen humano». De igual forma aisló el *virus citomegalo* (CMV) y estudió en el Hospital Infantil de Boston, las consecuencias de las infecciones congénitas y especialmente las consecuencias en el cerebro del neonato.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1954 (3)

Frederick Chapman ROBBINS (1/3)

Nacido en 25-08-1916, Auburn, Alabama (EE.UU). Fallecido en 04-08-2003, Cleveland, Ohio (EE.UU).

Compartió con el Dr. Enders (su Director) y el Dr. Weller las coinvestigaciones en cultivos tisulares para aislamiento de «*poliovirus* cepas salvajes», ya que hasta entonces solo se podía cultivar sobre células derivadas de sistema nervioso de chimpancé, de forma altamente costosa y difícil de conseguir. Trabajó como Virólogo en el Hospital infantil de Boston, consiguiendo gran avance con «cultivos celulares para *virus poliomiélitis* y *virus variólico*».

Fue Profesor de Pediatría en el Hospital Infantil de Boston, y fue Presidente del Instituto Medicina de la Academia Nacional de Ciencia de EE.UU (1980). Su prestigio científico y social avaló, el desarrollo de la Vacunología.

Gran aportación directa la de estos tres científicos norteamericanos Premios Nobel del año 1954, que llevó al inicio de la edad de oro de las vacunas en Medicina y Salud Pública.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1962 (3)**Francis Harry C. CRICK (1/3)**

Nacido en 08-06-1916, Northampton (Reino Unido). Fallecido en 28-07-2004, San Diego, California (EE.UU). Físico. Determina con Watson en abril de 1953 la estructura molecular del DNA con doble hélice.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1962 (3)**James Dewey WATSON (1/3)**

Nacido en 06-04-1928, Chicago, Illinois (EE.UU). Zoobiólogo.

La invención de la cromatografía sobre papel de Archer Martin y Richard Synge (1941-1944) dió un gran avance a lo aportado inicialmente por el químico P. A. Levene en 1920. En 1948 el químico Erwing Chargaff analizaba bases del DNA, que variaban entre especies biológicas. Eran los pilares para investigaciones futuras sobre la verdad del DNA. La doble hélice estructural y los pares de 4 bases nitrogenadas (A-T-G-C), definen en lo más íntimo la vida de células y virus, y a mediados del S. XX se investigaba profundamente sobre el DNA.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1962 (3)**Maurice Hugh Frederick WILKINS (1/3)**

Nacido en 15-12-1916, Pongaroa (Nueva Zelanda). Fallecido en 05-10-2004, Londres (Reino Unido). Físico.

Mediante fotografías del DNA, demostró con Rosalind Franklin, que era fibrilar como molécula helicoidal. En 1952 junto con R. Franklin en Londres estudiaron fibras de DNA con cristalografía con rayos - X.

Estos tres Premios Nobel de 1962, deben ser citados por sus investigaciones sobre la descripción (1953) del análisis de la estructura molecular del DNA y composición y replicación de la doble hélice de DNA y su significado para transferirla, como la información genética en los seres vivos y microorganismos.

Como los genomas completos de virus patógenos de interés en Vacunología, han sido secuenciados, sus investigaciones han hecho hoy posible diferenciar «virus salvaje», de «virus vacunal» y se puede realizar rastreo epidemiológico de brotes y sus orígenes, mediante «vigilancia molecular», de extraordinario interés a la trazabilidad en Vacunología Médica y Salud Pública.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1965 (3)

André LWOFF (1/3)	Jacques MONOD (1/3)	Françoise JACOB (1/3)
08-05-1902, Ainay-le-Chateau (Francia).	08-02-1910, París (Francia).	17-06-1920, Nancy (Francia).
30-09-1994, París (Francia).	31-05-1976, Cannes (Francia).	19-04-2013, París (Francia).

Los tres investigadores Lwoff, Monod y Jacob, del Inst. Pasteur-París, descubren los fenómenos relacionados con el control genético, de enzimas y de la síntesis vírica intracelular.

Definen el intrincado proceso de los genes por el que su información, es convertida en información inscrita en RNAm, para la síntesis proteica específica y también sobre la expresión y supresión de genes en los procesos de autorregulación. También en 1954, estudiaron los *Poliovirus*.

Definen la «lisogenia», a partir de «bacteriófagos» que generan nuevas propiedades, en bacterias concretas, en las que permanecen como material genético latente (ciclo no productivo lisogénico) y que a veces explica la habilitación que dota de «propiedad toxicogénica» específica, a la bacteria así afectada.

Posteriormente se conoce la toxigenicidad por bacteriófago (*gen tox* y otros) como explicación de un poder patógeno en concretas enfermedades (cólera, difteria) por bacterias con *gen tox*, siendo de interés las prevenibles con vacuna específica. Respecto a la difteria debe citarse que la producción de «exotoxinas por *C.diphtheriae*», está sustentada en la presencia del fago Beta lisogénico (portador del *gen tox*), que codifica esta proteína exotoxina específica generada, al pasar el «profago» a «fago» en un ciclo lítico productivo y ante la presencia de agotamiento de hierro en el entorno microbiano, destruyéndose la célula bacteriana y liberando nuevos fagos Beta. Las bacterias *Corynebacterium* sin tal fago lisogénico,

no producen la exotoxina diftérica. Hoy frente a la difteria se dispone de vacuna antidiftérica como toxoide, en forma «combinada» (con otros Ag vacunales de hasta 2, 4 y 5 distintas enfermedades), a administrar con más facilidad y aceptación. Aportación indirecta al diagnóstico exacto de la difteria, así como para diagnóstico confirmatorio de *V. cholerae* (con *gen tox*), y para el desarrollo de la Vacunología Médica.

PREMIO NOBEL FISIOLOGÍA / MEDICINA 1972 (2)

Rodney R. PORTER (1/2)

Nacido en 08-10-1917, Newton-le-Willows (U.K.). Fallecido en 06-09-1985. Winchester (U.K.).

Sus trabajos como Inmunólogo en Oxford University (U.K.), le llevan a descubrir la estructura peptídica de los Anticuerpos. Aportación a la Inmunidad Adaptativa – Moléculas.

PREMIO NOBEL FISIOLOGÍA / MEDICINA 1972 (2)

Gerald M. EDELMAN (1/2)

Nacido en 01-07-1929 N. York, NY (EE.UU). Fallecido en 17-05-2014 La Jolla, California (EE.UU).

Investigó sobre Neurobiología en el Neurosciences Institute, y sus trabajos de Inmunólogo en Rockefeller Institute-University N. York, le llevan a descubrir (con independencia de los descubrimientos del Dr. Porter en Reino Unido), la estructura química peptídica de los Anticuerpos. Descubre las Moléculas de Adhesión Celular (tipo MACs) en relación con el Sistema Inmune Adaptativo. Ambos investigadores Porter y Edelman definen en la Ig, el fragmento «sitio de fijación del antígeno»; así como los marcadores genéticos de las Inmunoglobulinas; y la estructura química de algunos componentes precoces en la activación del Sistema Complemento. Sus trabajos son exponente de una gran aportación a la Inmunidad Adaptativa – Moléculas.

Explicitan la síntesis de anticuerpos específicos funcionales, base de la Inmunidad Adaptativa, como respuesta humoral a la estimulación concreta antigénica inducida, de gran valor en Vacunología Médica.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1976 (2)**Baruch Samuel BLUMBERG (1/2)**

Nacido 28-07-1925. Yonkers, NY (EE.UU). Fallecido 05-04-2011, Moffett Field, CA (EE.UU).

En 1951 es Médico Residente en el Hospital Bellevue de Nueva York para enfermos de Beneficencia y con gran atracción asistencial, donde recibe el gran ejemplo en investigación médica, del Director Dr. D. W. Richards (quien fue Premio Nobel Medicina - Fisiología en 1956 por sus estudios de Cardiología).

En 1965 descubre el agente etiológico de la Hepatitis B, trabajando sobre «proteínas séricas y sus polimorfismos» con el Dr. W. Thomas London, en muestras de diferentes grupos poblacionales y de diferentes partes del mundo. Lo es a partir de sueros de aborígenes de Australia, en los que definen el antígeno Australia (*Ag -Au*) que hoy se denomina *HBsAg* (de superficie), uno de los logros más importantes en Medicina en el siglo XX, publicado con Alter H y Visnich S (*JAMA* 1965).

En 1976 le es concedido el Premio Nobel por haber identificado el *virus de la Hepatitis B (VHB)* años atrás.

Después desarrolla las bases de los test diagnósticos analíticos serológicos específicos, de gran interés para los Bancos de Sangre y Tejidos. Sus investigaciones son la base para la posterior fabricación por otros investigadores de: 1) la vacuna de 1ª generación inactivada («plasmática»), obtenida a partir de partículas purificadas de *HBsAg* de 22 nanómetros del plasma de portadores, que obtienen Hilleman MR y Maupas P. (1981), gracias a los trabajos sobre inactivación de Krugman S (1971-1980), fue retirada en 1992; 2) la vacuna de segunda generación «recombinante genética» (aprobada en EE.UU en julio de 1986), al clonar el gen viral para *HBsAg* en la levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) y luego lisada, con obtención de la proteína Ag de superficie, la que luego es purificada y tratada con esterilización final por filtración y formol. Se adyuvó y se obtuvo la vacuna, Purcell RH (1985), Zajac BA (1986), Harford T. (1987), André FE (1989); y 3) para elaboración IGHB específica (Krugman S, *JAMA* 1971).

Posteriormente demostró la relación entre *VHB* y carcinoma hepatocelular primario y por ello sus investigaciones son base para la «Vacuna preventiva» frente no solo a la infección, sino que lo es al tiempo «frente a este cáncer» y frente a otra hepatitis (*VHDelta-virus* defectivo).

Su prestigio científico y social le llevan en 1999 a ser nombrado Primer Director del Instituto de Astrobiología de la NASA en el Centro de Investigación de Moffett Field, California (EE.UU) (donde fallece en 2011). Además en 2005, la Sociedad Estadounidense de Filosofía, lo nombró Presidente de la Sociedad del Conocimiento, la más antigua de EE.UU, fundada en 1743.

Sus aportaciones a la Vacunología Médica han sido valiosísimas y dignas de reconocimiento social en todo el mundo.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1984 (3)

Niels K. JERNE (1/3)

Nacido 23-12-1911, London (R. Unido). Fallecido en 07-10-1994, Castillon-du-Gard (Francia).

Biofísico y Médico, llega a Director del Inst. de Inmunología Basilea-Suiza (1969-1980) y posteriormente es Asesor de Inmunología a la Dirección del Inst. Pasteur en París.

Como Inmunólogo investigador también aporta investigaciones en el desarrollo de la teoría sobre la «Especificidad en el Desarrollo y Control del Sistema Inmune» y el descubrimiento del principio para producción de «Anticuerpos Monoclonales (MoAb)», con los otros dos siguientes investigadores.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1984 (3)

César MILSTEIN (1/3)

08-10-1927, Bahía Blanca
(Argentina).

24-03-2002, Cambridge (Reino Unido).

Georges J.f. KÖHLER (1/3)

17-04-1946, Munich (Alemania).

01-03-1995, Freiburg im Breisgau (Alemania).

C. Milstein es Químico, Jefe de la División Química de Proteínas y Ac.Nucléico y Laboratorio de Biología Molecular (Medical Research Council-MRC) Cambridge; y G. Köhler es Biólogo en el Inst. de Inmunología Basilea-Suiza (1969-1980).

Los trabajos de Milstein y Köhler en 1975 permiten desarrollar el método para obtener anticuerpos de un mismo clon de Linfocitos B (LB)

y de idéntica región Variable. Es la base de producción de la fusión, de células de mieloma de ratón con LB provenientes de un ratón inmunizado con el Ag de interés, frente al que se pretende obtener anticuerpos monoclonales específicos (MoAb). Los «híbridos» tienen 2 propiedades: proliferación indefinida y secreción de Ac específico frente al Ag inmunizante aplicado. En adelante consiguen la «humanización» de los Ac murinos monoclonales.

Sus aportaciones han sido relevantes por cuánto desarrollan la teoría sobre la especificidad en el Desarrollo y Control del Sistema Inmune y el descubrimiento del principio para producción de Anticuerpos Monoclonales (MoAb), dentro del área de la Inmunidad Adaptativa por células.

Sus estudios han sido de gran valor para diagnóstico y terapéutica. En Vacunología Médica, han servido como base para el uso restringido de inmunoprofilaxis (pasiva artificial) con Ac monoclonales específicos (v.gr. MoAb anti-VRS-virus respiratorio sincitial a partir de la proteína F de Fusión.).

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 1987 (1)

Susumu TONEGAWA

Nacido en 06-09-1939, Nagoya (Japón).

Químico en el Dpto. de Química de la Univ. de Kyoto con el Prof. I. Watanabe en el Instituto de Investigación de Virus. Importante investigador en el Massachusetts Institute of Technology (MIT) en Cambridge, MA, EE.UU. Describe el «Principio genético de la generación para la diversidad de anticuerpos» y que ciframos en el área de la Inmunidad Adaptativa-molecular. Por ello se le concede el Premio Nobel. La maduración de los LB se acompaña de cambios específicos en la estructura de los «genes de Ig» y en la expresión del RNAm, en correspondencia con los cambios en la producción de las diversas formas de las moléculas de Ig. Explica la diversidad del repertorio de especificidades de Ac, que se produce por presencia de múltiples genes *V* (variable), *D* (diversidad) y *J* (unión), en la línea germinal; sus asociaciones combinatorias; la diversidad de la unión; y sobretodo en las respuestas secundarias a Ag a las mutaciones somáticas de los genes *V*, que maduran la afinidad de las respuestas de los Ac. Concreta una especial diferenciación de los LB y de la base molecular de la expresión de las Ig. Los genes de las Ig sufren un proceso de

recombinación o reordenamiento del DNA somático, durante la ontogenia de la propia Cel.B de gran interés en la síntesis de Ac. Investigó en el «gen codificante para la subunidad polipeptídica del receptor Cel.T», así como en el «gen de la cadena pesada de Ig».

Si la síntesis de Ac específicos que induce la aplicación de un concreto preparado vacunal (como Ag específico), es básica en Vacunología, ello nos lleva a valorar la enorme aportación a la Vacunología Médica de este reconocido Químico investigador que trabajó con I. Watanabe (Kyoto), R. Dulbecco (EE.UU), N. K. Jerne (Basilea), Ch. Steinberg (Basilea) y S. Luria (EE.UU).

PREMIO NOBEL QUÍMICA 1993 (2)

Kary B. MULLIS (1/2)

Nacido en 28-12-1944, Lenoir, North Carolina (EE.UU.).

Como Bioquímico investigador, en 1983 constata que el DNA puede replicarse «*in vitro*». Su idea era obtener grandes cantidades, a partir de un pequeño fragmento de DNA específico. En 1985 desarrolló una nueva técnica que permitió, la síntesis de grandes cantidades a partir de un fragmento de DNA específico, como determinada secuencia (sin clonarlo y que lleva a una gran importancia práctica y biotecnológica). Actualmente sus aportaciones han permitido obtener «amplificaciones de secuencia concreta de DNA», del orden de 100.000 veces, en menos de 1 hora en el Laboratorio, pero con grandes requerimientos de no contaminación.

Esta tecnología es la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR- *Polymerase Chain Reaction*) obtenida por el investigador en Lab.CETUS, del que adquirió la patente el Lab.ROCHE. Hoy conocemos diferentes tipos de PCR tales como: PCR - convencional; PCR en tiempo real; PCR multiplex; PCR anidada (Nested-PCR).

También se puede aplicar PCR-cuantitativa sin utilización de isótopos; y hoy se puede transcribir el RNA a DNA y luego amplificar este último DNA.

Por otro lado también el investigador ha trabajado en el ligando químico sintetizado con «*alfa-1, 3 gal-gal*» respecto a nuevas cepas de *virus gripal*.

Hoy las determinaciones que describe, son aportación de extraordinario valor como pruebas-TAAN (Técnica Amplificación Ácido Nucléico)

rápidas, sensibles y específicas, para «identificación de patógenos de interés vacunológico», y para «vigilancia epidemiología molecular», con el fin de ayudar a definir el origen geográfico de virus y cepas circulantes, de interés a la Vacunología Médica.

PREMIO NOBEL FISIOLOGÍA / MEDICINA 1996 (2)

Peter C. DOHERTY (1/ 2)

Rolf M. ZINKERNAGEL (1/2)

15-10-1940, Brisbane (Australia).

06-01-1944, Riehen, Basel (Suiza).

Veterinario en la Univ. Queensland y luego investigador en Diagnóstico Viroológico y en Neuropatología en Edimburgo y Canberra, luego en Philadelphia. Tras su retorno a Australia, continua sus estudios sobre patogénesis viral e inmunidad.

Médico en Suiza, luego en Canberra (Australia 1973) donde investiga el papel de la Inmunidad Celular *vs.* I. por anticuerpos, al coincidir con Doherty. Posterior trabajo en La Jolla y Harvard. Retorna a Zurich al Inst. de Inmunología Experimental sobre funciones del Sistema Inmune, el timo y virus.

Descubren (1973) los mecanismos de la Inmunidad Celular y ello aporta valioso conocimiento sobre los LT responsables de la I. Celular frente a los patógenos intracelulares (algunas bacterias y todos los virus) y que además regulan las respuestas de células B. Los LT-CD4 reconocen los antígenos en el contexto de MCH-clase II, principalmente los LTh-colaboradores; y los LT-CD8 ejercen principal función citotóxica como LTc-citotóxicos y reconocen el antígeno en el contexto de MCH-clase I, destruyendo o no la célula infectada. De la interacción patógeno-ser humano, se deriva el tipo de respuesta y esta es la que se necesita como inducción, en el diseño de vacuna concreta. La respuesta inmune debe ser adaptada según el patógeno, mediante anticuerpos y/o inmunidad celular, y ésta última es a la que tanto han aportado, estos 2 P. Nobel con sus investigaciones inmunológicas, de interés a la Vacunología Médica, en cuanto concierne a la especificidad de la «defensa inmune-celular».

**PREMIO NOBEL FÍSICA 1906
(1)**

Joseph Jonh THOMSON

18-12-1856, Cheetham Hill,
Manch. (U.K.).
30-08-1940, Cambridge (Reino
Unido).

Fue Físico Atómico en Cambridge.

Un original estudio de «Rayos catódicos» culminó con el descubrimiento del electrón. Los «electrones» forman parte de los átomos. Consigue la desviación (deflección de trayectorias de rayos), producida por campos eléctricos y magnéticos.

Luego trabajó con «Rayos anódicos» e iones de carga positiva.

A partir de teoría e investigaciones experimentales, estudió la conducción de electricidad por gases.

**PREMIO NOBEL QUÍMICA
1922 (1)**

Francis William ASTON

01-09-1877, Harborne, Birmingham (U.K.).
20-11-1945, Cambridge (Reino
Unido).

Este Químico y Físico trabajó en la separación de dos isótopos del gas inerte Neón, utilizando «espectrómetro de masas» y amplía este concepto a otros elementos químicos.

Han sido esenciales sus descubrimientos (1919) por espectrometría de masas (EM) para isótopos no radioactivos. Con sus investigaciones hay mejora del enfoque de partículas desviadas.

Citamos a ambos investigadores, por cuanto sus trabajos son un antecedente para el estudio de las futuras «determinaciones de proteínas específicas», mediante «análisis de espectrometría de masas (EM)», que se desarrollarán para interés de identificaciones exactas en Bacteriología y en Vacunología Médica.

PREMIO NOBEL QUÍMICA 2002 (3)**John B. FENN (1/4)**

15-06-1917, New York (EE.UU).
10-12-2010, Richmond, Virginia
(EE.UU).

Químico y Físico en la Univ. Yale, donde desarrolla métodos blandos-fáciles de desorción/ionización como análisis con espectrometría de masas (EM), para «separación de macromoléculas biológicas».

Aplica como técnica diagnóstica la EM-ESI (*electrospray ionization*), para la «separación de macromoléculas biológicas, especialmente proteínas».

Ha sido un antecedente para el estudio de las posteriores determinaciones, mediante «análisis de espectrometría de masas (EM), hacia la tecnología MALDI-TOF», en Bacteriología con aspectos concretos de interés a la Vacunología.

Kiochi TANAKA (1/4)

03-08-1959, Toyama City (Japón).

Ingeniero Electrónico en Japón que investigó, el que cuando moléculas con carga eléctrica (iones), son aceleradas en un campo eléctrico, su velocidad depende de la carga iónica y peso. En sus investigaciones se utiliza láser para la Ionización y para volatilizar muestras sólidas (*laser desorption*) consiguiendo ionizar sin degradar (1987).

Debe destacarse que Biofísicos de Frankfurt en 1988 (M. Karás y F. Hillenkamp), con tecnología de ionización con láser sobre matriz orgánica, designan como técnica MALDI la separación y que posteriormente en 1996 comprueban que era posible con ella, la identificación de ciertas proteínas específicas de bacterias en cultivos (intactas).

En adelante se conoce como técnica analítica bacteriológica MALDI-TOF (*Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight*), de gran utilidad actualmente para etiquetar etiología de ciertas infecciones bacterianas. Actualmente esta nueva tecnología analítica, ha permitido el «desarrollo de precisas identificaciones» de ciertas muestras clínicas de interés en Vacunología Médica, a los efectos de: identificación etiológica específica bacteriana; confirmación de fallos vacunales; diagnósticos con tipificación de casos primarios en brotes de interés vacunológicos; búsqueda de nuevos antígenos para el desarrollo vacunal; tipificación molecular para clonalidad de aislados; diagnóstico precoz ante amenazas de

bioterrorismo (*Y.pestis*, *B.anthraxis*); y detección de contaminantes en la Industria de fabricación vacunal.

Estimamos que estas prestaciones a la Bacteriología, de estos cuatro Premios Nobel últimos citados, son aportaciones esenciales indirectas, a la Vacunología Médica actual y quedan así recogidas.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 2008 (3)

Harald zur HAUSEN (1/2)

Nacido en 11-03-1936, Gelsenkirchen (Alemania).

Este Médico e investigador excelente en la década de los 70 del siglo XX, aisló en liebres dos cepas de *Papilomavirus*. En 1983 demuestra que el cáncer de cérvix en mujeres, es causado por determinados genotipos de alto riesgo (*high risk*) del *Virus Papiloma Humano (VPH)*, cuando genes concretos virales, quedan incorporados en el DNA de las células huésped y generan infección persistente. El *VPH* queda definido como «causa necesaria» en el desarrollo lesional a través de los estadios, que llevan al cáncer de cérvix (ASC-US-lesión escamosa atípica de significado incierto > LSIL-*low squamous intraepithelial lesion* > HSIL-*high* > Cáncer). «Persistencia viral y transformación celular con malignización» en concatenación evolutiva, también luego visto, para otras localizaciones anatómicas. En la actualidad han sido descritos más de 100 diferentes tipos de *VPH*, de los que 37 se transmiten a través de contacto sexual humano como ETS. Sus investigaciones y su descubrimiento, fueron fundamentales en años posteriores, al facilitar para otros investigadores, el desarrollo de vacunas recombinantes genéticas, con *VPH*-denominados de Alto Riesgo (en principio los *genotipos 16 y 18*), constituyendo la segunda vacuna de uso en Vacunología Médica, para la utilización «preventiva de cáncer» en la especie humana, disponible desde 2006 (la 1ª fue la hepatitis B), al evitar la infección que posteriormente pudiera evolucionar de forma, infección crónica, latente y persistente. Hoy se añaden también como de Alto Riesgo, los *genotipos 31,33,45,52 y 58*. Además se dispone de preparados vacunales que añaden dos *genotipos (6 y 11)* no cancerígenos, frente a verrugas genitales. La última vacuna disponible es la nonavalente (*16,18,31,33,45,52,58* para cáncer y *6,11* para verruga genital); y las dos anteriores fueron la bivalente (GSK=*16,18*) y la tetravalente (MSD-AP=*6,11,16,18*).

Es «Vacuna preventiva» de subunidades víricas, partículas similares al virus (*virus like particles VLP*) obtenida por ingeniería genética (proteína principal de la cápside L-1), en células de insecto infectadas por *Baculovirus* (GSK-bivalente); o en levaduras *Sacchar. cerevisiae* (MSD-AP-tetravalente), «frente a infección» y «frente a cáncer» (cervix, vulva, vagina, ano, pene y determinados de cabeza-cuello). También su descubrimiento, en años posteriores ha facilitado el desarrollo de test analíticos diagnósticos e inmunohistoquímicos, a partir de material genético de *VPH* y de *VPH*-HR (alto riesgo). Todo ello expresión del progreso científico en Vacunología Médica, desde lo descubierto por Hausen.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 2008 (3)

Luc MONTAGNIER (1/4)

Nacido en 18-08-1932, Chabris (Francia).

Médico e investigador que desde 1972 en la Unidad de Oncología Viral de I. Pasteur (París), va estableciendo su equipo de investigación virológica (Barré-Sinoussi F, Chermann J C y otros). En enero de 1983 este equipo, evidencia un nuevo *Retrovirus* tras ser obtenido de una biopsia de ganglio linfático humano en los laboratorios I. Pasteur, por lo que le denominaron *LAV* (*Lymphadenopathy Associated Virus*).

Taxonómicamente fue redenido como *HTLV-III* y posteriormente (1986) de forma definitiva como Virus de la Inmunodeficiencia Humana (*VIH*). Este *VIH-1* ha sido dividido en 4 *genotipos* (M,O,N,P), que siendo M el mayoritario, tiene 11 *subtipos* (A-K) y predomina en Europa Occidental y América del Norte el B. La dificultad radica a efectos vacunales (que llevan a cabo este y otros investigadores) en: (1) la variabilidad antigénica de superficie; (2) que tiene transmisión célula-célula por sincitios; (3) permanecer oculto en sitios inaccesibles a los efectores del Sistema Inmune; y (4) queda como provirus integrado en genoma celular y como infección persistente. Investigación muy difícil y costosa tanto para la «vacuna preventiva» como para la «vacuna terapéutica», pues debe inducir producción de Ac. neutralizantes e inmunidad mediada por células específicamente.

En España en el año 2000 recibe el Premio Príncipe Asturias de Investigación Técnica y Científica, que comparte con Robert Gallo (Maryland-EE.UU).

Han fracasado investigaciones sobre vacunas de: (1) virus inactivado completo; (2) virus atenuado; (3) de subunidades de péptidos de *VIH-1*; (4) las que ceban la respuesta con vectores *adenovirus*-defectivos, *vaccinia* y virus *canary-pox*.

Se investiga «vacuna terapéutica» con el uso de virus vectores no dañinos, como portadores de ciertos genes de *VIH* (recombinante genética). En España está en estudio la de virus vector *MVA* (*Modified Vaccine Ankara*) que es cepa *vaccinia* hiperatenuada, que porta genes *Env/Gag-Pol-Nef* del *VIH-1* subtipo *B*, en los laboratorios del Centro Nacional Biotecnología-CSIC (Dr. Mariano Esteban), Hospital Clínico de Barcelona (Dr. Felipe García) y Hospital G. Marañón de Madrid (Dr. López Bernaldo de Quirós).

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 2008 (3)

Françoise BARRÉ-SINOUSI (1/4)

Nacida en 30-07-1947, París (Francia).

Esta Dra. en Ciencias se inició en 1974 como Viróloga en el I.Pasteur (París) y con el equipo del Dr. Montagnier desarrolla profundas investigaciones sobre el *Retrovirus* humano. Son claves sus análisis para detección de la síntesis de *retrotranscriptasa* viral en cultivo de linfocitos de enfermo con este virus, que no genera malignización por transformación y que será en adelante el denominado *LAV* (enero-1983). Sin las aportaciones sobre «metodología para identificación de los primeros *Retrovirus* humanos» (llevadas a cabo en EE.UU con el Dr. R. Gallo, quien trabajaba en *HTLV-I* en casos de leucemia LT en adulto-1981), no habría diagnosticado este nuevo virus, debiendo citar que el Dr. Jean-Claude Chermann, investigaba en el equipo de París.

También identificó el *VIH-2* a partir de pacientes de África.

Su descubrimiento hizo posible la clonación rápida del genoma *VIH-1* para «diagnóstico analítico» y «desarrollo de fármacos antirretrovirales», que han limitado la expansión de la pandemia SIDA y para valorar sus orígenes y ser base para «futuras vacunas preventivas y terapéuticas».

Las investigaciones de estos dos franceses (Montagnier y Barré-Sinoussi) sobre el *VIH* han llevado a muy importantes avances en Biología Molecular, Inmunología y Farmacología, constituyendo importantísima aportación enfocada tanto a las investigaciones por otros, sobre «vacu-

na terapéutica» para paciente, como «preventiva» preexposición, frente a esta muy extendida enfermedad y que a día de hoy todavía no tiene curación definitiva, pese al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y que afecta a millones de personas en el mundo, con alta morbi-mortalidad (más en países de bajo nivel socio-económico) y que ha producido profundos cambios sociales.

En 2008 el Instituto Karolinska (Suecia) a los 25 años del descubrimiento del VIH (SIDA) especificaba: «Nunca antes la Ciencia y la Medicina han sido tan rápidas, a la hora de descubrir, identificar el origen y aportar tratamiento para una nueva enfermedad». Con esperanza pese a las dificultades, se anhela su desarrollo vacunal, que debe considerar a los más desfavorecidos mundialmente.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 2011 (3)

Jules A. HOFFMANN (1/4)

Nacido en 02-08-1941, Echternach (Luxemburgo).

Inmunólogo en la Univ. de Estrasburgo y luego Director del CNSR (Centro Nac. de Investigación Científica) de Francia. Sus trabajos sobre el Sistema Inmune identifican dos líneas de defensas, que corresponden a la Inmunidad Innata y a la Inmunidad Específica Adaptativa.

Sus investigaciones llevan al descubrimiento de la Activación y Regulación del Sistema Inmune, con especial referencia al «receptor de reconocimiento de patrones» (PRR- *pattern recognition receptor*), que capta las estructuras microbianas (PAMP-*patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos*) del agente infeccioso que ataca, pero al tiempo inicia la respuesta inmunitaria.

Como Director comunicó y difundió con su visión integradora y conceptual, en 1996, lo que su equipo de investigación con los Dres. B. Lemaitre (actualmente en Lausana-Suiza) y J. M. Reichhart, descubre como «proteína TOLL», a partir del *gen toll* de la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*-mosca de la fruta) con propiedades de defensa ante bacterias y hongos.

En 1997 descubren la correspondiente «proteína similar al receptor TOLL pero en humanos» (TLR *toll like receptor*) que es un tipo de «receptor de reconocimiento de patrones» que actúa como lector del código de barras del microbio, al identificar los PAMP de este. En función del

tipo PAMP que reconocen y de su localización, los TLR se diferencian en grupos.

Así TLR-(1,2,4,5,6) están en superficie celular para reconocer componentes bacterianos y los TLR- (3,7,8,9) están intracelulares y reconocen componentes virales y ácidos nucleicos. Otras moléculas receptoras PRR descritas después por otros investigadores, están situadas en plasma, intersticios y células epiteliales de ciertas mucosas (PRR- extracelulares = opsoninas); o situadas en macrófagos, neutrófilos y células endoteliales («PRR-celulares» en membrana superficial o del retículo endoplásmico y vacuolas= lectinas tipo *C-CLR*), ó son los receptores de LPS, receptores tipo *TOLL (1-10)*, tipo *NOD*...

Éstos receptores reconociendo microorganismos, tras la unión desencadenan la Inmunidad Innata (generando cascada de cinasas y producción de citocinas ...), encargada de la «activación celular, que conduce a la iniciación de la respuesta inflamatoria» y también a la activación de los L.T (componentes de la Inmunidad Adquirida).

PREMIO NOBEL FISIOLOGÍA / MEDICINA 2011 (3)

Bruce A. BEUTLER (1/4)

Nacido en 29-12-1957, Chicago, Illinois (EE.UU).

Sus investigaciones corresponderán a la Inmunidad Innata y llevan conjuntamente al descubrimiento de la Activación y Regulación del Sistema Inmune, con especial referencia al Receptor Proteico.

En 1998 descubre el ligando LPS (lipopolisacárido) de TLR-4.

Uno de los receptores TOLL y otros receptores de inmunidad innata son descritos. En adelante descubre el TNF (*tumor necrosis factor*). Aporta grandes conocimientos sobre los componentes moleculares de la I.Innata y de su papel en la defensa del organismo.

Se constata que la respuesta Inmunitaria Específica Adaptativa, inducida en su caso por vacunas, sigue siendo «dependiente de la Respuesta Innata» previa.

Las investigaciones de estos dos Premios Nobel de 2011 arriba citados, han aportado grandes conocimientos sobre los «componentes moleculares que activan la Inmunidad Innata» y sobre su papel en la defensa del organismo, aumentando su interés vacunológico, pues la respuesta Innata también inicia la Inmunidad Específica de antígeno.

PREMIO NOBEL FISIOLÓGÍA / MEDICINA 2011 (3)**Ralph M. STEINMAN (1/2)**

Nacido en 14-06-1943, Montreal (Canadá). Fallecido (Ca. de páncreas) en 30-09-2011 (3 días antes de ser anunciado su Premio Nobel), Manhattan (EE.UU.). Nunca antes se había concedido el Premio Nobel a Científico fallecido.

Biólogo, Químico y Médico que en el Laboratorio de Fisiología Celular e Inmunología de Rockefeller University, en 1973 descubre junto con Dr. Z. A. Cohn, el «papel de las Células Dendríticas (CD) en el sistema inmunitario», como células presentadoras de un antígeno (CPA) únicas capaces de activar a *LT-naive* y con su poder para activar (células de la I. Adquirida) y regular, la capacidad Adaptativa del S. Inmune, como Inmunidad Específica Adquirida Activa. Las CD captan el Ag., lo procesan en péptidos que transportan a los órganos linfoides y allí son presentados los Ag., a los LT.

También llevan a conocer que la estimulación de CD, permitiría el desarrollo de «nuevos adyuvantes» de vacunas (hoy en ensayos clínicos). En 2010, inició en el Rockefeller University Hospital NY, un Ensayo Clínico fase I, con vacuna frente al *VIH* a partir de células dendríticas CD.

Las CD-madura tras «adquirir el material extraño-antigénico», se activa por señal bioquímica desde los PAMPR (receptores de patrones moleculares asociados a microorganismo patógeno) y se liberan «citocinas» de fase aguda. Ya como CD madura, cambia de función y se dirige al ganglio linfático a su zona concreta. La presentación de Ag. puede ser en CPA como unido a: 1) MHC-I para las LT-CD-8 y NK; ó 2) MHC-II para las LT-CD-4. Si aumenta la expresión de MHC-II y coestimuladores, se liberan citocinas que aumentan localmente la respuesta de LT-Helper.

En Vacunología se ensaya la estimulación de CD, tanto fuera como dentro del organismo, para utilizarlas en infecciones y cáncer. En Oncología, como estímulo para la respuesta adaptativa antitumoral mediante, «vacunas terapéuticas dirigidas», por extracción y estimulación con Ag. tumorales y posterior reinfusión al paciente.

Aporta a la Vacunología Médica, el descubrimiento de la célula dendrítica (CD) y su protagonismo en la Inmunidad Adaptativa.

Y terminamos el análisis de las que estimamos aportaciones directas/indirectas, de estos 40 Premios Nobel a la Vacunología Médica, como encuentro, con lo que reza el Lema de esta RANM, «*Ars cum natura ad salutem conspirans*» y que interpretamos: el «arte» de estos Científicos investigadores y los que les continúan, con la «naturaleza» del organismo humano y de los microorganismos, «colaborando en pro de la salud».

Merecido reconocimiento para quienes desde la soledad de sus Laboratorios, pero con justa y posterior valoración y con gran prestigio científico y social, han perseguido con tenacidad y esfuerzo, el progreso de las Ciencias, del que en «referencia directa o indirecta» se ha enriquecido y enriquecerá la Vacunología Médica. Honor imperecedero a todos ellos.

BIBLIOGRAFÍA

- Global Comisión for the Certification of Smallpox Eradication. The achievement of the Global Eradication of Smallpox. Geneva. World Health Organization, 1979.
- Jenner, E. An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae. London. Low, 1789.
- Piédrola Gil, G. La viruela, la primera enfermedad pestilencial prácticamente erradicada del mundo. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, tomo XCIV, Madrid, 1977.
- Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. Anal Chem. 1988; 60: 2299-301.
- Tanaka K, Waki H, Ido Y, Akita S, Yoshida Y, Yoshida T, *et al.* Protein and polymer analyses up to m/z 100,000 by laser ionization time-of-flight mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 1988; 2: 151-3.
- Seng P, Drancourt M, Scola B La, Fournier P, Rolain JM. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. Clin Infect Dis. 2009; 49: 543-51.
- Blumberg B, Alter H, Visnich S. A «new» antigen in Leukemia sera. JAMA. 1965;191: 541-46.
- Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. Proc Soc Exp Biol Med. 1954; 86:277-86.
- Katz SL, Enders JF. Immunization of children with a live attenuated measles-virus vaccine. Am J Dis Child. 1959; 98:605-7.
- Enders J, Weller T, Robbins F. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. Science. 1949; 109: 85-7.
- Zur Hausen H. Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinoma. Current Topics in Microbiology and Immunology. 1977; 78:1-30.

- Kornesay JR, Roger M, Davies PO, Shepard AP, Guerrero NA, Lloveras B, *et al.* International proficiency study of consensus L1 PCR assay for the detection and typing of human papillomavirus DNA: evaluation of accuracy and intralaboratory and interlaboratory agreement. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(3):1080-6.
- De Williers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004; 324(1): 17-27.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axier-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozembaun W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983;225:63-66.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 21 DE MARZO DE 2017

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

**REPERCUSIÓN DE LA ACTUALIZACIÓN DE
LAS MATERNIDADES DEL SISTEMA MADRILEÑO
DE SALUD EN LA MATERNIDAD DEL HOSPITAL
GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**

***IMPACT OF THE REFORM IN THE MATERNITIES OF
THE MADRID HEALTH SYSTEM ON THE MATERNITY
OF THE GENERAL UNIVERSITY HOSPITAL
GREGORIO MARAÑÓN***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

**INFLAMACIÓN, GLUCOSA Y DAÑO VASCULAR
*INFLAMMATION, GLUCOSE AND VASCULAR DAMAGE***

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS F. SÁNCHEZ FERRER
(Académico Correspondiente),
D.^a CONCEPCIÓN PEIRÓ Y
D. SALVADOR MONCADA (Académico de Honor)

**REPERCUSIÓN DE LA ACTUALIZACIÓN DE
LAS MATERNIDADES DEL SISTEMA MADRILEÑO
DE SALUD EN LA MATERNIDAD DEL HOSPITAL
GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**

***IMPACT OF THE REFORM IN THE MATERNITIES OF
THE MADRID HEALTH SYSTEM ON THE MATERNITY
OF THE GENERAL UNIVERSITY HOSPITAL
GREGORIO MARAÑÓN***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

Resumen

Desde que se inauguró el nuevo Hospital Materno Infantil del HGUGM, hace ya 15 años, el Sistema Madrileño de Salud (SMS) ha realizado numerosos cambios en la asistencia hospitalaria de las Maternidades. Se ha reestructurado la del Hospital de San Carlos, se ha cerrado la de Santa Cristina, y se han inaugurado otros 8 nuevos centros. Todo esto ha ocasionado importantes cambios en la distribución de las pacientes de Madrid, lo que en nuestro caso, ha llegado a duplicar en ocasiones el número de partos para lo que estaba programada la Maternidad del Gregorio Marañón, hasta que funcionaron las nuevas, lo que ha supuesto más de cinco años de adaptación a los cambios que planificaba el SMS. Nos ha parecido necesario hacer un estudio estadístico de los resultados que hemos obtenido tanto en la Morbimortalidad materna como en la fetal. Los resultados obtenidos demuestran que en cuanto a la madre se refiere, solamente se ha observado un incremento en la incidencia de cesáreas, atribuible a una disparidad en el criterio obstétrico de los equipos sanitarios, que se integraron al cerrar los paritorios de sus maternidades. Con respecto a los resultados fetales, no se ha observado un incremento ni en la mortalidad ni en la morbilidad.

Podemos deducir que estas importantes modificaciones en la asistencia obstétrica que ha realizado el SMS, no ha supuesto un perjuicio en los resultados maternos ni en los fetales, en la Maternidad del Hospital Gregorio Marañón.

Abstract

Since the inauguration, fifteen years ago, of the new Maternal and Children's Hospital of the HGUGM, the Madrid Health System (SMS) has made numerous changes in the hospital care of the Maternities. The San Carlos Hospital has been restructured, the Santa Cristina Hospital has been closed, and eight new centers have been opened. All this has caused important changes in the distribution of patients in Madrid. In our case, has sometimes doubled the number of births for which the Maternidad del Gregorio Marañón was designed, until the new ones worked. More than five years of adaptation to the changes planned by the SMS were necessary to normalize the situation. We thought it was important to make a statistical study of the results obtained in both maternal and fetal morbidity and mortality. The results show that, as regards the mother, only an increase in the incidence of caesarean sections has been observed, attributable to a disparity in the obstetric criteria of the health teams, which were integrated when closing the maternity ward. With respect to fetal outcomes, no increase in mortality or morbidity has been observed.

We can conclude that these important changes in the obstetric assistance that the SMS has made, have not meant a detriment in the maternal or fetal results in the Maternity of the Hospital Gregorio Marañón..

El 2 de octubre de 2003 se inauguró el nuevo Hospital Materno Infantil del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, obra del arquitecto Rafael Moneo. El y su equipo han conseguido ubicar con exactitud, todas las funciones que precisábamos realizar tanto los médicos, como la enfermería y la administración. Los resultados han sido excelentes a juzgar por los datos estadísticos, así como por la opinión de las pacientes y sus familiares. Ciñéndonos a la asistencia Obstétrica, impusimos el criterio de que el parto es una unidad funcional, que no puede separarse en su asistencia en los clásicos periodos de dilatación y expulsión, lo que obliga a desplazar a la paciente desde la sala de dilatación, hasta el llamado paritorio. El número de niños nacidos durante ese recorrido había sido tan numeroso, que estábamos dispuestos a terminar con tan absurda costumbre. Ahora la paciente ingresa directamente con sus familiares más allegados, generalmente la madre y la pareja, y a través de un circuito externo, en una habitación similar a las de un sanatorio privado, pero que esta dotada con todo el material necesario para asistir un parto normal, para lo cual la cama se transforma fácil y rápidamente en el popularmente llamado potro. En esta posición se pueden practicar, además, operaciones obstétricas vaginales, como son el fórceps, la ventosa y las espátulas. El anestesista realiza el tipo de analgesia o anestesia requerido, para lo que dispone incluso del material necesario para una anestesia general. Pero las Cesáreas no se practican allí, sino que se rea-

lizan en el Bloque Quirúrgico, que esta lindando con los Paritorios del Bloque Obstétrico al que nos estamos refiriendo. Por último, y también dentro de la habitación, el Neonatólogo asiste al recién nacido, en un soporte que cuenta con todo el material necesario para la reanimación o la resucitación. Tradicionalmente asistíamos una media de 5.000 partos al año, por lo que calculamos que con ocho habitaciones-paritorio sería suficiente para incluso atender a 6.000 partos-año.

Dentro de esta Sección del Bloque Obstétrico, contamos entre otros servicios, con una Sala Central para Monitorizar todos los partos, lo que no es ninguna novedad, como si que lo es una Sala de Expectantes, destinada a vigilar tanto las inducciones de parto como a las pacientes ingresadas por alguna patología próxima al comienzo del parto; valgan de ejemplo la amenaza de prematuridad, o las toxemias gravídicas. También se atienden a aquellas que en el puerperio precoz muestran cualquier tipo de patología, como una hemorragia, o que han precisado de una ayuda instrumental. Esto ha supuesto un avance, verdaderamente extraordinario, mejorando resultados de la morbilidad materna, al tiempo que reduce el personal especializado en las salas de puérperas.

Lo expuesto hasta ahora, marcó una nueva concepción en la asistencia obstétrica hospitalaria en España, por lo que la nueva maternidad ha servido de modelo para la construcción de las actuales maternidades de toda la Nación.

Entre los años 2003 y 2007 se edificaron ocho nuevos Hospitales con asistencia Obstétrica en la Comunidad de Madrid, y prácticamente todos eran operativos en 2008. Venían a unirse a la red ya existente, para actuar como piezas de descarga de los grandes hospitales de Madrid, todos ellos catalogados como de Complejidad Alta. En la Fig. 1 vemos los resultados de la última revisión del Observatorio de Resultados del Servicio Madrileño de Salud, (SMS) en febrero de 2017. Los que tienen más actividad son, por orden de antigüedad, los Hospitales Universitarios Gregorio Marañón, La Paz, y el 12 de Octubre. Este último está llevando a cabo una conducta muy restrictiva en la admisión de pacientes sin patología, por lo que está disminuyendo el número de partos a menos de la mitad de comienzos del año 2000. En el Hospital Clínico de San Carlos y en la Fundación Jiménez Díaz se asisten partos de Complejidad Alta, pero su aforo es notoriamente inferior al de los tres anteriores. La Maternidad del Hospital de Puerta de hierro es la más moderna, y hasta la inauguración del construido en Majadahonda, no se han asistido partos

	Partos			Porcentaje de partos por cesárea		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Baja complejidad						
H. El Escorial	325	337	290	33,23%	27,00%	23,79%
H.U. del Tajo	695	728	685	22,73%	17,72%	16,93%
H.U. del Henares	1.075	1.014	967	20,37%	25,15%	23,06%
H.U. Infanta Cristina	1.834	1.806	1.871	19,68%	22,09%	19,35%
H.U. Infanta Elena	1.350	1.323	1.270	17,11%	19,43%	16,54%
H.U. del Sureste	974	1.051	1.075	20,53%	19,60%	20,37%
Media complejidad						
H. Gómez Ulla	512	489	521	27,15%	29,24%	23,42%
H.U. Rey Juan Carlos	1.404	1.654	1.834	12,75%	16,81%	13,14%
H.U. de Torrejón	1.991	2.449	2.365	16,17%	18,17%	18,56%
H.U. de Fuenlabrada	1.990	1.976	1.893	16,98%	17,76%	15,21%
H.U. Fundación Alcorcón	1.480	1.524	1.559	20,34%	19,75%	15,14%
H.U. de Getafe	1.757	1.813	1.786	20,49%	21,79%	20,55%
H.U. Infanta Leonor	2.116	2.105	2.175	20,51%	21,52%	20,51%
H.U. Infanta Sofía	2.164	2.209	2.300	20,29%	19,87%	20,26%
H.U. de Móstoles	997	985	975	22,67%	22,94%	20,92%
H.U. Príncipe de Asturias	1.691	1.879	1.905	21,11%	23,63%	19,84%
H.U. Severo Ochoa	1.443	1.382	1.348	23,98%	25,25%	22,85%
H.G. de Villalba			410			19,51%
Alta complejidad						
H. Clínico San Carlos	1.927	1.868	1.846	24,49%	24,36%	24,76%
H. Fundación Jiménez Díaz	1.665	1.751	1.652	22,04%	22,10%	21,73%
H.G.U. Gregorio Marañón	5.239	5.236	5.457	17,92%	18,87%	17,76%
H.U. 12 Octubre	4.176	4.109	3.966	24,14%	25,89%	23,68%
H.U. La Paz	5.710	5.607	5.648	25,78%	26,65%	25,42%
H.U. Puerta de Hierro Majadahonda	3.100	3.197	3.054	19,00%	20,71%	20,37%

Figura 1.

Pero además de los Nuevos Hospitales, el S.M.S. hizo otras modificaciones importantes. Por un lado cerró definitivamente la Maternidad de Santa Cristina en el año 2005, remitiendo a las pacientes que les correspondía dar a luz, a nuestro hospital. Por último en 2010 cerró durante dos años la asistencia Obstétrica en el Hospital Clínico de San Carlos, para renovar completamente el área destinada a los partos, remitiéndonos también a nosotros sus pacientes. El problema está en que nuestra Maternidad no había sido concebida para la sobrecarga de partos que hemos tenido que soportar, y aquí queremos objetivar la posible repercusión que esta indudable mejora ha tenido sobre la madre y sobre los recién nacidos. Esto es, el costo que han tenido que pagar las madres e

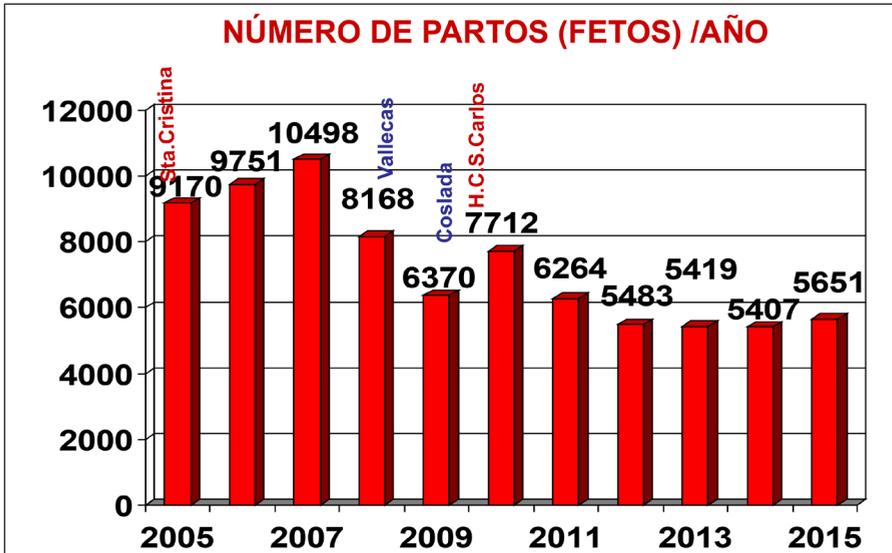


Figura 2.

hijos. Para ello vamos a analizar nuestros datos desde 2005 hasta 2015, considerando normales a los posteriores de 2012, puesto que entonces ya se había recobrado la asistencia que es exclusivamente nos competía. Estos datos los compararemos con los anteriores, para observar si ha habido diferencias atribuibles al exceso de partos asignados. Comenzaremos por los resultados maternos para después analizar los fetales.

En la fig. 2 se puede ver que en el año 2005 asistimos 9.170 partos, casi el doble de lo planificado, como consecuencia del cierre de la Maternidad de Santa Cristina. En 2008 se abrió la Maternidad de Vallecas, y al siguiente la de Coslada, lo que redujo notoriamente el agobio asistencial. Pero en 2009 nos hicimos cargo de la Obstetricia del Hospital Clínico, empeorando de nuevo la situación. En 2012 todas las estructuras destinadas a la asistencia obstétrica por el S.M.S. estaban en pleno rendimiento, se redistribuyeron las pacientes, y nuestra maternidad empezó a funcionar para los fines que había sido planeada. Como puede verse en la Fig. 3, la media de partos asistidos por día se ha estabilizado en 15, que es lo esperado

Además del número del material a estudiar, interesa conocer las características de estas madres, por si padecen procesos que significan un riesgo en la asistencia, y entonces se clasificaran en partos con Baja, Media o Alta Complejidad. Como es lógico a mayor grado de complejidad habrá mayor patología obstétrica. Dentro del grupo considerado normal,



Figura 3.

vamos a estudiar los factores de riesgo obstétrico. Las pacientes extranjeras suelen aportar más complejidad por un inadecuado seguimiento del embarazo, con mayor patología de la gestación, como toxemias o diabetes gravídicas. Más de 2/3 eran de nacionalidad española (Fig. 4) proporción con tendencia a incrementarse por la disminución de las extranjeras, probablemente debido a la crisis económica, estas retornan a sus países de origen. La edad materna es otro factor de riesgo que también puede influir en los resultados, siendo las gestantes entre 18 y 35 años las que presentan menor grado de complejidad. En la Fig. 5 podemos ver que casi la mitad (42,5%) tenía más de 35 años, con tendencia a aumentar (Fig. 6). Estos datos son muy superiores a los del resto de Europa. Atribuimos esto a que las mujeres suelen decidir tener a su primer hijo pasados los 35 años, edad en que la fecundidad está disminuida. Por esa razón tienen que recurrir a la Fecundación Asistida, con la cual la tasa de embarazos gemelares aumenta. A favor de esto vemos en la Fig. 7 que en 2015, más de la mitad de gestantes eran primíparas y que la tasa de embarazos gemelares (Fig. 8) es superior a la media de España y de USA.

Ya conocemos el material que vamos a analizar para ver si las obras acometidas por el SMS han influido en la salud materna. No ha habido mortalidad en los diez años que estamos estudiando, por lo que este in-

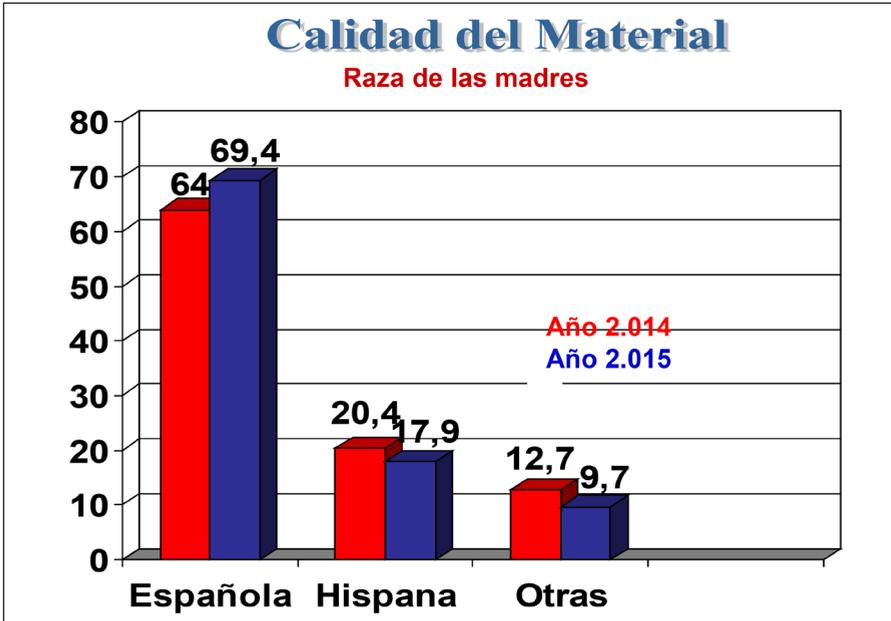


Figura 4.

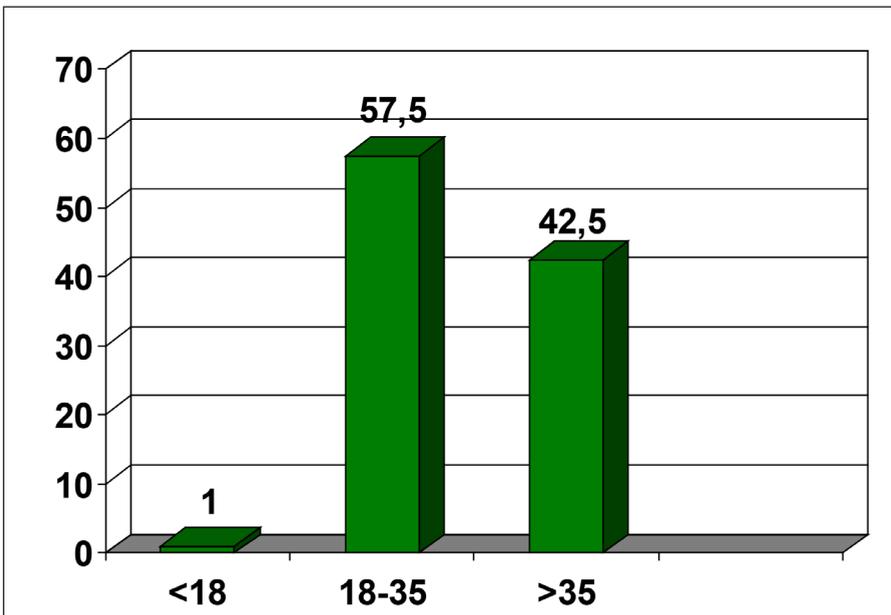


Figura 5.

PACIENTES CON RIESGO POR LA EDAD			
AÑO	2.013	2.014	2.015
Pacientes con >35 años	39,6%	40,2%	42,5%
Media Europea > 35 años	10,9-34,7%		

Figura 6.

dicador no ha variado. Veamos ahora si ha incrementado la morbilidad materna, tomando como marcador la tasa de cesáreas, por ser esta intervención la que significa la mayor agresividad o morbilidad que puede sufrir la madre. Empezaremos por las cesáreas programadas, incluidas en la forma de como inició el parto. En la Fig. 9 vemos que esa la Tasa de Cesárea no ha evolucionados con los años, mientras que se observa que el comienzo espontáneo es cada vez menor, a favor de las inducciones. Estas están indicadas por la patología del embarazo, como puede ser entre otras, el embarazo prolongado, la diabetes o la rotura prematura de membranas. Debido a estos factores de riesgo, no es de extrañar que la quinta parte de las inducciones (Fig. 10) terminaran en cesárea, generalmente por pérdida del bienestar fetal. De todas formas una tasa del 19,3% veremos que se encuentra dentro de lo esperado como normal-

La Tasa global de Cesáreas se muestra en la Fig. 11. Se observa un incremento paulatino hasta el año 2010, estabilizándose a continuación. Hay por lo tanto un aumento de la morbilidad materna atribuible a los cambios que hemos descrito, pero si nos fijamos en la Fig. 12, observamos que la tasa de Cesáreas en los hospitales de Alta Complejidad es muy superior a la que nosotros hemos tenido en los diez años analizados. Debemos consignar que las Maternidades que asimilamos en los primeros años, aportaron sus equipos de médicos de guardia y también de días festivos, con los criterios propios de sus escuelas. Creemos que la mayor Tasa de Cesáreas antedicha, no es imputable a los trastornos que

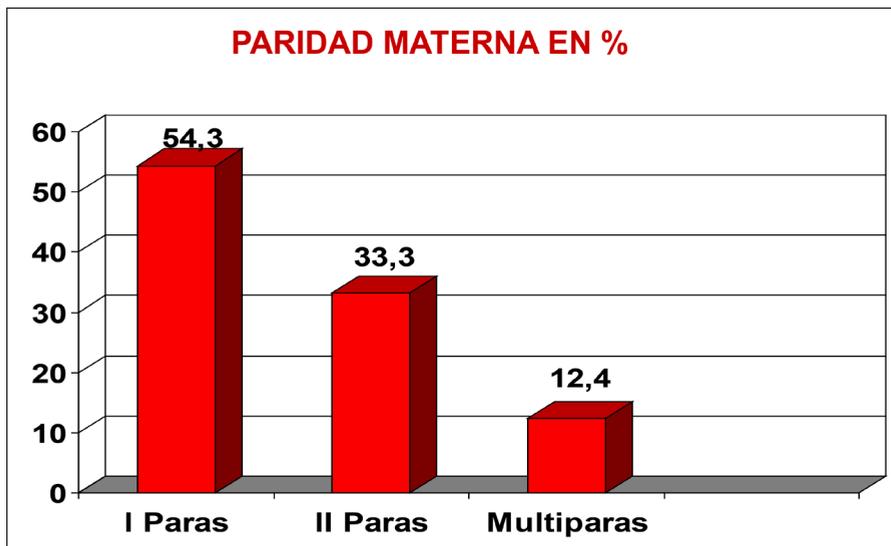


Figura 7.

TIPO DE GESTACIÓN

	2.014	2.015
Feto Único	n= 5068 (96,8%)	n= 5268 (96,5%)
Doble	n= 165 (3,2%)	n= 188 (3,4%)
Triple	n= 3 (01%)	n= 1 (0%)

Gemelar Media en España 2%
Rango en USA 1-2,5%

Figura 8.

COMIENZO DEL PARTO EN %				
	2012	2013	2014	2015
ESPONTANEO	69	68	67	65
INDUCCIÓN	22	25	25	27
CESAREA ELECTIVA	8	7	8	7

Figura 9.

EVOLUCIÓN DE LAS INDUCCIONES EN %		
	2.014	2.015
PARTO VAGINAL	78,2	80,7
CESAREA	21,8	19,3

Figura 10.

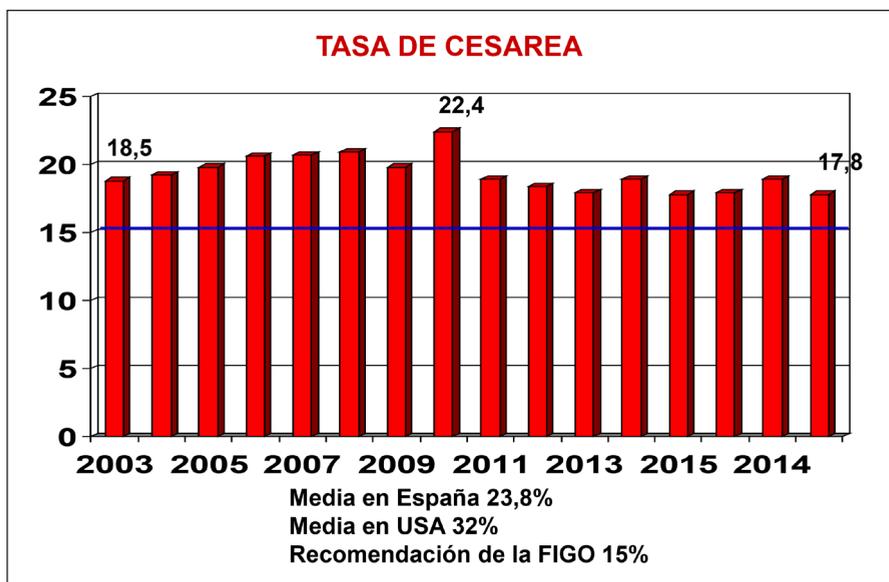


Figura 11.

TASA DE CESAREA (%) EN LOS H. ALTA COMPLEJIDAD *			
AÑO	2.013	2.014	2.015
H.U.Clínico de S.Carlos	24,49	24,36	24,76
H.U.Fundación Jimenez Díaz	22,04	22,10	21,73
H.U.12 de Octubre	24,14	25,89	23,68
H.U.La Paz	25,78	26,65	25,42
H.U.Puerta de Hierro	19,00	20,71	20,37
H.G.U.Gregorio Marañón	17,92	18,87	17,76

Observatorio de Resultados del S.M.S. febrero 2.017 *

Figura 12.

infligieron los traslados mencionados, sino a las diferencias de criterio de los equipos médicos que trabajaron con nosotros. La recta que hay a nivel del 15% representa la Tasa que aconseja la F.I.G.O, tasa a las que siempre hemos superado. Pero esta organización se refiere al promedio de todos los partos, independientemente de la complejidad que tengan, por lo que consideramos que nuestros resultados están dentro de los cánones recomendados. En la Fig. 13 relacionamos los partos asistidos por día y la tasa de cesáreas, no encontrando correlación entre ambos. Esto confirma que no ha habido morbilidad materna imputable a la reestructuración de la asistencia obstétrica.

Pasemos ahora a analizar los resultados fetales. Como hemos hecho con las madres, vamos a estudiar las características de los fetos nacidos en esos diez años, para comprobar el grado de complejidad que entrañaban. Vaya por delante que la prematuridad es, con mucho, la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad fetales. Pero la definición de feto prematuro es un concepto biológico que asignan los Neonatólogos, que aplican a quien precisa de cuidados especiales para sobrevivir fuera de su madre. Por ese motivo, los obstetras hablamos de Pretérmino (Fig. 14) a los que nacen antes de la semana 37, o de Fetos de Bajo Peso al Nacimiento, cuando no alcanzan los 2.500 gr. Este dato lo podemos conocer con aproximación por ecografía durante el embarazo, pero solamente con exactitud tras el parto, motivo por el que manejamos con más frecuencia es el de la edad gestacional. Obviamente a menor edad y/o peso, el feto será más prematuro. En la Fig. 15 relacionamos la edad gestacional con

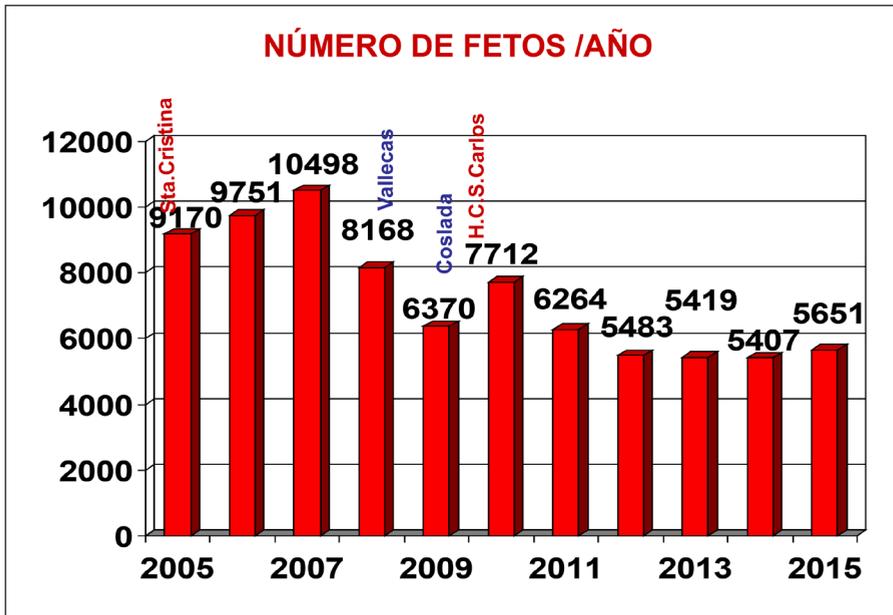
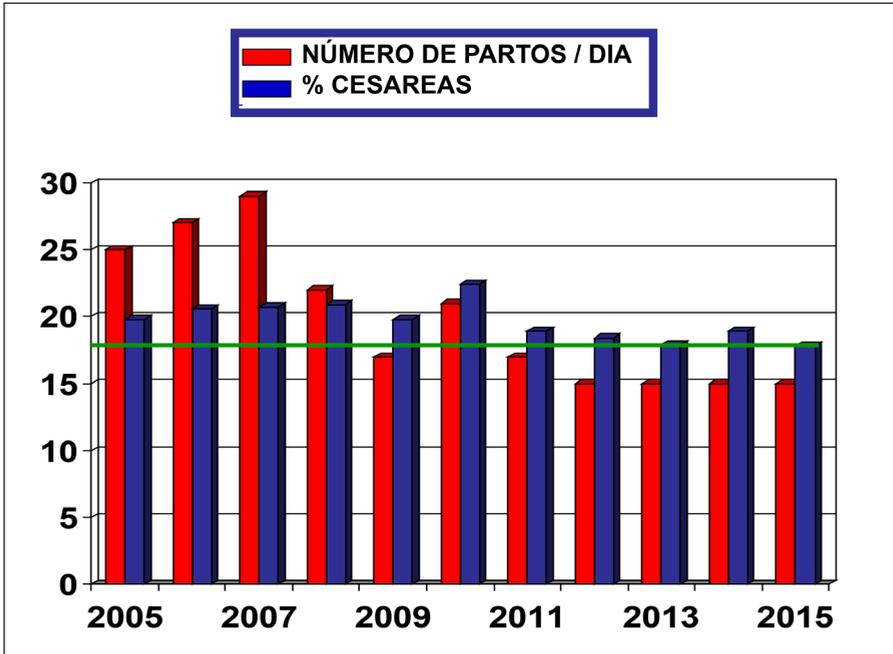


Figura 13.

La Edad Gestacional y/o el Peso Fetal son el factor más importante de su pronóstico.

La Prematuridad es la 1ª causa de mortalidad y morbilidad Perinatales.

Es un concepto Biológico = necesidad de cuidados especiales para sobrevivir fuera del útero.

Datos objetivos para valorar el Obstetra:

1º.- Edad Gestacional: < 37 semanas= pretérmino

2º.- Peso por Eco o al nacer: < 2.500 gr = Bajo Peso

A menor edad gestacional y/o menor peso mayor prematuridad

Figura 14.

EQUIVALENCIA ENTRE SEMANAS Y PESO FETAL

Semanas	p50
22	+/- 500 gr
28	>1.000 gr
30	> 1.500 gr
32	+/- 2.000gr
34	+/- 2.400 gr
37	> 3.000 gr

Figura 15.

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS CUMPLIDAS	
Total de casos	5614 Fetos
Casos Válidos	5607 Fetos
Media	38,63 semanas
Mediana	39
Desviación Std.	2,23
Mínimo	22 semanas
Máximo	42 semanas

Figura 16.

el P50 del peso alcanzado en esa semana. Por debajo de la 22 o 500 grs, se trata de un aborto, ya que la esperanza de sobrevivir pese a todos los cuidados, son prácticamente nulas. A la semana 28 se han superado los 1.000 grs. un verdadero hito para la supervivencia fetal. Pero las infecciones y las lesiones neurológicas son frecuentes hasta que en la 30 semanas se superan los 1.500 grs. El pronóstico varía radicalmente y sigue mejorando hasta que entre las semanas 34-35 se alcanzan los 2.500 grs. Desde entonces y hasta la semana 37 el feto será un pretérmino pero no de Bajo Peso al Nacimiento.

En la Fig. 16 vemos que en 2015 la edad gestacional media fue de 38,63 semanas, algo lejos de la semana 40. Por este motivo se habla de embarazo a término desde la 37 hasta la 42 semana, en que se inicia el embarazo prolongado con sus riesgos. Por este motivo el rango de edades comienza a la 22 y termina a la 42, donde se inducen a todas las embarazadas.

En la Fig. 17 separamos la edad gestacional media de los embarazos únicos de los gemelares. El P50 de los primeros está 38,8 semanas mientras que la de los gemelares en 35,5 semanas.

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS CUMPLIDAS SEGÚN TIPO DE EMBARAZO		
	ÚNICO	GEMELAR
Total de casos	5224	188
Casos Válidos	5207	188
Media	38,8	35,5
Mediana	39	36
Desviación Std.	2,03	2,6
Mínimo	22	23
Máximo	42	39

Figura 17.

En la Fig. 18 exponemos la tasa de partos pretérmino en el total los asistidos en 2015, que es del 7,81. La de lo gemelares es del 55,32% de todos los partos múltiples.

En la Fig. 19 representamos la tasa de Fetos con Bajo Peso al nacimiento según el tipo de embarazo. El 68,5% de los gemelares no alcanzaron los 2.500 grs, frente al 7,5 de los fetos únicos. El 4% de estos Sobrepasaron los 4.000 gr, frente a ningún gemelo.

La Morbilidad Fetal puede objetivarse por la Tasa de neonatos prematuros, que acabamos de ver, y por el pH detectado en la sangre de la arteria umbilical en el momento del nacimiento. El daño causado por el antaño llamado Sufrimiento Fetal, y hoy pérdida del Bienestar Fetal, se cuantifica por la acidosis producida por la asfixia. A mayor acidosis, la afectación fetal será mayor, especialmente en cuanto a las lesiones cerebrales se refiere. Afortunadamente solo un pequeño porcentaje de fetos con acidosis severa se verá afectado, por cuanto la duración de la acido-

TOTAL DE FETOS PRETÉRMINO SEGÚN TIPO GESTACIÓN			
	UNICO	GEMELAR	TOTAL
<25 SEMANAS	10	2	12
25<28 “	25	3	28
28<32 “	35	7	42
32<34 “	43	18	51
34<37 “	231	74	305
TOTAL(Tasa)	349(6,6%)	104(55,32%)	438(7,81%)

Figura 18.

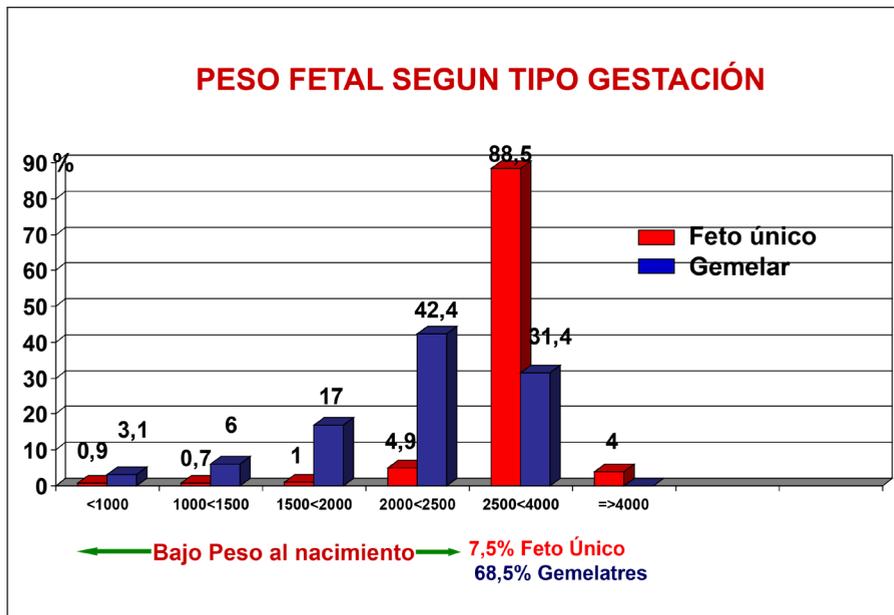


Figura 19.

MORBILIDAD FETAL (pH en A. Umbilical)					
	pH	eutócico	nalgas	forceps	cesarea
	Nº	2.423	36	825	996
Grave	=<7	0,09%	0%	0,37%	1%
Moderada	>7=<7,1	0,58%	8,33%	1,82%	4,22%
Leve	>7,1=<7,2	6,98%	13,89%	13,09%	9,94%
Normal	=>7,2	92,34%	77,78%	84,72	84,84%
	Total	100%	100%	100%	100%

Figura 20.

sis es el factor más importante, y ese dato no es posible cuantificar. Pero la relación de la acidosis fetal con el pronóstico es una realidad.

En la Fig. 20 comparamos el pH en arteria umbilical según el tipo de parto. En los normales, el 92,34% carecía de acidosis, el 6,98% la padecía leve, y solo en el 0,58% era moderada-grave. En las presentaciones de nalgas los dos tercios carecían de acidosis, el 13,89% la presentaban leve, y el 8,33% en forma moderada-grave. Con los Fórceps nacen más niños normales, y menos con acidosis moderada-grave. Por último, los nacidos mediante cesárea, muestran una de acidosis modera-grave cercana al 10%, y son los únicos donde la acidosis grave se eleva al 1%. Posiblemente estos casos son los nacidos de una cesárea de urgencia por pérdida súbita de bienestar fetal. Comparando estos resultados con los obtenidos en años anteriores no encontramos diferencias significativas.

Pero si es muy objetivo comparar las tasas de Mortalidad Obstétrica. Ésta se divide por un lado en la Mortalidad Fetal, que representa el número de fetos nacidos muertos (los Mortinatos) desde la semana 22 (los 500 gr de peso) hasta el nacimiento. De otro lado esta la Mortalidad Neonatal Precoz, que se refiere a los Neonatos que mueren durante la primera semana de vida. Cada día está más en boga ampliar a 4 semanas la supervivencia de los recién nacidos, llamándose entonces Neonatal Tardía. La suma de las Mortalidades Fetal y Neonatal Precoz es la Mor-

MORTALIDAD PERINATAL		en EU
M.FETAL (500 gr. ó 22 S al parto)	4,4 por mil	1,7-4,3 p.m.
M. NEONATAL		
Precoz= =< 7 días	3,7 por mil	1,2-5.5 p.m.
Tardía=< 28días(*)	3,9 por mil	
<hr/>		
M.PERINATAL		
M.P. precoz = M.Fetal + M.Neonatal Precoz	8,1 por mil	
M.P. ampliada= M.F. + M. Neonatal Tardía	8,3 por mil	
<hr/>		
(*) N°=21 (11 prematuros, 10 malformaciones)		

Figura 21.

talidad Perinatal Estándar, que hasta ahora es la más utilizada en las publicaciones científicas. En el año 2015 (Fig. 21) ha sido del 8,1 por mil. Pero como hemos dicho, la Neonatal Tardía se está imponiendo, y por lo tanto su suma con la Fetal, se denomina Mortalidad Perinatal Ampliada. En ese mismo año ha sido del 8,3 por mil.

Si la prematuridad es la causa de la mayor Morbilidad Fetal también lo es con respecto a la Mortalidad Perinatal. En la Fig. 22 relacionamos la edad y el peso fetales, con la tasa de mortalidad. Vemos que el paso a los 1.000 gr es fundamental, como sobrepasar los 2.500. Llama la atención que la neonatal se debe exclusivamente a prematuros y a malformaciones incompatibles con la vida.

En la Fig. 23 comparamos los diferentes tipos de Mortalidad que hemos tenido en los últimos diez años. Se observa un pico máximo de Mortalidad Perinatal del 11,1 por mil en 2009, y un mínimo de 7,2 en 2014.

En la Fig. 24 representamos los mismos datos pero en líneas en lugar de columnas. Vemos que los datos anteriores se corresponden con la Mortalidad Neonatal Precoz, no influyendo la Mortalidad Fetal.

Conviene relacionar el número de parto asistidos al día, con las Mortalidades Perinatal y Neonatal Precoz, para ver si la sobrecarga de trabajo ha influido en los resultados fetales. Así lo hacemos en la Fig. 25

% MORTALIDAD PERINATAL PRECOZ-SEMANAS/PESO FETAL

Semanas	Peso	% Mortalidad
22 < 24	500-<750gr	91,66%
=>24-<28	750-1.000gr	21,42%
=>28-<34	>1.000-<2.500gr	13,98%
=>34-<37	>2.500-<3.000	1,31%
=>37-42	>3.000gr	0,25%

Figura 22.

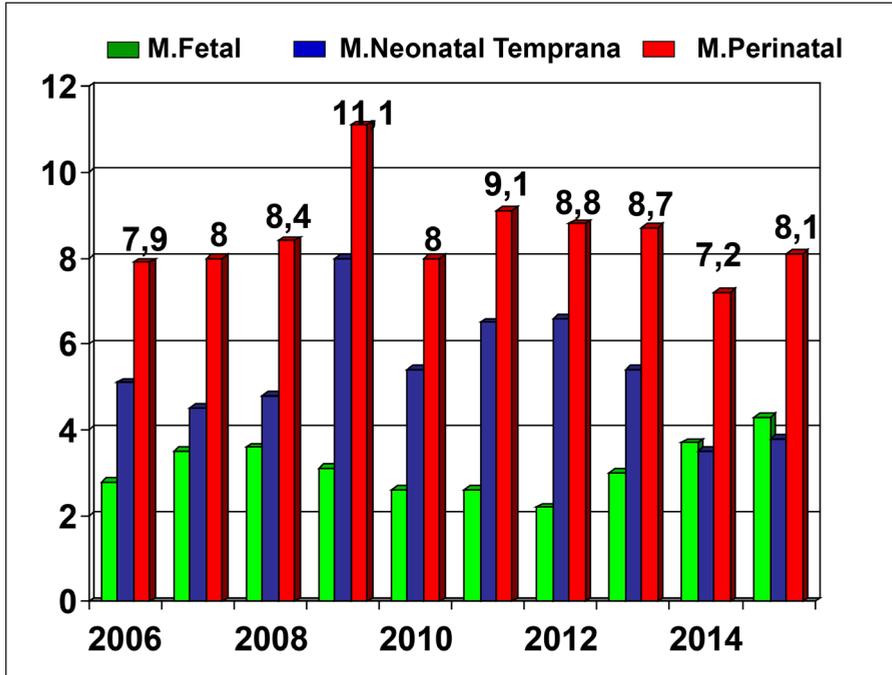


Figura 23.

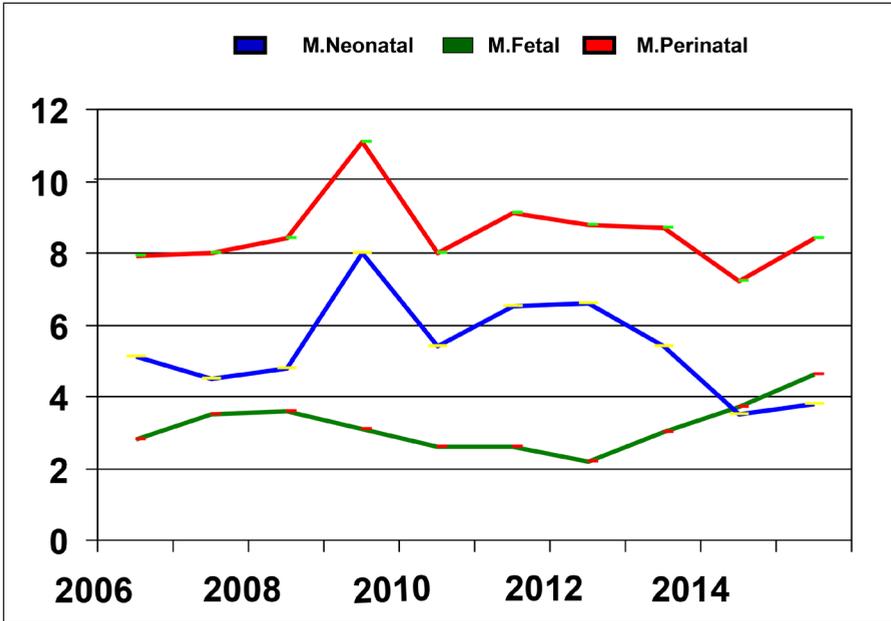


Figura 24.

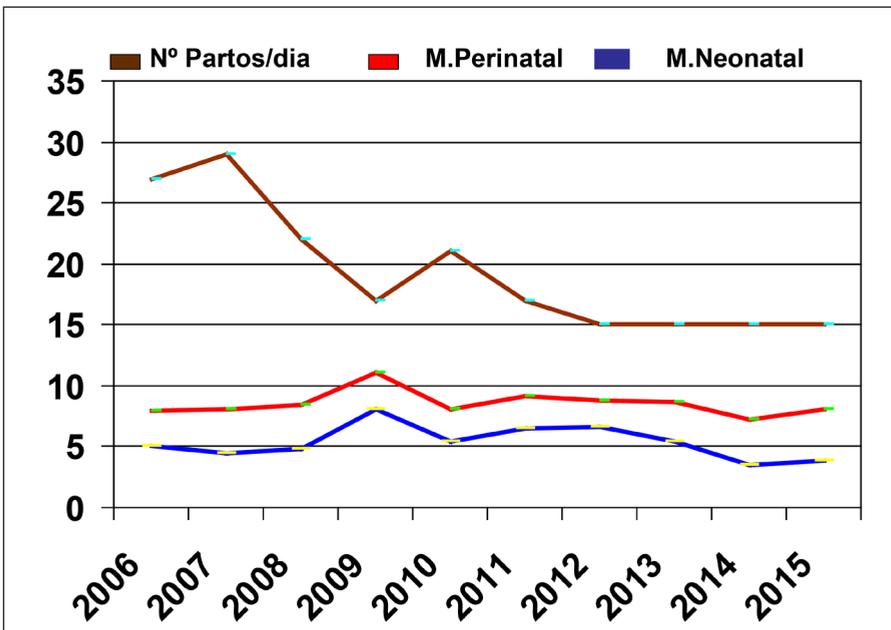


Figura 25.

donde no se observa ninguna correlación. Es más, en el año 2009, es el de mayor mortalidad con 11,1 y descendieron los partos a 17 al día. Y al año siguiente subieron los partos a 21, y la mortalidad bajo a 8 por mil.

Podemos concluir diciendo que la política asistencial en al área de las Maternidades, ha consistido en el cierre de la Maternidad de Santa Cristina, la reestructuración del área Obstétrica del Hospital Clínico de San Carlos, y la construcción de ocho nuevas Maternidades. Ha nuestro juicio se ha cumplido con el objetivo marcado de hacer una redistribución lógica entre todas ellas, dedicando los hospitales de mayor complejidad a la asistencia de gestaciones de mayor riesgo, y derivando hacia otras maternidades los embarazos de menor riesgo. Pero este acoplamiento supuso un exceso de trabajo para la Maternidad del Hospital Gregorio Marañón, que ha visto duplicarse durante 6 años, el número de partos para lo que estaba construida. Este serio trastorno, hacía pensar que podría haber repercutido en la asistencia obstétrica, redundando en una mayor morbilidad materna, cuantificada en la tasa de Cesáreas, o en los resultados fetales, objetivados por la Mortalidad Perinatal. Analizados los resultados de los años antedichos, y comparados con los últimos 4 en los que se volvió a la normalidad, hemos podido detectar un incremento de cesáreas atribuible al criterio obstétrico de los equipos provenientes de otros hospitales. De todas formas esas tasas se encuentran por debajo de la media española. Con respecto a los resultados fetales, no hemos encontrado diferencia alguna en los resultados asistenciales.

**Hemos encontrado > en tasa de Cesáreas
imputable ha criterios distintos al nuestro.
Esas tasas estan dentro de la Norma de Madrid**

No hemos encontrado > de Mortalidad Perinatal

INFLAMACIÓN, GLUCOSA Y DAÑO VASCULAR¹

INFLAMMATION, GLUCOSE AND VASCULAR DAMAGE

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS F. SÁNCHEZ FERRER
(Académico Correspondiente),
D.^a CONCEPCIÓN PEIRÓ Y
D. SALVADOR MONCADA (Académico de Honor)

Resumen

Nuestra propuesta es que el estímulo pro-inflamatorio con interleucina1 β transforma el exceso de glucosa en un agente deletéreo vascular al incrementar la captación de glucosa y su derivación por la vía de las pentosas fosfato. Como resultado de ello, se activa la NADPH- oxidasa, lo que crea una situación en la cual la formación excesiva de radicales libres excede la capacidad de la célula para regenerar el glutatión, promoviendo las condiciones pro-oxidantes requeridas para la exacerbación de las vías pro-inflamatorias. Nuestra conclusión es que la sobre-activación de la vía de las pentosas es un mecanismo crucial para el desarrollo del daño vascular asociado a la hiperglucemia. Además, desde un punto de vista terapéutico, nuestros resultados apoyan la necesidad de no sólo controlar la glucemia, sino también de reducir la inflamación para prevenir los efectos dañinos de la hiperglucemia en las células vasculares.

Abstract

We propose that the pro-inflammatory stimulus with interleukin1 β transforms excess glucose into a vascular deleterious agent by increasing glucose uptake and its subsequent diversion into the pentose phosphate pathway, which fuels NADPH-oxidase creating a situation in which free radical formation exceeds the capacity of the cell to regenerate glutathione and promoting the pro-oxidant conditions required for the exacerbation of pro-inflammatory pathways. We conclude then that over-activation of pentose phosphate pathway is a crucial mechanism for the vascular damage associated to hypergly-

¹ Una presentación similar en lengua inglesa fue realizada en el Workshop Cell Biology and Genetics, celebrado en la Academia Pontificia de Ciencias, Ciudad del Vaticano, que tuvo lugar el 23-24 de Octubre de 2017. Asimismo, se va a publicar un resumen análogo, también en lengua inglesa en Acta Vaticana, (En prensa), 2018.

cemia. Furthermore, from a therapeutic point of view, our results emphasize the need not only to control glycaemia but also to reduce inflammation in order to prevent the harmful effect of high glucose in vascular cells.

INTRODUCCIÓN

La vasculopatía diabética está considerada como una enfermedad inflamatoria de bajo grado (Biondi-Zoccai *et al.*, 2003). Así, en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, se han encontrado niveles circulantes elevados de citosinas pro-inflamatorias, como la interleucina1 β (IL1 β) o el factor tumoral de necrosis (TNF α) (Pickup *et al.*, 2000; Erbagci *et al.*, 2001).

La hiperglucemia es reconocida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Se ha propuesto que la glucosa elevada *per se* produce estrés oxidativo e inflamación, que origina daño vascular, debido a la entrada excesiva de glucosa en la célula, lo que induce una sobre-producción de aniones superóxido en la mitocondria (Giacco and Brownlee, 2010). Sin embargo, diversos ensayos clínicos han demostrado que el control estricto de la glucemia sólo conduce a una modesta reducción de las complicaciones diabéticas macrovasculares (Hayward *et al.*, 2015). En este sentido, la relación entre hiperglucemia y aterosclerosis todavía no se comprende en su totalidad (Chait and Bornfeldt, 2009) y el papel del superóxido generado por la mitocondria como responsable del daño vascular diabético es actualmente cuestionado (Sharma, 2015).

LA GLUCOSA ELEVADA PER SE NO PRODUCE INFLAMACIÓN EN CÉLULAS VASCULARES HUMANAS PERO POTENCIA LAS RESPUESTA INFLAMATORIAS EVOCADAS POR CITOCINAS

Nuestro grupo ha demostrado que la exposición a elevadas concentraciones de glucosa no causa inflamación en células humanas, salvo que hayan sido previamente activadas con un estímulo inflamatorio, como el producido por IL1 β o TNF α (Lafuente *et al.*, 2008; Azcutia *et al.*, 2010). Así, el aumento de la glucosa en el medio hasta 22 mmol/L, que es el doble de lo considerado indicativo para el diagnóstico de la diabetes (11,1 mmol/L) no fue capaz de modificar la expresión génica de la isoforma

inducible de la sintasa de óxido nítrico (iNOS), ni el nivel de proteína ni su actividad (Lafuente *et al.*, 2008), así como la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) o la adhesión leucocitaria a monocapas endoteliales (Azcutia *et al.*, 2010).

Aunque la glucosa elevada no tuvo ningún efecto sobre estos parámetros, sí que potenciaba significativamente los efectos de las citocinas. De este modo, tanto en músculo liso vascular como en endotelio de origen humano, los efectos de IL1 β en la inducción de iNOS o la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, respectivamente, se incrementaron significativamente en presencia de 22 mmol/L de glucosa, por un mecanismo que implicaba una mayor actividad del factor nuclear- κ B (NF κ B) (Lafuente *et al.*, 2008; Azcutia *et al.*, 2010). Por tanto, nuestra hipótesis era que el pre-condicionamiento inflamatorio era un requisito necesario para la entrada de altas concentraciones de glucosa en las células, de modo que pudiera ejercer sus posibles efectos deletéreos.

LA IL1 β FACILITA LA ENTRADA DE GLUCOSA EN CÉLULAS MUSCULARES LISAS VASCULARES

De manera interesante, la elevación de la glucosa extracelular no causaba un aumento de su captación por las células musculares lisas vasculares (Peiró *et al.*, 2016). Las células no inflamadas presentan un perfil claramente glicolítico, en línea con hallazgos previos (Suzuki *et al.*, 2001), sin cambios observables en el consume de glucosa y la producción de lactato en respuesta al aumento de la glucosa en el medio. Esto se puede explicar por la saturación de su transporte; el transportador de glucosa GLUT1, predominante en células vasculares, tiene alta afinidad y baja capacidad (K_m de 1 a 7 mmol/L), por lo que opera cerca de su máxima capacidad en presencia de concentraciones fisiológicas de glucosa (Mann *et al.*, 2003).

No obstante, el tratamiento de las células con IL1 β incrementaba el transporte de glucosa de manera dependiente de la concentración (Peiró *et al.*, 2016). El aumento de la captación de glucosa se asoció con la síntesis de nuevos transportadores GLUT1 y un número mayor de transportadores en la membrana celular, de modo similar a lo que ocurre en células inmunes tras la activación inflamatoria (MacIver *et al.*, 2006). Además, hubo un aumento en el consumo de glucosa y en la producción de lactato, de manera proporcional a la concentración de glucosa en el

medio extracelular (Peiró *et al.*, 2016). En cualquier caso, la citocina era necesaria para conseguir esta entrada y metabolización adicional de la glucosa (Figura 1).

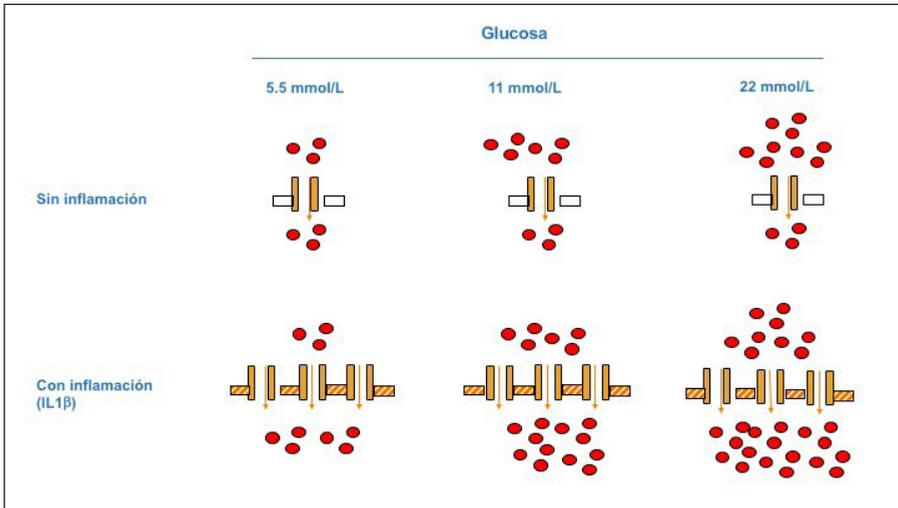


Figura 1. La inflamación de las células vasculares produce un aumento de la expresión de GLUT1 y de la captación de glucosa.

EL INCREMENTO EN LA ENTRADA DE GLUCOSA NO ES CAPAZ DE PRODUCIR POR SÍ SÓLO INFLAMACIÓN DE LAS CÉLULAS VASCULARES

El siguiente paso fue investigar si el aumento de la glucosa intracelular era suficiente para inducir inflamación. Encontramos que la sobre-expresión de GLUT1 funcionales no aumentaba el consumo de glucosa o la inflamación (Peiró *et al.*, 2016). De manera interesante, en animales genéticamente modificados para sobre-expresar GLUT1 en el músculo liso vascular, las respuestas inflamatorias sólo se observaron cuando existía un dao vascular sobreañadido (Adhikari *et al.*, 2011). Por otra parte, el bloqueo de la respiración mitocondrial con azida sódica incrementó el consumo de glucosa y la producción de lactato, incluso en mayor medida que con su activación con IL1β (Peiró *et al.*, 2016). Esto es debido a que la inhibición de la respiración mitocondrial es capaz de aumentar el transporte de glucosa mediante las traslocación de transportadores GLUT1

pre-existentes a la membrana celular (Behrooz y Ismail-Beigi, 2009). Sin embargo, pese a este mayor consumo de glucosa, no se obtuvieron evidencias significativas de inflamación (Peiró *et al.*, 2016). Por tanto, el mero incremento del consumo de glucosa y del metabolismo glicolítico no puede por sí mismo desencadenar una respuesta inflamatoria en células vasculares.

LA IL1 β MODIFICA EL PERFIL METABÓLICO INTRACELULAR DE LA GLUCOSA, ACTIVANDO LA VÍA DE LAS PENTOSAS FOSFATO (PPP)

A continuación, investigamos si la estimulación IL1B, además de promover la entrada de glucosa, modificaba el metabolismo de la glucosa en las células vasculares. Observamos que la glucosa metabolizada por el ciclo del ácido tricarboxílico se incrementaba sólo modestamente por el tratamiento con la citocina (Peiró *et al.*, 2016), independientemente de la concentración extracelular de glucosa. Este hecho contradice la hipótesis que sugiere un papel predominante para el superóxido derivado de la mitocondria en el daño vascular inducido por la glucosa (Giacco y Brownlee, 2010). De hecho, observamos que la PPP es la ruta principal por la cual la elevación de la glucosa potencia la inflamación en células vasculares. Concretamente, las altas concentraciones de glucosa producen una mayor expresión de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y aumentan la actividad de la PPP, pero sólo en células activadas con IL1 β (Peiró *et al.*, 2016). Así, la citocina también era necesaria para el desvío del exceso de glucosa intracelular por esta vía metabólica. En este sentido, estudios previos en células vasculares sugieren que la actividad de la PPP, que es baja en condiciones basales, puede ser aumentada en condiciones de inflamación (Suzuki *et al.*, 2001).

SINERGIA ENTRE IL1 β Y ALTA GLUCOSA PARA SOBRE-ACTIVAR LA ENZIMA NADPH-OXIDASA

La PPP es la principal fuente de NADPH, que se utiliza como cofactor de la enzima glutatión-reductasa para la regeneración del glutatión reducido (GSH) o como sustrato de la NADPH-oxidasa para la liberación de radicales libres (Figura 2). Se ha sugerido que esta enzima pro-oxidante

tiene un papel clave en la aterosclerosis asociada con la diabetes mellitus (Gray *et al.*, 2013). En nuestras células, el tratamiento con IL1 β activó la NADPH-oxidasa, que era necesaria para el desarrollo de inflamación mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (Peiró *et al.*, 2016). Simultáneamente, IL1 β incrementó también el contenido de GSH, probablemente como un mecanismo compensatorio frente al aumento de la formación de radicales libres durante la inflamación (Urata *et al.*, 1996). Sin embargo, en presencia de alta glucosa y sobre-activación de la PPP, la actividad NADPH-oxidasa inducida por IL1 β estaba aumentada de manera adicional, mientras que los niveles de GSH protector se encontraban disminuidos (Peiró *et al.*, 2016). La NADPH-oxidasa requiere mayores concentraciones de NADPH para estar activa, ya que la constante de Michaelis para esta enzima es cinco veces mayor que la de glutatión-reductasa (Matsui *et al.*, 2005). Por tanto, la sobre-activación de la PPP incrementa la utilización de NADPH por la NADPH-oxidasa, lo que conduce a un exceso en la generación de radicales libres que contribuye a agotar el GSH.

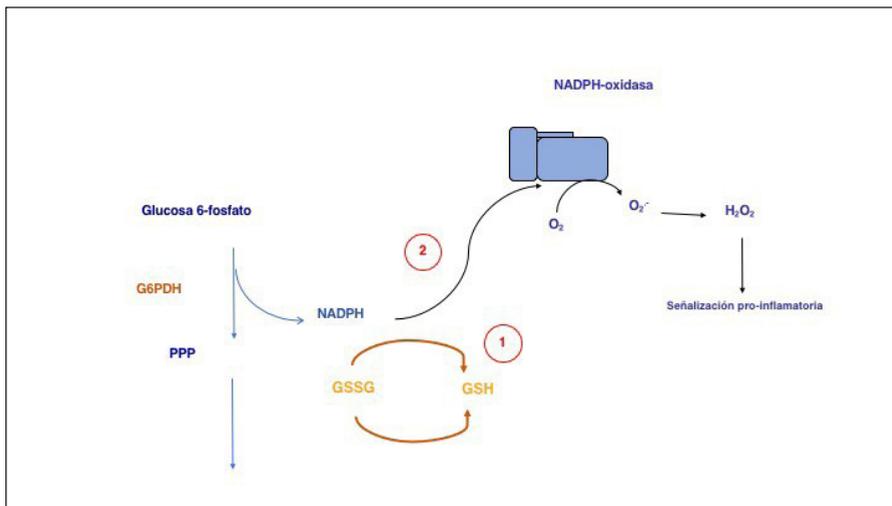


Figura 2. El aumento de la actividad de la PPP y de la producción de NADPH incrementa la formación de GSH (1) y/o la activación alternativa de la NADPH-oxidasa (2).

Aunque otros estudios han descrito en células cardiovasculares una relación entre la PPP y la actividad de la NADPH-oxidasa en el contexto de hiperglucemia y diabetes (Serpillon *et al.*, 2009; Yamashita *et al.*, 2014), nuestros datos claramente apoyan el papel de esta ruta como responsa-

ble de la inflamación exacerbada y la disfunción vascular producidas por la elevación de la glucemia. En efecto, el silenciamiento de la G6PDH abole no sólo la sobre-activación de la NADPH-oxidasa sino también la subsecuente inflamación exacerbada. Esto puede ayudar a explicar ciertos experimentos y observaciones clínicas. Se conoce desde hace años que los pacientes diabéticos tienen una menor concentración tisular de GSH (Seltzer, 1957) y que la menor actividad antioxidante enzimática relacionada con la GSH se relaciona con la aterosclerosis asociada a la diabetes (Lewis *et al.*, 2007). Además, se ha descrito una menor susceptibilidad a las enfermedades cardiovasculares en pacientes con deficiencia en G6PD (Cocco *et al.*, 1998; Meloni *et al.*, 2008), mientras que los ratones con deficiencia genética de este enzima parecen estar protegidos frente a la aterosclerosis (Matsui *et al.*, 2006). Desde un abordaje traslacional, es probable que un tratamiento anti-inflamatorio, añadido al control de la glucemia, pueda ser beneficioso en la prevención o el tratamiento de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. Como apoyo de esta propuesta, se ha observado que el uso de anakinra, un antagonista de los receptores para IL-1, mejora la disfunción vascular en un modelo experimental de diabetes tipo 1 (Vallejo *et al.*, 2014) y, más recientemente, se ha demostrado clínicamente que la administración del anticuerpo monoclonal anti-IL1B canakinumab en pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares disminuye su recurrencia independientemente de reducción de los niveles de lípidos. (Ridker *et al.*, 2017).

CONCLUSIONES

En definitiva, la sobre-activación de la PPP es un mecanismo crucial por el que la elevación de la glucosa exagera el daño de las células vasculares. La activación de estas células por citocinas pro-inflamatorias permite la entrada de un exceso de glucosa en la célula para que sea dirigido a esta ruta metabólica, creando una situación en que la formación de radicales libres excede la capacidad de regenerar GSH (Figura 3). Este ambiente pro-oxidante aumenta la inflamación vascular y, como consecuencia, el daño vascular asociado a la hiperglucemia. Además, desde un punto de vista terapéutico, nuestros resultados resaltan la necesidad de no sólo controlar la hiperglucemia, sino también de reducir la inflamación para prevenir el efecto deletéreo de la glucosa elevada en las células vasculares.

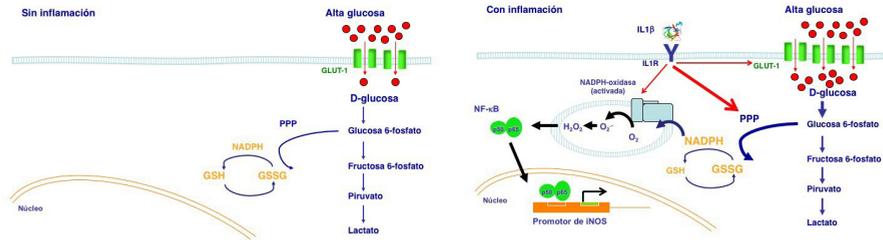


Figura 3. Mecanismo por el cual la alta glucosa potencia la inflamación en células vasculares. En ausencia de inflamación (izquierda), la captación de glucosa es limitada y la actividad de la PPP es dirigida a la formación de GSH. La activación por la citocina (derecha) facilita la entrada de glucosa en la célula por los transportadores GLUT1 que es derivada por la PPP; el aumento de la producción de NADPH incrementa la actividad de la enzima NADPH-oxidasa, lo que origina una oxidación e inflamación adicional.

BIBLIOGRAFÍA

- Adhikari, N., Basi, D.L., Carlson, M., Mariash, A., Hong, Z., Lehman, U., Mullegama, S., Weir, E.K., Hall, J.L. (2011) Increase in GLUT1 in smooth muscle alters vascular contractility and increases inflammation in response to vascular injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, 86-94.
- Azcutia, V., Abu-Taha, M., Romacho, T., Vázquez-Bella, M., Matesanz, N., Luscinskas, F.W., Rodríguez-Mañas, L., Sanz, M.J., Sánchez-Ferrer, C.F., Peiró, C. (2010) Inflammation determines the pro-adhesive properties of high extracellular D-glucose in human endothelial cells *in vitro* and rat microvessels *in vivo*. *PLoS ONE*. 5:e10091.
- Behrooz, A. and Ismail-Beigi, F. (1999) Stimulation of glucose transport by hypoxia: signals and mechanisms. *News Physiol. Sci.* 14, 105-110.
- Biondi-Zoccai, G.G., Abbate, A., Liuzzo, G., and Biasucci, L.M. (2003). Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41,1071-1077.
- Chait, A., Bornfeldt, K.E. (2009) Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia? *J. Lipid Res.* 50, Suppl: S335-S339.
- Cocco, P., Todde, P., Fornera, S., Manca, M.B., Manca, P., Sias, A.R. (1998) Mortality in a cohort of men expressing the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood.* 91,706-709.
- Erbagci, A.B., Tarakcioglu, M., Coskun, Y., Sivasli, E., Sibel Namiduru, E. (2001) Mediators of inflammation in children with type I diabetes mellitus: cytokines in type I diabetic children. *Clin Biochem.* 34, 645-650.
- Giacco, F., Brownlee, M. (2010) Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.* 107,1058-1070.
- Gray, S.P., Di Marco, E., Okabe, J., Szyndralewicz, C., Heitz, F., Montezano, A.C., de Haan, J.B., Koulis, C., El-Osta, A., Andrews, K.L., Chin-Dusting, J.P.,

- Touyz, R.M., Wingler, K., Cooper, M.E., Schmidt, H.H., Jandeleit-Dahm, K.A. (2013) NADPH oxidase 1 plays a key role in diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Circulation*. 127, 1888-902.
- Hayward, R.A., Reaven, P.D., Wiitala, W.L., Bahn, G.D., Reda, D.J., Ge, L., McCarran, M., Duckworth, W.C., Emanuele, N.V. VADT Investigators. (2015) Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 372, 2197-2206.
- Lafuente, N., Matesanz, N., Azcutia, V., Romacho, T., Nevado, J., Rodríguez-Mañas, L., Moncada, S., Peiró, C., Sánchez-Ferrer, C.F. (2008) The deleterious effect of high concentrations of D-glucose requires pro-inflammatory preconditioning. *J. Hypertens.* 26, 478-485.
- Lewis, P., Stefanovic, N., Pete, J., Calkin, A.C., Giunti, S., Thallas-Bonke, V., Jandeleit-Dahm, K.A., Allen, T.J., Kola, I., Cooper, M.E., de Haan, J.B. (2007) Lack of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase-1 accelerates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E- deficient mice. *Circulation*. 115, 2178-2187.
- MacIver, N.J., Jacobs, S.R., Wieman, H.L., Wofford, J.A., Coloff, J.L., Rathmell, J.C. (2006) Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. *J. Leukoc. Biol.* 84, 949-957.
- Mann, G.E., Yudilevich, D.L., Sobrevia, L. (2003) Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol. Rev.* 83, 183-252.
- Matsui, R., Xu, S., Maitland, K.A., Hayes, A., Leopold, J.A., Handy, D.E., Loscalzo, J., Cohen, R.A. (2005) Glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency decreases the vascular response to angiotensin II. *Circulation*. 112, 257-263.
- Matsui, R., Xu, S., Maitland, K.A., Mastroianni, R., Leopold, J.A., Handy, D.E., Loscalzo, J., Cohen, R.A. (2006) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency decreases vascular superoxide and atherosclerotic lesions in apolipoprotein E(-/-) mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26, 910-916.
- Meloni, L., Manca, M.R., Loddo, I., Cioglia, G., Cocco, P., Schwartz, A., Muntoni, S., Muntoni, S. (2008) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency protects against coronary heart disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 31, 412-417.
- Peiró, C., Romacho, T., Azcutia, V., Villalobos, L., Fernández, E., Bolaños, J.P., Moncada, S., Sánchez-Ferrer, C.F. (2016) Inflammation, glucose, and vascular cell damage: the role of the pentose phosphate pathway. *Cardiovasc. Diabetol.* 15, 82.
- Pickup, J.C., Chusney, G.D., Thomas, S.M., Burt, D (2000). Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci.* 67, 291-300.
- Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W.H., Ballantyne, C., Fonseca, F., Nicolau, J., Koenig, W., Anker, S.D., Kastelein, J.J.P., Cornel, J.H., Pais, P., Pella, D., Genest, J., Cifkova, R., Lorenzatti, A., Forster, T., Kobalava, Z., Vida-Simiti, L., Flather, M., Shimokawa, H., Ogawa, H., Dellborg, M., Rossi, P.R.F., Troquay, R.P.T., Libby, P., Glynn, R.J. CANTOS Trial Group. (2017) Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Engl. J. Med.* 377, 1119-1131.

- Seltzer, H.S. (1957) Blood glutathione in mild diabetes mellitus before treatment and during sulfonyleurea-induced hypoglycemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95, 74-76.
- Serpillon, S., Floyd, B.C., Gupte, R.S., George, S., Kozicky, M., Neito, V., Recchia, F., Stanley, W., Wolin, M.S., Gupte, S.A. (2009) Superoxide production by NAD(P)H oxidase and mitochondria is increased in genetically obese and hyperglycemic rat heart and aorta before the development of cardiac dysfunction. The role of glucose-6-phosphate dehydrogenase-derived NADPH. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 297, H153-H162.
- Sharma, K. (2015) Mitochondrial hormesis and diabetic complications. *Diabetes.* 64, 663-672. Suzuki, L.A., Poot, M., Gerrity, R.G., Bornfeldt, K.E. (2001) Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels. *Diabetes.* 50, 851-860.
- Urata, Y., Yamamoto, H., Goto, S., Tsushima, H., Akazawa, S., Yamashita, S., Nagataki, S., Kondo, T. (1996) Long exposure to high glucose concentration impairs the responsive expression of gamma-glutamylcysteine synthetase by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in mouse endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 271, 15146-15152.
- Vallejo, S., Palacios, E., Romacho, T., Villalobos, L., Peiró, C., Sánchez-Ferrer, C.F. (2014) The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc. Diabetol.* 13, 158.
- Yamashita, A., Zhao, Y., Matsuura, Y., Yamasaki, K., Moriguchi-Goto, S., Sugita, C., Iwakiri, T., Okuyama, N., Koshimoto, C., Kawai, K., Tamaki, N., Zhao, S., Kuge, Y., Asada, Y. (2014) Increased metabolite levels of glycolysis and pentose phosphate pathway in rabbit atherosclerotic arteries and hypoxic macrophage. *PLoS One.* 9, e86426.

SESIÓN NECROLÓGICA

**EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN**

DÍA 28 DE MARZO DE 2017

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

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. GABRIEL TÉLLEZ DE PERALTA

Académico de Número

INTERVENCIONES

- Prof. Juan del Rey Calero
- Prof. Antonio Campos Muñoz
- Prof^ª. María Castellano Arroyo
- Prof. Pedro Sánchez García
- Prof. Fernando Reinoso Suárez
- Prof. Roberto Medina Santillán
- Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
- Prof. Luis García-Sancho Téllez
- Prof. José Antonio Rodríguez Montes
- Prof. Álvaro Rodríguez Gama

NECROLÓGICA DE DON D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN

Por el Excmo. Sr. D. GABRIEL TÉLLEZ DE PERALTA

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Excelentísimos e Ilustrísimos señoras y señores académicos, querida familia del Profesor García-Sancho, señoras y señores, amigos todos.

Quiero empezar expresando mi gratitud a la Junta Directiva de esta Real Academia y también, muy especialmente a Marta, la esposa del Prof. Luis García-Sancho, por haberme concedido el privilegio y el honor de dirigirles estas palabras en memoria de nuestro querido y admirado compañero y amigo, el Prof. Luis García-Sancho Martín.

Estoy seguro de que muchos otros académicos serían capaces, mejor que yo, de reflejar lo que ha supuesto el paso por la Academia de Luis García-Sancho, aunque también sea verdad que muy pocos podrían superar el afecto entrañable y fraternal que le tenía y sigo teniendo por él. Siento, por tanto, una gran responsabilidad para estar a la altura de la persona y del personaje en mi intervención. También es cierto que hubiera dado cualquier cosa, por valiosa que fuera, por no haber tenido que realizar tan prematuramente esta oración fúnebre.

Pablo Neruda comienza uno de sus conocidos poemas de esta manera: *«Puedo escribir los versos más tristes esta noche...»*

Yo no quiero, sin embargo, que esta tarde sea una tarde de tristeza sino una agrídulce velada de recuerdo y exaltación de la vida y de la obra de la magnífica persona y personalidad de Luis García-Sancho.

La muerte de los amigos y maestros parece arrancarnos jirones de nuestra propia existencia. Tienes la sensación de que con ellos se va una hoja de tu propio calendario.

A partir de cierta edad, un hombre empieza a quedarse sin padres, sin maestros, sin las referencias que han anclado la vida de los otros, y ese proceso natural forma parte de la condición humana. En los últimos tiempos, sin embargo, da la impresión de que se van más amigos que

nunca y, también, grandes referentes que de alguna manera han marcado mi propia existencia. Hace unos meses perdíamos al Prof. Segovia de Arana y en tan solo un mes he perdido a mi hermano mayor, otro gran cirujano, mi alma gemela, pues nacimos en el mismo año, con once meses de diferencia, compartiendo los mismos estudios y formación, y a un amigo entrañable de ambos, el Prof. Luis García-Sancho.

Suele decirse, y aparenta ser una contradicción, que la muerte inmortaliza a los seres queridos y admirados en nuestro recuerdo, máxime cuando parece que van quedando pocas cabezas como las suyas.

Podríamos hacer esta sesión más o menos melancólica o entrañable, dependiendo de nuestro estado de ánimo y sensibilidad. Hay quien reniega de los rosales porque tienen espinas, pero también hay quien considera que entre las espinas florecen las rosas.

Para evocar la figura del Prof. Luis García-Sancho voy a recordar cuatro facetas inseparables de su personalidad: su infancia y adolescencia, la etapa universitaria, al académico y finalmente, al amigo.

1. INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Durante años, la teoría determinista consideraba que el destino del hombre era inmutable y que el futuro parecía estar escrito en las estrellas. Pero con el advenimiento de la Genética, que nace científicamente en la segunda mitad del siglo XIX con la enunciación de las Leyes de Mendel, el determinismo ha sido superado y hoy día puede afirmarse que la vida de todo ser humano es el resultado del programa biológico inscrito en sus genes, y también de las condiciones ambientales en las que se desarrolla ese código genético. El conocido aforismo de Ortega afirma: «*Yo soy yo y mis circunstancias*». Por eso es arriesgado vaticinar el éxito y el fracaso, las penas y las alegrías que reserva la vida a cada recién nacido.

Para glosar el ciclo vital de Prof. García-Sancho es imprescindible considerar sus antecedentes familiares, su herencia genética, y las iniciales peripecias sociales y educativas durante su infancia y juventud, las circunstancias.

Luis amaneció a la vida en Montuenga, un pueblecito segoviano que cuenta actualmente con solo 125 habitantes. En realidad un pequeño caserío en torno a la Iglesia de San Bartolomé, curiosa edificación con ábside semicircular y 6 arcos doblados de medio punto con remate superior con frisos en esquinilla y con un campanario y cementerio adosados.

Luis era hijo y nieto de médicos rurales, Pesó al nacer, el 20 de enero de 1938, más de 5 kilos. Era el segundo hijo de una descendencia de tres hermanos. Su hermana mayor, Candela, que había nacido 7 años antes, tiene actualmente 85 años, y 12 años después nacería su hermano Javier, actualmente Catedrático de Fisiología en Valladolid.

Los primeros meses de su vida transcurrieron en este ambiente rural, con una campiña muy poco arbolada, salvo algunos pinedos y campos de cereal donde nuestro amigo podía oír el cadencioso titear de las perdices llamando a sus polluelos en los sembrados, rastrosos y besanas. Este ambiente les pareció a sus padres, Luis y Candela, muy bucólico pero excesivamente humilde para sacar adelante a la familia.

Terminada la guerra (in)civil, el padre se traslada a Madrid para cursar estudios de Odontología y hacia 1941 la familia se establece en Arévalo, provincia de Ávila, donde se presentaban mejores perspectivas para el progreso del núcleo familiar y para el ejercicio profesional de Médico Estomatólogo del padre.

Arévalo es una antigua e importante ciudad castellana, orgullosa de un pasado esplendoroso y de su castillo del siglo XVI, fortaleza amurallada, que cuenta con tres plazas porticadas (de la Villa, del Arrabal y de El Real). Son notables sus palacios y casas señoriales de los siglos XVI y XVII, como la de los Altares, Cárdenas, de los Ríos o Altamirano, todas del siglo XVI, y el Palacio de Mayorazgo Berdugo, del siglo XVII.

En Arévalo transcurrió una parte de la infancia de la Reina Isabel la Católica y posteriormente sus visitas se hicieron frecuentes para interesarse por su madre, la portuguesa Isabel de Avis–Braganza, segunda esposa de Juan II de Castilla, de la dinastía Trastámara, con quien se había desposado en 1447 en un lugar con uno de los nombres más eufónicos y sonoros del idioma castellano: Madrigal de los Altas Torres.

Isabel de Avis –Braganza pasó la última etapa de su vida recluida en un torreón carcelario del castillo de Arévalo, a causa de un progresivo deterioro mental, herencia frenopática que transmitirá a su nieta, la Reina Juana de Castilla, Juan la Loca para la Historia, madre de Carlos I de España y V de Alemania, Emperador del Sacro Romano Imperio.

En Arévalo, Enrique IV de Castilla convocó Cortes y en 1494 se ratificó el Tratado de Tordesillas. Ya en el siglo XVI, Ignacio de Loyola pasó allí su adolescencia, entre los años 1506 y 1517.

En Arévalo merece la pena contemplar las torres mudéjares de diversas iglesias, como las de San Martín, Santa María, San Miguel y San Nicolás, la iglesia de la Lugareja, monumento nacional, o la muy cele-

brada iglesia de San Juan de los Reyes, construida en un solar entre dos torreones de la muralla.

La vida de niño de Luis García-Sancho transcurre entre estas venerables piedras y entre los puentes medievales que franquean los ríos Adaja y su afluente el Arevalillo, que circundan la ciudad. En el soto, entre ambos puentes, donde el espigado Luis crecía y crecía, emulando a algunas de las torres que contemplaba, porque con solo 13 años ya medía 1,90 y llevaba pantalones bombachos, una vestimenta que detestaba, se aficionó a pescar y en la tranquilidad de su entorno podría escuchar el trisar de las alondras en la arboleda o el sonoro crotorar de las cigüeñas haciendo tabletear las afiladas pinzas de sus coloridos picos en las atalayas de sus nidos asentados sobre las torres mudéjares.

Algo especial debían tener las aguas del Adaja, comentaba, porque conservaba uno de sus primeros trofeos, un pececillo de mediano tamaño, que se mantenía incorrupto aunque amojamado, en el despacho de su casa madrileña, que Luis exhibía orgulloso a sus hijos y amigos.

Hay dos figuras en la vida de un hombre que lo marcan para siempre, que lo moldean y lo caracterizan de modo irreversible. Una es el padre. La otra es el maestro. Generalmente el padre es también maestro y, a veces, el maestro, cuando falta la figura del padre puede convertirse de manera vicariante, sin saberlo, en algo que se le parece.

Nuestro amigo Luis, de su niñez recordaba con especial afecto a su maestro, Don Hilario, que le cautivó y con quien dio sus primeros pasos en el mundo de la enseñanza. Siguió en el Colegio de Nuestra Señora de las Angustias completando «por libre» los estudios de Bachillerato, para ir a examinarse al final de cada curso al Instituto de Ávila, donde siempre superaba con excelentes calificaciones esas pruebas.

El curso preuniversitario lo realizó en Valladolid, en el Instituto de Enseñanza Media. Durante todos estos años su padre, D. Luis, que era bueno, sencillo y modesto, un trabajador infatigable que nunca disfrutó de vacaciones, le inculcó a su hijo algo tan importante como la honradez, la honestidad, la abnegación, hacer el bien, la entrega a los demás, el entusiasmo por la profesión y la inutilidad de una ambición personal desmedida. Su madre, Dña. Candela, a la que perdió prematuramente siendo muy joven, fue siempre el complemento ideal de su padre.

2. LA UNIVERSIDAD

De 1955 a 1962 cursó la carrera de Medicina en Valladolid. Fue siempre un alumno excepcional. Obtuvo 27 Matrículas de Honor, 5 So-

bresalientes y 1 Aprobado. En realidad esta nota tan discordante en su expediente fue la consecuencia de una fallida reclamación, pues había obtenido Sobresaliente en la asignatura de Obstetricia y Ginecología. Pensando que merecía Matrícula de Honor, no logró convencer al catedrático que incluso rebajó la calificación a un simple Aprobado. Se cumplió la conocida sentencia: «En cuestiones de criterio, no hay lugar a discusión, siempre tiene la razón, el señor del Ministerio».

Por su trayectoria como estudiante de Medicina consiguió el Premio Nacional y el Víctor de Plata al mejor expediente académico entre todos los estudiantes de las Facultades de Medicina de España. Ese mismo año 1962 obtuvo, también, el Premio Nacional de Fin de Carrera.

Cursó las asignaturas del Doctorado en Valladolid, logrando las 4 Matrículas de Honor en las asignaturas preceptivas y, posteriormente, el Premio Extraordinario del Doctorado por la Universidad Complutense de Madrid.

Durante su época de estudiante de Medicina vivió en el Colegio Mayor de la Santa Cruz, inserto en su homónimo Palacio, un espléndido edificio cumbre de la arquitectura renacentista en España, fundado por el Cardenal Mendoza, personaje de tal influencia en la Corte que era conocido como el tercer rey de España. Se inició la construcción en 1486 en estilo gótico, pero el cardenal, influido por las corrientes culturales italianas, ordenó adaptar el edificio al estilo renacentista, concluyéndose en 1492. La capilla, presidida por una imagen del Cristo de la Luz, atribuida a Gregorio Fernández, es de gran belleza.

El contacto de Luis con su maestro, el Prof. Hipólito Durán Sacristán, hizo despertar en él una vocación quirúrgica. En su cátedra fue Profesor Ayudante de Clases Prácticas al tiempo que ayudaba a D. Hipólito en el Hospital Provincial de Valladolid. Durante algún tiempo fue también Médico Residente en la Residencia Onésimo Redondo.

En 1962 conoce a quien sería su compañera inseparable durante el resto de su vida: Marta Téllez, una guapa y estilizada jovencita de 18 años, asidua espectadora en las gradas del quirófano de la cátedra del Prof. Durán Sacristán, así como otras muchas jóvenes estudiantes de Enfermería o de Medicina, donde los noveles ayudantes en formación exhibían sus progresivas habilidades quirúrgicas, y algunos ligaban algo más que estructuras vasculares arteriales o venosas.

Se casa con Marta cinco años más tarde. Al aumentar las necesidades económicas de la nueva familia, Luis García- Sancho se hace Médico de Empresa y durante un corto periodo de tiempo ejerce como tal en Fasa Renault.

En 1969 obtiene por oposición de ámbito nacional la plaza de Profesor Adjunto de Patología Quirúrgica, permaneciendo en la Cátedra de su maestro. Cuando este se traslada a Madrid como catedrático de Patología y Clínica Quirúrgicas en la Universidad Complutense, le sigue y acompaña, junto a un selecto grupo de colaboradores de su cátedra vallisoletana, al nuevo destino, en calidad de Profesor Adjunto.

En 1975 consigue, también por oposición, la plaza de Profesor Agregado a la Universidad del País Vasco, desempeñando simultáneamente la Jefatura de Servicio de Cirugía General en el Hospital de Basurto. Allí permaneció parte de 1975 y 1976 como Director del Departamento de Patología Quirúrgica.

En abril de 1976, mediante concurso de acceso entre profesores agregados obtiene la plaza de Catedrático Numerario de Patología y Clínica Quirúrgicas en la recientemente inaugurada Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura, cuyo campus estaba en Badajoz y su hospital era la Residencia Sanitaria de la Seguridad Social Nuestra Señora del Perpetuo Socorro.

El Jefe de Servicio de Cirugía de la Residencia, por oposición, era mi hermano el Dr. Francisco Téllez de Peralta, formado en la cátedra del Prof. Martín Lagos y durante un año en un prestigioso hospital del País de Gales y con otras estancias más breves en otros hospitales europeos. La colaboración mutua y la convivencia fue siempre exquisita, surgiendo entre ellos una buena amistad. Era el primer Catedrático de Cirugía de la Universidad de Extremadura y estaba todo por hacer. Tuvieron que compartir incluso el mismo despacho y los pacientes del Servicio. Desde octubre de ese año desempeña la Dirección del Departamento de Patología Quirúrgica hasta 1982.

En la Universidad de Extremadura desarrolló una actividad extraordinaria. Además de la atención a los enfermos quirúrgicos por las mañanas, la labor docente por las tardes era muy intensa. Tenía 3 clases consecutivas para los alumnos de Patología Quirúrgica de los cursos cuarto, quinto y sexto, que completaba posteriormente en un Laboratorio de Cirugía Experimental que organizó y puso en funcionamiento con la ayuda de varios colaboradores, muchos de los cuales realizaron su Tesis Doctoral dirigidas por el Prof. García-Sancho.

Fue nombrado Vicedecano y Vice-rector de Investigación. Permaneció en la Universidad de Extremadura poco más de 6 años, dejando un inolvidable recuerdo.

En 1982 obtiene por oposición la Jefatura del Departamento de Cirugía del Hospital Universitario de la Paz y simultáneamente la plaza de

Catedrático Numerario de Patología y Clínica Quirúrgicas en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

En el Hospital de la Paz, durante año y medio, dispuso de despacho y secretaria, pero sin camas de hospitalización de enfermos. Había ya 4 Servicios de Cirugía General y tardaron 18 meses en crear un 5º Servicio de Cirugía que se le asignó, donde formó a un numeroso grupo de cirujanos. También se formaron con él varios Catedráticos de Cirugía, Profesores Titulares, Jefes de Servicio y de Sección que hoy ocupan puestos relevantes en numerosos Hospitales Universitarios repartidos por toda la geografía española.

Su prestigio hizo que fuera elegido por unanimidad primer Director del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la UAM, desde diciembre de 1986 a marzo de 1990 y, nuevamente, desde enero de 2001 a mayo de 2003.

Su producción científica, en contraste con la sencillez de su persona, ha sido exuberante. La mencionaremos muy de pasada para no prolongar excesivamente esta glosa, que pretende resaltar más sus cualidades humanas, ya que las científicas quedaron bien acreditadas cuando consiguió el respaldo para su elección como Académico de Número de esta docta Corporación.

Citaremos, a vuelapluma, 127 artículos en revisitas con factor de impacto, 81 conferencias pronunciadas dentro y fuera de España, más de 200 asistencias y presentaciones de ponencias o comunicaciones en Congresos Nacionales o Internacionales. Ha pertenecido a 8 Comités de Publicaciones Científicas.

Encabezado por el Prof. Durán Sacristán y con la colaboración de destacados miembros de su acreditada escuela quirúrgica, como los profesores Arcelus Imaz, García-Sancho Martín, González Hermoso, Álvarez Fernández-Represa, Ferrández Portal y Méndez Martín, publicaron un voluminoso Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas, en 3 tomos, editado el año 1983, con varias reimpressiones posteriores. García-Sancho redactó 57 capítulos.

En una nueva versión y puesta al día de ese Tratado, año 1992, colaboró con 68 capítulos, y los mismos autores, en el año 2002, en un Compendio de Cirugía, escribió 45 capítulos. 230 capítulos en el cómputo final. Además de otras 61 colaboraciones en varios textos de otros autores, hay que resaltar la traducción de 5 monografías de Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica y otra del American College of Surgery.

Participó en 123 Cursos de Doctorado y en otros 98 Cursos de otras características repartidos por toda la geografía española. Dirigió 42 Tesis

Doctorales y formó parte de Tribunales de Tesis en 11 universidades, evaluando a 284 doctorandos. También ha sido miembro de 55 Tribunales y Comisiones Docentes en distintas Facultades de Medicina.

Como colofón a esta exhaustiva actividad, recibió el año 2014 el Premio Gimbernat a la Excelencia, último galardón que yo sepa, obtenido en España, un país, por cierto, muy cicatero que ahorra premios y reconocimientos en vida a sus mejores personajes, pero que no escatima ditirambos cuando es ya físicamente imposible que puedan recogerlos.

3. ACADÉMICO

Pintar retratos con trazos gruesos, a brochazos, es un error porque se emborronan los contornos que definen la sutil realidad de las personas. Resulta difícil, pues, concretar las inmanentes facetas de su vida profesional y académica.

Académico correspondiente desde 1990, ingresó como Académico Numerario de esta Real Academia Nacional de Medicina el 4 de octubre de 2005. Su discurso de ingreso versó sobre «Cáncer colorrectal hereditario; de la Genómica a la Cirugía». Fue contestado por su maestro, el Prof. Hipólito Durán Sacristan.

Durante todos estos años de vida académica, ha dejado un recuerdo imborrable.

Como académico ha demostrado su compromiso de colaboración y entrega con su asidua asistencia a cuantas actividades se desarrollan, afortunadamente cada vez con mayor frecuencia, en esta Real Academia.

Sus conferencias sobre temas quirúrgicos siempre han sido modelo de rigor científico, así como sus intervenciones en los coloquios, aportando sensatez y, experto conocedor de nuestro idioma, aclarando y corrigiendo con cortesía y suavidad errores gramaticales. También su faceta más humanista se ha visto reflejada en sus conferencias sobre temas no exclusivamente quirúrgicos, como sobre cirujanos Premios Nobel o sobre el Monasterio de Guadalupe y su implicación en la enseñanza de la Medicina en la Baja Edad Media y en el Renacimiento.

El año 2012 fue elegido Académico-Bibliotecario sucediendo en este cometido al Prof. Sánchez Granjel. El compromiso de sustituir a una personalidad de tanto prestigio y experiencia, que siempre había estado entre el polvo y los libros, como el mismo Prof. Granjel confesaba, le tenía preocupado. Buscó y encontró en él orientaciones y consejos para desempeñar con eficiencia su nuevo cargo.

Bajo sus sugerencias se han efectuado las siguientes actuaciones:

- Confeccionar un nuevo reglamento de la Biblioteca y el Archivo.
- Resolver el problema de las donaciones, elaborando nueva normativa con una serie de condiciones para la admisión, ya que a veces llegan donaciones inútiles por ser libros ya existentes, deteriorados o incompletos.
- Digitalización de los fondos del Archivo, evitando el deterioro o la destrucción, cuya pérdida sería irreparable, de los documentos contenidos.
- Reordenación del espacio físico de la Biblioteca, con un fondo histórico con libros de los siglos XVI, XVII y XVIII; un fondo bibliográfico general y la hemeroteca.
- Los fondos documentales, antes dispersos, se agrupan ahora en la Sala Abaytua.
- Confección por parte del bibliotecario-archivero de un informe mensual de las visitas tanto presenciales como virtuales que se producen, cuya cuantía ha ido incrementándose paulatinamente.

Muy destacada ha sido la colaboración en la redacción del Diccionario de Términos Médicos, ya desde su nombramiento en el 2005 como Académico de Número y más intensamente desde octubre de 2008 tras su incorporación a la Comisión de Dirección como coordinador del diccionario por designación de la Junta Directiva.

Su aportación a esta obra, publicada por la RANM en 2011 ha sido inestimable. Además de encargarse de definir y validar los términos de su disciplina, leyó y revisó, con gran paciencia y minuciosidad, el diccionario completo. Participó en los debates que se suscitaban en relación con los términos, aportando generosamente sus conocimientos y ofreciéndose para investigar o documentar lo que en cada caso se requería.

Colaboró con su maestro, el Prof. Hipólito Durán Sacristan, y con el Prof. Antonio Campos en la supervisión del proyecto y en el establecimiento de las directrices generales.

Después de la publicación de esta obra, que difundió a través de múltiples viajes para darla a conocer, siguió colaborando hasta sus últimos días en el nuevo Diccionario Panhispánico de Términos Médicos. Participó en el diseño del proyecto, siendo detector incansable de términos no incluidos y de neologismos pendientes de aceptación. Trabajó asiduamente en la actualización de los conocimientos de su disciplina

quirúrgica reflejados en el diccionario y en la definición de los nuevos conceptos.

En octubre de 2015 intervino activamente en las jornadas académicas sobre el Diccionario Panhispánico de Términos Médicos, durante la reunión en Madrid de los representantes designados por las academias americanas de ALANAM (Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina) cuando se sentaron las bases de la nueva obra.

Con este motivo se celebró un Solemne Acto Inaugural. En los días posteriores los compañeros hispanoamericanos visitantes tuvieron ocasión de conocerlo y recibieron de él una cálida acogida junto a toda la ayuda que, por su formación en los aspectos para ellos menos conocidos, pudo proporcionárselos, ya que en la confección de los diccionarios y en la terminología médica era un gran experto.

Trabajó incansablemente, incluso cuando su salud empezaba a resentirse, poniendo a disposición del proyecto sus conocimientos y su tiempo, sin eludir los retos que se le presentaban, aportando siempre, además de su sabiduría y su calidad humana, su especial sensibilidad lingüística.

Las lexicógrafas, que tanto le trataron, me comentan que no pasa día sin que lo recuerden y noten su ausencia.

4. EL AMIGO

No tuve la fortuna de conocer de verdad a Luis García –Sancho hasta que compartimos encuentros e inquietudes en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma, ya en 1982. Anteriormente, nos habíamos saludado ocasionalmente en alguno de mis viajes a Badajoz.

Al incorporarse a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, ese conocimiento superficial fue afianzándose. Antes de la jubilación de mi maestro, el Prof. Diego Figuera, en 1988, obtuve la plaza de Profesor Titular de Cirugía Cardíaca, Torácica y Vasculat, y él fue Presidente del Tribunal.

Yo era el responsable de la docencia de estas disciplinas en los cuatro hospitales de la Autónoma, mientras él era Director del Departamento de Cirugía, por lo que tuvimos ocasión de compartir con frecuencia nuestras inquietudes y aspiraciones profesionales. Años más tarde, con el inicio del nuevo milenio, también presidió el Tribunal para la plaza de

Catedrático de Cirugía Cardiovascular y Torácica vinculada al Hospital Puerta de Hierro, que conseguí.

Por tanto, el trato frecuente y mi agradecimiento por su desinteresada amistad, hizo que este sentimiento fuera acrecentándose día a día, de manera fraterna.

Posteriormente su apoyo para lograr ser Académico de Número en esta Real Academia, contestando, además, a mi discurso de ingreso, hizo aún más profundo este noble sentimiento, que hemos tenido ocasión de cultivar en las frecuentes actividades académicas que semanalmente compartimos.

Pero ¿qué es la amistad?

La amistad es un sentimiento sublime que surge inesperadamente favorecido por las cualidades y las calidades físicas, intelectuales y morales de nuestros interlocutores. En la prosperidad nuestros amigos nos conocen, pero es en la adversidad cuando nosotros conocemos a nuestros verdaderos amigos. Para Demetrio de Falerea, los amigos verdaderos son difícil de encontrar, más difícil de dejar e imposible de olvidar.

Julián Marías decía que todos estamos condenados a morir, somos pues, muertos de permiso. Aunque es verdad que la muerte siempre llega a destiempo, en el caso del Prof. García-Sancho ha llegado prematuramente, pues aunque la edad de 78 años nos pareciera inalcanzable a principios del siglo pasado, en estos momentos, es una barrera que superan muchos contemporáneos, hombres ilustres, conservando hasta el final inquietudes y poder creativo.

Para los hombres que como Luis García-Sancho han alcanzado plenitud de realización, la despedida no puede ser otra cosa que una celebración por una vida lograda, aunque se fuera demasiado pronto, con plena conciencia de que la vida terrena tocaba a su fin. Todos recordamos con inmensa emoción con qué entereza, dignidad y aplomo comunicó a los miembros de esta Academia que renunciaba a las responsabilidades que tenía como miembro muy activo de esta corporación, porque le habían diagnosticado que padecía un tumor cerebral, con un pronóstico vital muy corto. Cuando todos le abrazamos sensiblemente emocionados, el más entero era él, aunque también emocionado estaba Luis García-Sancho.

Como dice una canción *«cuando un amigo se va, queda un espacio vacío, que no lo puede llenar la llegada de otro amigo»*. *«Cuando un amigo se va, se queda un árbol caído, que ya no vuelve a brotar, porque el tiempo*

le ha vencido». A él no le venció el tiempo sino el azar de una enfermedad hoy incurable.

El Prof. García-Sancho entró en esta Academia con traje de gala, con frac, y la última vez que acudió fue con motivo de la inauguración del Curso de las Reales Academias por su Majestad el Rey Felipe VI, el 16 de octubre de 2016. Se despidió de sus compañeros vestido de chaqué, con la misma elegancia y dignidad que le acompañó durante toda su vida. Se fue en silencio para no importunar o molestar a sus amigos.

Su entrega y generosidad, su constante disposición desinteresada, ajeno a toda pretensión y superficialidad, con mirada serena que inspiraba confianza y cercanía, que practicaba la elegancia de la sencillez y de la entrega a los demás no se olvidará en nuestro recuerdo.

Era un espíritu liberal de nobles aficiones, personalidad de muchas facetas y rica cultura, tenía veneración por la palabra exacta y era un experto lexicógrafo. Cuando se producía algún error en la exposición oral, corregía sin acritud y con ánimo de precisar, inculcando el más correcto uso de nuestro idioma.

Era un hombre bueno, del que solo se podían aprender cosas buenas. Hidalgo de corazón y de espíritu, en el sentido de esa segunda acepción del Diccionario de la RAE, que expresa a una persona generosa y noble. Generosidad, amistad, lealtad son, junto a su inteligencia y buen hacer, algunas de las cualidades que los que hemos tenido el privilegio de estar cerca de él, en el trabajo, en el entorno académico y en el afecto personal echaremos constantemente de menos.

Ya va siendo hora de terminar. Sé que hay varios Académicos que desean intervenir para sumarse a este póstumo homenaje.

Querida familia de mi entrañable amigo Luis. En primer lugar Marta con quien inició un proyecto vital en común con la que pudo conseguir su «leyenda personal» y todo cuanto soñó en la juventud. Luis hijo, también excelente cirujano y Académico Correspondiente que perpetuará su apellido y su trayectoria en esta casa, Merche la hija benjamina, de tan extraordinario parecido a su progenitora, el mayor y mejor recuerdo que trajeron sus padres de su sexenio pacense y todos sus nietos, podéis estar muy orgullosos de él. Todo lo logró con su esfuerzo y talento personal. A casi nadie le regalan nada. Aunque es difícil resignarse a su ausencia física, sigue y seguirá estando con vosotros, ahora en una nueva dimensión. Os recuerdo estos versos de Pemán, para ayudaros a aceptar lo que parece inaceptable, pues los designios de Dios son a veces para los humanos, incomprensibles.

*Por eso Dios y Señor
 Porque por amor me hieres
 porque con inmenso amor
 pruebas con mayor dolor
 a las almas que más quieres.
 Porque sufrir es curar
 las llagas del corazón.
 Porque sé que has de dar
 consuelo y resignación
 a medida del pesar.
 Por tu bondad y tu amor
 Porque lo mandas y quieres
 Porque es tuyo mi dolor
 Bendita sea, Señor
 la mano con que me hieres.*

Descansa en paz, querido Luis García-Sancho. Morir es nacer al recuerdo y mientras algunos nos recuerden, no habremos desaparecido del todo.

Muchas gracias. He dicho.

Madrid, 28 de marzo de 2017

INTERVENCIONES

Prof. Juan del Rey Calero

Muchas gracias Prof. Gabriel Tellez por su precisa y preciada semblanza de nuestro inolvidable compañero Luis, todo un referente de exquisita cortesía, bondad y dedicación a la RANM. A su familia Marta, hijos y nietos junto al pesar de tan impoderable pérdida, manifestar el orgullo de haber convivido con un hombre tan superior por su talento, talante y generosidad.

Platon en el Fedon le hace decir a Socrates «*crear es un hermoso riesgo*», y esto lo asume nuestro querido compañero Luis, con sus convicciones firmes y su inquebrantable Fe. El pasado domingo en la Epistola de S. Pablo exhorta «*caminaad como los hijos de la luz, y apunta toda caridad, toda justicia, toda verdad, se ilumina con esta luz*». El caminar se hace mas claro con la luz que proviene de lo alto, se orienta mejor mirando las estrellas.

Ayer en esta sala se expresaron manifestaciones del Papa polaco, hoy es bueno recordar lo que expresó San Juan Pablo II sobre la compatibilidad ente la Fe y la Razón, en *Fides et Ratio*, se hace las preguntas, «¿que soy, de donde vengo, que hay después de esta vida? Son verdades que protegen como un escudo, del oficio de completas» *scutum circumdabit te veritas eius*. Verdades que protegen y hacen pensar a lo grande «*big thinking*», y llevan con la empatía, su bonomía y sencillez a la *aristocracia de la conducta* (Ors). K. Jung dice «*si eres una persona de talento, no es que has recibido algo, es que puedes dar algo*». «*Quid ultra faciam*» es el lema de la UAM. El siempre pensó que mas podía hacer y a ello se dedicó con entrega y generosidad. Siempre dispuesto a ayudar. Le oímos tantas veces: «*al final solo te queda lo que has dado*», Decía la Santa de Calcuta «*si no vives para los demás la vida carece de sentido, el amor tiene que ponerse en acción, que lleva a la idea de Servicio*», que el tanto prodigó.

Se ha dicho que hay en nuestro tiempo 3 *Revoluciones*: 1. *La Expansión del Derecho a la Salud*. El desde su cargo de Bibliotecario, acepta el compromiso de E. Kant «*sapere aude*», «atrevete a saber», profundizó en estos temas, y se dedico con el talento de su especial capacidad de pulimentar, y dar sentido a las palabras, encomiable su dedicación al diccionario *Panhispanico de Terminos médicos*. Tengo sentado a mi lado al Dr Medina, que viene de Méjico a manifestar su adhesión gracias Robertol!. *La 2ª Revolución: la gestión profesional* a la que se dedicó con tanto afán, lo hemos visto en el video. Tengo que añadir que colaboró con nuestro Servicio de Medicina preventiva del H. La Paz a evitar el riesgo de las Infecciones nosocomiales. *La 3ª* hombre de ciencia pasa de la Ética de la convicción, a la *Ética de la Responsabilidad*, hizo mucho bien y lo que hizo lo hizo muy bien. La generosa entrega de su obra y de su vida, es luz, trazador de caminos que nos impulsa a seguir su inolvidable ejemplaridad. Muchas gracias.

Prof. Antonio Campos Muñoz

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. Sres. Académicos, Querida familia del Prof. García-Sancho, Sras. y Sres.

Quiero tomar la palabra en este acto para recordar y rendir homenaje al Prof. Luis García-Sancho en este día agrídulce en el que lamentamos su pérdida y damos valor y sentido a su vida y a su obra como ser humano y como académico.

Mi primera relación con la figura del profesor García Sancho fue hace muchos años, cuando, en el Departamento de Histología de la Facultad de Medicina de Cádiz, era un joven médico que comenzaba a realizar mi tesis doctoral. A la Facultad había llegado, como nuevo catedrático de Histología y Anatomía patológica, el Prof. Don José Gómez Sánchez, que había sido el histopatólogo de Don Francisco Martín Lagos y de Don Hipólito Durán en el Hospital Clínico de San Carlos. Me entregó una tesis y me dijo «es la mejor tesis que he leído en muchos años, úsela». Era la tesis de Luis García Sancho «Homoinjerto cutáneo» y fue para mí un descubrimiento. Que claridad, que orden, que síntesis, que bien escrita. Yo quería escribir así y desde luego la utilice como modelo.

Durante mi trayectoria académica posterior en Cádiz, en Oviedo y en Granada, cuando los profesores de la Universidad española podían trasladarse de unas universidades a otras, tuve ocasionalmente noticias de la trayectoria universitaria y profesional del Prof. García-Sancho. Mi relación y mi amistad, sin embargo, comenzó realmente cuando Luis se incorporó a la Real Academia y cuando lo hizo posteriormente al Diccionario de Términos Médicos del que ambos fuimos co-directores. Fue en ese contexto cuando tuve la oportunidad de descubrir a la persona y comprendí el sentido y el valor de su aportación a la Academia. Luis García Sancho se caracterizaba a mi juicio por cuatro rasgos: primero, por poseer una inteligencia serena que puso al servicio del diccionario en esas inolvidables sesiones de la Comisión del Diccionario en las que debatimos muchas veces y muchas horas sobre la historia, el concepto y la expresión más correcta de esa importante gavilla de palabras que forma el lenguaje médico. Cuando proponía algo lo hacía casi disculpándose por hacerlo, cuando sus repuestas estaban siempre llenas de rigor y de sentido común. Un segundo rasgo muy característico en Luis García Sancho fue su amor a la lengua española que cuidaba con la misma ternura que un orfebre talla una joya. Una lengua universal en la que a través de la poesía, la ficción, la ciencia, las leyes y el ensayo se ha expresado con belleza y con rigor la realidad del mundo.

El trabajo y la dedicación intensa a la Academia fue también una de sus características, como muy bien ha reseñado, en su brillante discurso, el Prof. Gabriel Tellez de Peralta, Yo puedo dar testimonio en este sentido de lo que fue para ambos la primavera y el verano de 2011 previos a la impresión del Diccionario; meses en los que tuvimos una dedicación exhaustiva, con revisiones y tomas de decisiones rápidas e irreversibles y en las que, a pesar de la complejidad y la responsabilidad que ambos

asumimos, trabajamos conjuntamente sin la más mínima fisura ni discrepancia.

Un último rasgo que quiero destacar es su generosidad y su preocupación por los demás, lo que ponía de relieve interesándose con afecto y curiosidad por el trabajo de sus compañeros. En mi caso siempre me preguntaba por mi trabajo con las corneas y la piel artificiales que estábamos desarrollando en el laboratorio y sobre como evolucionaban los enfermos a los que se les había implantado en el ensayo clínico. Y nunca supe si era un interés real por las corneas o la piel o lo era por el amigo al que, mostrando interés por lo que hacía, lograba sin duda estimular

Dice Goethe que lo que recibimos de nuestros antepasados, o de quienes nos acompañan en la vida, debemos conquistarlo para poseerlo, para hacerlo nuestro. Y eso es lo que creo que debemos intentar; hacer nuestro, como académicos, el legado de Luis García-Sancho: su aproximación inteligente y serena a los problemas, su dedicación al trabajo académico, su amor a nuestra lengua y su generosidad e interés por aquello que ocupa el trabajo y el tiempo de nuestros semejantes y colegas.

Se ha dicho que el consuelo por la muerte no puede sustentarse en la embriaguez vana del recuerdo. A mi parecer el recuerdo debe ser estímulo y no nostalgia, debe ser, parafraseando a Ortega, el necesario paso atrás que ha de ayudarnos a tomar impulso hacia adelante. Que el recuerdo de Luis sea siempre para nosotros ayuda, estímulo e impulso. Ese es mi deseo, esa es mi esperanza.

Prof^a. María Castellano Arroyo

Mi estancia en esta Real Academia de sólo 5 años no me ha permitido disfrutar del profesor Luís García-Sancho todo el tiempo que habría deseado, sin embargo, ha sido suficiente para apreciar las virtudes que adornaban a nuestro querido compañero. La vecindad de nuestro sillones (19 y 21) hizo que lo tuviera a mi lado en aquellas primeras Sesiones científicas cuando, como aprendiz del protocolo de esta noble casa y del saber estar en ella, pude tenerlo como maestro, siempre amable y cierto en sus explicaciones y recomendaciones. En nuestras conversaciones coincidimos en el afecto hacia Extremadura y hacia Badajoz, facultad de Medicina en la que se inició como catedrático, coincidiendo en el recuerdo de numerosos amigos comunes. Antes de iniciar la Sesión he podido saludar al Dr. Don Pedro Hidalgo, Presidente del Colegio de Médicos de

Badajoz, que me decía «Estoy aquí representando a los médicos de Badajoz, a los que fuimos alumnos del profesor García-Sancho y a los que después, lo disfrutaron como maestro y amigo, cada vez que nos visitó, junto a su esposa Marta, para dictar conferencias extraordinarias, motivo siempre de encuentros alegres y fructíferos, siempre estará en nuestro recuerdo. A ese recuerdo de los médicos de Badajoz y de todos los que le conocieron quiero unir el mío lleno de afecto, de agradecimiento y de la gran satisfacción de haberlo conocido. Personas como él no se van, seguirán siempre con nosotros.

Prof. Pedro Sánchez García

Quienes me han precedido han presentado divinamente lo que fuiste y lo que hiciste en silencio, sencillamente como acostumbrabas. Yo voy a limitarme a enviarte esta carta desde la tierra, al borde de caminos que juntos ,tantas veces transitamos.

Luis García-Sancho. Sin dirección

Querido Luis: Te echamos de menos. Hoy no hace falta decir por quien doblan las campanas. Hay personas, como tu, que con su sola presencia son como una multitud en medio del desierto. Cómo no recordar aquellos días de la Academia compartidos contigo en el salón amarillo hablando del Diccionario, de la Biblioteca y sobre todo de Valladolid, de tus Maestros y del Colegio Universitario desde donde viniste a Madrid. Aquí abriste rutas de amistad, respeto, admiración y capacidad de preocupación por todo y por todos. Yo soy un ejemplo al respecto.

¡Gracias! Te fuiste con muchos quilates de bonhomía, de cirujano de excelencia, de Académico ejemplar. Tu infatigable actividad y el tesón que en todo ponías me maravillaba, Como los buenos montañeros buscabas las dificultades por el placer de vencerlas. Yo se cuanto buscaste, encontraste y venciste. Como nuestra Santa de Avila «...eras de los que amaba el camino no la posada...».

Pienso de acuerdo con un gran amigo mío que «...con hombres como tu España sería un país menos malo, mas bueno, menos inhumano, mas sereno, menos escindido, mas tolerante. Así sea en tu honor.

Nos haces falta;

Tu: Que estabas siempre y nunca diste que decir.

Tu: Que trasmitías dignidad, amor y paz.

Tu: Que nunca faltabas a ese Templo Sagrado que es la Academia

Tu: Que fuiste y eras el motor de nuestro Diccionario.

Tu: Que eras nuestro amigo del alma

Tu: A quien discípulos y amigos, admiraban, respetaban y querían.

Mientras escribo esta carta, me vienen a la memoria, como el que recorre un album de cromos, las mil y una aventuras que vivimos profesional y personalmente hasta que te fuiste.

Queridos Marta y familia, toda mi condolencia. Estoy seguro que a él le gustaría vuestro recuerdo alegre. Me consta que siempre quiso estar alegre a vuestro lado.

Luis. Tu recuerdo estará siempre con nosotros, «Descansa en Paz»

Un fraternal y emocionado abrazo. Pedro.

Prof. Fernando Reinoso Suárez

Gracias Sr. Presidente:

Sólo unas breves palabras en recuerdo y homenaje de nuestro queridísimo y admirado compañero Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín.

Empiezo por unirme a todo lo que, tan brillantemente, ha dicho sobre él el Prof. Gabriel Téllez de Peralta.

Desde que el Prof. García-Sancho llegó a la Facultad de Medicina de la UAM tuve la seguridad de que había llegado un Caballero, en mi tierra diríamos «un Señor», pero un Señor cuyo primer objetivo era servir; lo que siempre hizo con sencillez, con una sonrisa y con enorme eficacia. Magnífico profesional y extraordinario Maestro, lo demostró en la consulta, en el quirófano, en la Cátedra, en la dirección del Departamento, en el claustro universitario y en todas aquellas responsabilidades que ocupó en la vida universitaria y hospitalaria. Hombre delicado y generoso, siempre estuvo preocupado por las necesidades de los demás, tanto a nivel profesional como humano.

Por todo ello me sentí honrado cuando me pidió que firmara su presentación a la plaza de Cirugía, medalla nº 21 de la Real Academia Nacional de Medicina. Estaba seguro que sería un magnífico Académico, y así

lo ha sido: tanto en la vida normal de la Academia, como en sus responsabilidades como corresponsable del Diccionario (¡Que enorme servicio con su eficaz dedicación y brillante manejo del español y del lenguaje médico!) y miembro, Bibliotecario, de la Junta Directiva.

Quiero destacar que para mí fue, ante todo, un hombre bueno y un magnífico y fiel, muy fiel, amigo. Nuestras largas conversaciones: como en una temporada en que nos íbamos juntos en el coche después de las sesiones de los martes, en otras muchas ocasiones en las que nos reuníamos para cambiar impresiones sobre temas que creíamos importantes para la vida de la Academia y en otras muchas, cómo en sus largas visitas diarias cuando estuve encamado hace tres años en el hospital La Paz, me llevaron a quererlo como a un hijo.

De ahí mi profundo dolor cuando nos comunicó, con aquella gran sencillez, que dejaba sus responsabilidades porque le habían diagnosticado un tumor cerebral, más profundo al conocer el diagnóstico: era el mismo que el de otro muy querido amigo, hace ahora cuarenta años, y por tanto con un desenlace idéntico.

A su extraordinaria esposa, querida Marta, y a sus magníficos hijos, en especial a Luis, alumno brillante de la UAM y compañero de claustro de la Academia, mi gran cariño y profundo respeto a vuestro dolor. Estoy seguro, que hoy os ayuda y consuela la firme convicción de que ahora es feliz, feliz de verdad, mientras nos observa, con su especial sonrisa, desde allí arriba en su ya: felicidad eterna.

Prof. Roberto Medina Santillán

Fue una sesión muy emotiva, el recordar al inolvidable amigo, el Excelentísimo Sr. D. Luis García-Sancho Martín

La generosa invitación de la Real Academia de Medicina de España, para colaborar en el mega proyecto del Diccionario Panhispánico de Términos Médicos nos dio la espléndida oportunidad de trabajar y convivir con un hombre extraordinario, por su gran sencillez, su carismática personalidad, gentil y amable, su profesionalismo ejemplar y sobretodo una disposición a ayudarnos a conocer la gigantesca magnitud sin fronteras y el alcance del compromiso que estábamos adquiriendo, al comprometernos en el mencionado proyecto. En lo personal rápidamente aprendí a reconocer y valorar el contar con su amistad y apoyo así como también su gran calidad humana.

Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

He compartido con D. Luis García-Sancho Martín dos épocas definidas, cuya calidad vivencial, aflora ante las magníficas palabras del discurso pronunciado por el académico D. Gabriel Téllez de Peralta. Tienen una solución de continuidad entre ellas de unos 50 años.

Teníamos la misma edad, pero al realizar a los 9 años, el examen de ingreso y el primero de bachiller en el Instituto Zorrilla de Valladolid y concluir este con el primer año de la implantación del preuniversitario, condicionó que cursara la carrera de Medicina con un año de antelación a la de Luis García-Sancho. Ante el reducido número de alumnos por curso, y la simultaneidad hospitalaria nos permitió una gran convivencia.

Teníamos la misma vocación, idéntica decisión; saber, obtener, alcanzar el mayor conocimiento de medicina en la Facultad de Valladolid. Adquirimos la mejor habilidad, la mayor capacidad resolutive conjuntamente como internos en el Hospital Clínico y provincial de la Resurrección, actual Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

En estos años, no sólo compartimos los maestros, con reconocimiento nacional, sino que teníamos referentes intermedios, entre nosotros y los catedráticos, eran los profesores adjuntos, con los que desarrollábamos la primera investigación, la clínica en su totalidad: eran profesores como Manuel Gandarias, Olegario Ortiz, Manuel González, Sisinio Castro del Pozo, Velasco Alonso, Álvarez Quiñones, Anitua Solano, entre otros, todos después catedráticos. Eran adjuntos, no disjuntos, los hoy llamados titulares.

Hace unos meses el catedrático de Barcelona y académico de número de la Real Academia de Medicina de Cataluña, Miguel A. Asenjo Sebastián, nos recordaba, en esta misma sede, al hablar de nosotros dos, como cuando existía alguna duda sobre algo de medicina, se le preguntaba al «peque», él lo sabía todo.

Luis García-Sancho Martín se entroncaba en el ser universitario, además en el colegio Mayor Santa Cruz, en el Ateneo, en la Agrupación musical universitaria, en la semana de cine religioso, hoy seminci de Valladolid, y emocionalmente, caminando hacia la acera y hacia la plaza mayor hasta la «Belleza».

Esto fue hace unos 50 años; después la otra época ha acontecido en la Academia. Estamos tan inmersos en ella, que constituye parte de nuestra identidad, por lo que no somos capaces de efectuar una precisa valoración de lo que acontece y efectúa cada uno.

Ahora que el objeto se ha distanciado, que ha salido de nuestro ser cotidiano, si existe una perspectiva de valoración posible y de mayor facilidad.

D. Luis García-Sancho Martín, tenía el saber racional científico de excelencia. Humildad básica. Recordamos como con humildad para exponer un criterio de discusión, en esta sala decía: «yo soy cirujano general», y a partir de ahí, se explayaba. En la academia su labor era de tal envergadura, tan intensa y amplia, que para su sustitución como codirector del Diccionario de términos médicos y como Bibliotecario, la academia ha decidido nombrar a dos personalidades académicas distintas.

Hombre de bien. Así como su saber científico ha sido racional, era su norma; tenía a su vez, la capacidad de desprenderse de su saber sabido, de su realidad, de su verdad, en lo crítico, y adaptarse y darse a la verdad, a la certeza, ante las decisiones colegiadas de los demás académicos. Su predicamento no se olvidará.

El Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín ha tenido gran altura corporal, inmersa en corporeidad, como decía, en la de una gran hombría de bien. Como un enorme ciprés, cepsesus que como su hoja no es caduca, permanecerá, y queridos académicos, queridos hijos y nietos, querida Marta, también su sombra nos acogerá a todos, porque la sombra del ciprés es alargada. Descanse en paz.

Prof. Luis García-Sancho Téllez

Excelentísimo Señor Presidente, Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos, señoras y señores, queridos familiares y amigos:

Después de las emotivas palabras que hemos escuchado, en representación de mi familia quiero dar las gracias al Profesor Téllez de Peralta, por el interés que se ha tomado en esta Sesión y por lo acertada que ha sido la semblanza que ha hecho de mi padre, y al resto de los Señores Académicos, por su presencia en este acto y por sus cariñosas y conmovedoras palabras.

También queremos expresar nuestro máximo agradecimiento a la Real Academia Nacional de Medicina y a todos sus integrantes, desde el primero hasta el último, por lo que ha supuesto para mi padre pertenecer a esta Institución; como dijo en su discurso de toma de posesión, ingresar en esta casa fue un gran honor para él, y colmó una vieja aspiración que siempre deseó alcanzar. A lo largo de los últimos años, la Real Aca-

demia le ha permitido seguir dedicando mucho tiempo a la medicina, su gran pasión. Especialmente satisfactoria y gratificante para él fue su colaboración en el Diccionario de Términos Médicos, del que tan orgulloso estaba.

Agradecemos también a todos los familiares y amigos, a todas las personas que le apreciaban y le querían, que hayáis venido a acompañarnos en este momento.

Aunque el motivo de que estemos aquí hoy es triste, quiero, finalmente, dar las gracias por la tremenda suerte que he tenido en la vida. Desde muy pequeño quise ser cirujano, y he tenido la enorme fortuna de poder cumplir mi sueño de estudiar Medicina como alumno de mi padre y de haberme formado como cirujano a su lado: la verdad es que estoy convencido de que no he podido tener mejor maestro; creo, además, que ésta ha sido una experiencia muy grata para los dos. A su lado, todos sus discípulos hemos aprendido mucha medicina y mucha cirugía, pero prefiero quedarme con otros valores que intentaba transmitirnos, como el cariño y la ternura con los pacientes, el respeto en el trato a los compañeros de trabajo, la honradez, el honor, la modestia y la sencillez, la caballerosidad, la elegancia y el saber estar, la educación siempre exquisita, la responsabilidad, la capacidad de sacrificio, el valor del esfuerzo por alcanzar una meta, la ilusión por el trabajo diario, el ser consecuente, etc. Así podría seguir durante mucho tiempo, pero creo que no me equivoco si termino diciendo que todos los que estamos hoy aquí recordaremos siempre a mi padre como un buen médico, un excelente cirujano, un magnífico profesor y, por encima de todo, una buena persona.

Muchas gracias.

Prof. José Antonio Rodríguez Montes

Excmo. Sr. Presidente:

Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos:

Familia del Prof. García-Sancho:

Sras. y Sres.:

He pedido la palabra no solo para sumarme a las alabanzas glosadas por el Prof. Gabriel Tellez de Peralta y los demás Académicos que me han precedido, sino para dar testimonio de gratitud y reconocimiento al Prof. Luis García-Sancho Martín.

El Prof. García-Sancho no solo fue un universitario cabal, con un brillante curriculum académico y profesional, como ya ha sido señalado, sino una excelente persona que reunía unas cualidades humanas que le hicieron ser especialmente apreciado por cuantos hemos colaborado en sus tareas. Quien esto declara, ha convivido profesionalmente y compartido labores y vivencias con el Prof. García-Sancho durante casi treinta años, tanto en el Departamento de Cirugía del H. La Paz como en la Facultad de Medicina de la UAM, y ha desarrollado su carrera académica con su estímulo y apoyo; no solo me dió formación, sino afecto y entrañable amistad. A lo largo de estos años he sido testigo de su generosidad y talante conciliador. Los que le hemos conocido siempre recordaremos al maestro, profesor y amigo, por su buen hacer y bonhomía.

Descanse en paz.

Mi más sentido pésame a su familia, especialmente a su viuda e hijos.

Prof. Álvaro Rodríguez Gama

La Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina, España y Portugal ALANAM, se ha enterado con tristeza del fallecimiento del Señor Académico Don Luis García-Sancho Martín, quien fue una persona que tuvo una brillante carrera profesional y académica que incluyó su paso sobresaliente como docente y directivo universitario en las Universidades de Extremadura, Autónoma de Madrid y Complutense de Madrid y una importante labor al frente de los servicios de Cirugía General de los Hospitales de Bazaruto, de la Infanta Cristina y de la Paz. A quienes tuvimos el gusto y el honor de conocerle, ya en la cúspide de su vida personal y profesional, nos dejó una inolvidable imagen por su liderazgo, don de gentes y caballerosidad. En su rol como codirector del Diccionario Panhispánico de Términos Médicos ejerció un liderazgo inteligente, prudente y estimulante, acompañado de los académicos D. Antonio Ocampo Muñoz y D. José María Sagredo, llevando adelante el proceso de revisión de las decenas de miles de vocablos que configuran el Diccionario de la Real Academia de Medicina de España y además coordinando los aportes de los países miembros de la ALANAM, buscando que los vocablos que en cada país se utilizan en la comunicación médica de manera particular y propia, puedan ser incorporados al gran léxico latinoamericano de la salud. Hacemos llegar nuestro sentido homenaje de solidaridad y condolencia a los familiares del ilustre académico, a sus

allegados, alumnos y pacientes, así como a la Real Academia Nacional de Medicina de España y a los integrantes del equipo de trabajo del Diccionario panhispánico, qué tuvieron el privilegio de trabajar con él.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE ABRIL DE 2017

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

**BIOMARCADORES DE IMAGEN DE TOMOGRAFÍA
DE POSITRONES EN CÁNCER DE PRÓSTATA**

***IMAGING BIOMARKERS OF POSITRON EMISSION
TOMOGRAPHY IN PROSTATE CANCER***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

Resumen

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) tras la inyección de Colina marcada con ^{11}C ó ^{18}F ha sido ampliamente usada en cáncer de prostata. La principal indicación es la detección y localización de recurrencia tras tratamiento radical. Se suele aplicar en pacientes con recurrencia bioquímica, con PSA sérico > 2 ng/ml y con gammagrafía ósea y TAC abdominopélvico negativos permitiendo personalizar el tratamiento de rescate. Se están aplicando en los últimos 2 años nuevos ligandos del PSMA (antígeno prostático específico de membrana) marcados con ^{68}Ga . Son más sensibles que la Colina. La *Teragnosis*, al cambiar el ^{68}Ga por ^{177}Lu produce resultados terapéuticos muy esperanzadores en casos avanzados resistentes a la castración.

Abstract

Positron Emission Tomography (PET) with ^{11}C or ^{18}F -Choline has been largely used in prostate cancer. The main indication is the detection and location of recurrence after radical treatment. It is usually employed in patients in biochemical recurrence with seric PSA > 2 ng/ml and with nega-

tive bone scintigraphy and abdominopelvic CT. It permits personalize the rescue treatment. New ligands of the PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) labeled with ^{68}Ga have been used in the last two years. They have a higher sensitivity than Choline. The change of ^{68}Ga by ^{177}Lu permits the *Theragnosis* with very encouraging therapeutic results in advanced and castration resistant cases.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es un tumor que suele ser poco agresivo (1). En la mayoría de los casos se intenta inicialmente un tratamiento radical, quirúrgico o radioterápico. Tras este tratamiento inicial el Antígeno Prostático Específico (PSA) se vuelve indetectable. En los 10 años siguientes hasta un 50% de los pacientes sufre una recidiva, detectada por elevación progresiva del PSA, que requiere un tratamiento de segunda línea. La recidiva puede ser local, regional o a distancia, y precisa un tratamiento personalizado (2). A pesar de utilizar todo el arsenal de pruebas de imagen, como ecografía transrectal, gammagrafía ósea, TAC abdominopélvico y Resonancia Magnética (RM), en ocasiones la recurrencia no es detectada (3), momento en el cual tiene aplicación la PET con sus biomarcadores o radiotrazadores.

RADIOTRAZADORES

Diferentes radiotrazadores o biomarcadores de PET se han aplicado en cáncer de próstata. La Colina marcada con ^{11}C ó ^{18}F es el más usado especialmente ésta última que es asequible a Centros sin ciclotrón por el más largo periodo de semidesintegración del ^{18}F (4). Otros muchos biomarcadores de PET se han usado pero ninguno es ideal (5). Entre ellos: ^{18}F -FDG, ^{11}C -acetato, ^{18}F -acetato, ^{18}F -testosterona, ^{18}F -fluoruro, y ^{11}C -metionina, el antígeno de membrana específico prostático (PSMA) marcado con ^{68}Ga , etc. Por otra parte, disponemos en la actualidad de radionúclidos para el tratamiento del dolor en pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata, resistentes a la castración, como el ^{89}Sr , ^{153}Sm (emisores β) y ^{223}Ra (emisor α).

La ^{18}F -FDG, biomarcador de PET más utilizado en Oncología, no tiene gran interés en cáncer de próstata (6-8), siendo inferior incluso a la gammagrafía ósea en metástasis óseas (9-10). Puede tener indicación para

evaluar la respuesta al tratamiento hormonal o quimioterápico, especialmente en pacientes con tumores agresivos y resistentes a la castración (11).

La Colina es el biomarcador más utilizado. Es un fosfolípido que constituye el sustrato para la síntesis de membranas celulares (12). La hipercaptación de Colina en el cáncer de próstata es indicativa de un incremento en la proliferación de las membranas celulares en el tumor (8, 13). Hara y cols. introdujeron en 1997 el uso de la ^{11}C -Colina en el carcinoma prostático (14-17), demostrando que es superior a la ^{18}F -FDG (18). Como demostraron Müller y cols. (19) la captación de ^{11}C -Colina puede afectarse por la quimioterapia y el tratamiento antiandrogénico. El aclaramiento sanguíneo es muy rápido lo que permite adquirir imágenes de buena calidad a los 3-5 minutos de la inyección. En el patrón de captación normal los órganos que se visualizan con mayor intensidad son el hígado, el bazo y el páncreas. Con menor intensidad se visualizan las glándulas salivares y el intestino. El resto de los órganos apenas se visualizan. La utilidad principal de la PET con ^{11}C -Colina en el cáncer de próstata la detección de recidivas (5); sin embargo, su papel en la valoración del tumor primario intraprostático no está claro (20). Su principal limitación es que el corto periodo de semidesintegración del ^{11}C limita su uso a los Centros que dispongan de ciclotrón, que son minoría. Por ello se ha implementado la ^{18}F -Colina pues el periodo de semidesintegración de 110 minutos del ^{18}F permite su uso en Centros sin ciclotrón (5,21). La exactitud diagnóstica de la ^{18}F -Colina parece ser comparable a la de la ^{11}C -Colina (21). La ^{18}F -Colina presenta una ligera pero rápida excreción urinaria en los primeros minutos postinyección a diferencia de la ^{11}C -Colina. Ello obliga a obtener las imágenes de la zona pélvica antes de los 5 minutos de la inyección de ^{18}F -Colina y a realizar sondaje vesical. La captación de ^{18}F -Colina no es específica de células neoplásicas, ya que procesos inflamatorios prostáticos y extraprostáticos pueden presentar captación de ^{18}F -colina y constituir falsos positivos (22). En las siguientes secciones de este trabajo nos dedicaremos a describir la utilidad de este biomarcador.

El ^{11}C -Acetato es un radiotrazador de la síntesis de ácidos grasos (23). Sin embargo está sometido a las limitaciones del ^{11}C , es poco específico y su síntesis es compleja. Existen pocos trabajos que comparen este trazador con los anteriores (24). Se ha intentado su marcaje con ^{18}F , pero se mantienen los mismos problemas.

Se han desarrollado radiotrazadores con afinidad por el receptor androgénico para poder predecir y monitorizar la respuesta a la terapia antiandrogénica como la ^{18}F -Dihidrotestosterona.

El papel del ^{18}F -Fluoruro es el estudio del metabolismo óseo. Aunque permite obtener estudios de alta calidad, el elevado coste de la PET con este radiotrazador y la amplia disponibilidad de la gammagrafía ósea convencional dificultan su aplicación clínica (5).

Un trazador interesante es la ^{11}C -Metionina. Es un biomarcador del transporte de aminoácidos pero no escapa a las limitaciones del ^{11}C y no se puede marcar con ^{18}F .

El antígeno de membrana específico prostático (PSMA), es una glicoproteína de superficie celular transmembrana, con un componente intracelular y un gran componente extracelular con función enzimática. Es también conocido como hidrolasa folato o carboxipeptidasa. Su expresión está muy aumentada en el cáncer de próstata. La función exacta del PSMA y de su ligando, son desconocidas (25-28). Los ligandos del PSMA han mostrado tener un enorme potencial no sólo como agentes diagnósticos cuando se marcan con ^{68}Ga , sino también por la posibilidad de tratamiento cuando se marcan con ^{177}Lu (29).

El ácido anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorociclobutano-1-carboxílico, análogo del aminoácido L-leucina, podría tener interés (30).

El péptido liberador de gastrina (GRP), es un neuropéptido de 10 aminoácidos, con muchas funciones fisiológicas y es un análogo de la bombesina. Existe una baja expresión de receptores de GRP en la próstata normal, en comparación con la expresión incrementada en un 45-100% en las células tumorales prostáticas (31). Se ha marcado con ^{18}F , ^{64}Cu y ^{68}Ga para el diagnóstico y con ^{177}Lu e ^{90}Y con fines terapéuticos (29).

PET EN DIAGNÓSTICO INICIAL

La PET con cualquiera de los radiotrazadores descritos no resulta útil en la detección del tumor primario de próstata ni en la diferenciación entre lesiones benignas o malignas, no constituyendo por tanto una alternativa a la biopsia (5, 32, 33). Ni siquiera la ^{11}C -Colina lo es (34,35). La elevada tasa de resultados falsos negativos podría estar en relación con el pequeño tamaño de las lesiones y la escasa captación de las lesiones malignas. Además el cáncer de próstata es con frecuencia multifocal, con lesiones muy pequeñas para ser detectadas con PET-TC, cuya resolución espacial es de alrededor de 5 mm.

PET EN ESTADIFICACIÓN INICIAL

En la estadificación local es importante la diferenciación entre tumor intracapsular (T1 y T2) y extracapsular (T3-T4). Con los datos publicados hasta el momento, la PET-TAC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina y ^{11}C -Acetato no es la técnica de elección para la estadificación local del cáncer de próstata (36,37).

El conocimiento de la afectación ganglionar regional y de la existencia de metástasis a distancia es crucial para la planificación del tratamiento inicial. Actualmente, la linfadenectomía pélvica es el *gold standard* para determinar la afectación ganglionar. La PET-TC con colina puede ser útil en la estadificación ganglionar en pacientes de medio-alto riesgo según la clasificación de D'Amico (38). La mayoría de estudios analizados arrojan una alta especificidad pero una baja sensibilidad en la detección de afectación ganglionar, por lo que un estudio negativo no permite evitar la linfadenectomía. Beheshti y cols. realizaron un estudio prospectivo con ^{18}F -Colina para la estadificación preoperatoria de pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio o alto de enfermedad extracapsular, concluyendo que esta técnica es de gran utilidad para confirmar o excluir enfermedad a distancia en el grupo de pacientes de alto riesgo, cambiando la actitud terapéutica en un 20% de los casos (39). Las guías de la NCCN recomiendan la realización de PET-Colina en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de alto riesgo, con alta probabilidad de metástasis ($T \geq T3a$, Gleason 8-10 o $\text{PSA} > 20 \text{ ng/ml}$). Hodolic y cols. describen una sensibilidad del 74%, una especificidad del 99% y una exactitud diagnóstica del 85% en la detección de metástasis óseas, con mayor rendimiento diagnóstico que la gammagrafía ósea al evidenciar infiltración medular de forma precoz (40). Dada esta altísima especificidad se sugiere interpretar como metastásica cualquier fijación clara de Colina en el esqueleto sin necesidad de confirmación histológica (41).

PET EN DETECCIÓN DE RECIDIVA

Tras la prostatectomía radical inicial se sospecha enfermedad residual o recurrente por elevación del PSA por encima de 0.2 ng/ml, siendo esta elevación progresiva. Si la terapia radical inicial ha sido radioterapia se sospecha recidiva si el PSA se eleva más de 2.0 ng/ml

por encima del nadir o valor mínimo alcanzado tras el tratamiento. Tras la sospecha bioquímica de recidiva se inicia un proceso de búsqueda de la misma tanto a nivel local como regional y a distancia. Este proceso incluye el tacto rectal, ecografía, RM, TAC abdominopélvico y gammagrafía ósea. Cuando no se consigue localizar la enfermedad con estas técnicas, o los resultados de las mismas no son concluyentes, entra en juego la PET-TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina, que en muchos casos es capaz de detectar y localizar el tumor tanto a nivel linfático como en el esqueleto. En esta situación la PET-TAC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina tiene una sensibilidad aceptable (64-98 %) y una especificidad y valor predictivo positivo elevados (90-100 %) (33, 42). Al igual que sucedía en el caso de la estadificación inicial, una captación clara a nivel del esqueleto se considera fehacientemente como una lesión maligna sin necesidad de confirmación histológica (43).

Parece más dudoso su papel en la detección de la recidiva local, sobre todo en lesiones de pequeño tamaño (36).

La sensibilidad de la PET-TAC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina está muy influenciada por el valor del PSA. Hay diversidad de opiniones sobre los niveles de PSA por encima de los cuales la prueba tiene utilidad (22, 44-46), siendo el umbral más aceptado el de 2 ng/ml. El análisis de la cinética del PSA utilizando como parámetros la velocidad de ascenso y el tiempo de duplicación (PSAvel y PSA_{dt}, respectivamente), puede mejorar la selección de los pacientes candidatos a la técnica (47), siendo el PSA_{dt} < 6 meses el factor de predicción más significativo y que mejor refleja el patrón de crecimiento natural de la enfermedad.

En un estudio multicéntrico español retrospectivo publicado recientemente, con 374 pacientes con recidiva bioquímica, los puntos óptimos de corte fueron de: 3 ng/ml para el valor de PSA y de 6 meses para el PSA_{dt}. Sólo el PSA_{dt} fue capaz de diferenciar las recidivas localizadas en la próstata de las de otras localizaciones (enfermedad ganglionar y ósea) con menor tiempo de duplicación en estos casos (48). Algunos autores sugieren realizar el estudio con valores absolutos de PSA < 1 ng/ml, si el PSA_{dt} es de menos de 6 meses (49).

Los nuevos agentes diagnósticos y terapéuticos no están actualmente disponibles, aunque se encuentran en ensayos en fases 0 y 1. Un estudio reciente de Eiber y cols. usando ^{68}Ga -PSMA para la detección de recidiva de cáncer de próstata en 248 pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía radical, demostró una elevada tasa de detección incluso con valores muy bajos de PSA (50).

OTRAS APLICACIONES

Se han descrito otras posibles indicaciones como el empleo en la planificación radioterápica, monitorización del tratamiento (hormonal y/o radioterápico) y redefinición de la zona a biopsiar en casos de elevación persistente de PSA con 2 ó más biopsias negativas, especialmente en la fase de diagnóstico inicial. La ^{18}F -Dihidrotestosterona quizá sea útil en la monitorización del tratamiento hormonal en el cáncer de próstata (5).

También se han aplicado diversos radiofármacos para el tratamiento del dolor de las metástasis óseas, en especial en pacientes con tumores hormono-resistentes. Los radiofármacos ^{89}Sr y ^{153}Sm son emisores β que mejoran el dolor de las metástasis óseas, pero se han asociado a cierto grado de mielotoxicidad. El ^{223}Ra , es el primer radiofármaco terapéutico emisor α , que muestra como principal ventaja la ausencia de mielotoxicidad, por el menor alcance de la radiación α . Este radiofármaco ha demostrado aumentar la supervivencia global y aumentar la calidad de vida en pacientes con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales, resistentes a la castración, independientemente del uso previo de docetaxel. Es generalmente bien tolerado (51). El ^{177}Lu -PSMA-617 ha demostrado en un estudio multicéntrico alemán muy reciente (52) ser efectivo y con buena tolerancia en pacientes con cáncer avanzado, actuando no sólo sobre las metástasis óseas, sino también sobre las viscerales. Es capaz de producir importantes remisiones clínicas y bioquímicas y sustanciales incrementos en el tiempo de supervivencia.

Los nuevos equipos multimodalidad PET-RM simultáneos en un futuro próximo es de suponer que desplacen a los equipos PET-TAC por la menor exposición a radiaciones y por la superioridad de la RM respecto al TAC en cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado Bolton R, Cabrera Martín MN, Pérez Castejón MJ, Carreras Delgado JL. Tomografía por emisión de positrones en cáncer de riñón, vías urinarias y próstata. En: Martín Comín J, Soriano Castrejón A. Medicina Nuclear en la Práctica Clínica. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2012; p.737-50.
2. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [^{11}C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:9-17.
3. García JR, Soler M, Blanch MA, Ramírez I, Riera I, Lozano P, *et al.* PET/TAC con ^{11}C -colina y ^{18}F -FDG en pacientes con elevación de PSA tras

- tratamiento radical de un cáncer de próstata. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:95-100.
4. Carreras Delgado JL, Cabrera Martín MN. Introducción. En: Utilidad de la PET-TAC en Oncología. En: Carreras Delgado JL, editor. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2010. p. 13-20.
 5. Fanti S, Nanni C, Ambrosini V, Gross MD, Rubello D, Farsad M. PET in genitourinary tract cancers. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007;51:260-71.
 6. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M. 18Fluorine-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1999;36:31-5.
 7. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolf JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994-
 8. Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med* 2004;34:274-92.
 9. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG. PET imaging of prostate cancer with 11C-acetate. *J Nucl Med* 2003;44:556-8.
 10. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose. *Radiology* 1996;199:751-6.
 11. Öztürk H, Karapolat I. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse following radical treatment of a local-stage prostate cancer. *Oncol Lett* 2016; 11:316-22.
 12. Roivainen A, Forsback S, Gronroos T, Lehtikainen P, Kähkönen M, Sutinen E, *et al.* Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:25-32.
 13. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, *et al.* Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009;50:1394-400.
 14. Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline. *J Nucl Med* 1997;38:842-7.
 15. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998;39:990-5.
 16. Hara T, Inagaki K, Kosaka N, Morita T. Sensitive detection of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer with 11C-choline PET. *J Nucl Med* 2000;41:1507-13.
 17. Kobori O, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using 11C-choline and 18F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer* 1999;86:1638-48.
 18. Picchio M, Landoni C, Messa C, Gianolli L, Matarrese M, De Cobelli F, *et al.* Positive [11C]choline and negative [18F]FDG with positron emission tomography in recurrence of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:482-4.
 19. Müller SA, Holzapfel K, Seidl C, Treiber U, Krause BJ, Senekowitsch-Schmidtke R. Characterization of choline uptake in prostate cancer cells

- following bicalutamide and docetaxel treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1434-42.
20. Nanni C, Castellucci P, Farsad M, Rubello D, Fanti S. 11C/18F-choline PET or 11C/18F-acetate PET in prostate cancer: may a choice be recommended? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1704-5.
 21. Cimitran M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T, *et al.* [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1387-98.
 22. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, *et al.* Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008;113:895-904.
 23. Morris MJ, Scher HI. 11C-acetate PET imaging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:181-4.
 24. Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, Van den Hoff J, Gschwend JE, Messer P, *et al.* Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 2003;42:25-30.
 25. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:528-39.
 26. Zaheer A, Cho SY, Pomper MG. New agents and techniques for imaging prostate cancer. *J Nucl Med* 2009;50:1387-90.
 27. Jadvar H. Molecular imaging of prostate cancer with PET. *J Nucl Med* 2013;54:1685-8.
 28. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013;13:951-62.
 29. Koo PJ, Kwak JJ, Pokharel S, Choyke PL. Novel imaging of prostate cancer with MRI, MRI/US, and PET. *Curr Oncol Rep* 2015;17:56.
 30. Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu W, Nye JA, Master V, *et al.* Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48:56-63.
 31. Ischia J, Patel O, Bolton D, Shulkes A, Baldwin GS. Expression and function of gastrin-releasing peptide (GRP) in normal and cancerous urological tissues. *BJU Int* 2014;113Suppl 2:40-7.
 32. Kirienko M, Sollini M, Lopci E, Versari A, Chiti A. Applications of PET imaging with radiolabelled choline (11C/18F-choline). *Q J Nuc Med Mol Imaging* 2015; 59: 83-94.
 33. Picchio M, Giovannina E, Messa C. The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2011;21:230-6.
 34. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, *et al.* Detection and localization of prostate cancer: correlation of 11C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005;46:1642-9.
 35. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C, *et al.* [11C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and antiandrogenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1065-73.

36. Picchio M, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. PET-CT for treatment planning in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:245-68.
37. Jambor I, Borra R, Kemppainen J, Lepomäki V, Parkkola R, Dean K, *et al.* Functional imaging of localized prostate cancer aggressiveness using 11C-acetate PET/CT and 1H-MR spectroscopy. *J Nucl Med* 2010;51:1676-83.
38. Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, Petersen H, Svolgaard B, Marcusen N, *et al.* [18F]-fluorocholine positron-emission/ computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *BJU Int* 2010;106:639-43.
39. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, *et al.* 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254:925-33.
40. Hodolič M, Maffione AM, Fettich J, Gubina B, Cimitan M, Rubello D. Metastatic prostate cancer proven by 18F-FCH PET/ CT staging scan in patient with normal PSA but high PSA doubling time. *Clin Nucl Med* 2013;38:739-40.
41. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, *et al.* Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1766-74.
42. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:9-17.
43. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, *et al.* [11C]choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:13-26.
44. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, *et al.* Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol* 2006;8:43-8.
45. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, *et al.* Evaluation of [18F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:253-63.
46. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, *et al.* 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;99:1415-20.
47. Navarro-Pelayo MM, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Vázquez-Alonso F, Cózar-Olmo JM, Llamas-Elvira JM. The role of positron emission tomography/computed tomography imaging with radiolabeled choline analogues in prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2014;38:613-21.
48. Rodado Marina S, Coronado-Poggio M, García Vicente AM, García-Garzón JR, de la Jara AC, Maldonado-Suárez A, *et al.* Clinical utility of 18F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in

- biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. *BJU Int* 2015;115:874-83.
49. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, *et al.* The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:51-60.
50. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, *et al.* Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-74.
51. Nilsson S. Radionuclide therapies in prostate cancer: integrating radium-223 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18:14.
52. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, *et al.* German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017;58:85-90.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE ABRIL DE 2017

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

FIBROSIS QUÍSTICA Y DIABETES
CYSTIC FIBROSIS AND DIABETES

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

Académico de Número

Resumen

La fibrosis quística ha sufrido grandes modificaciones con el transcurso de los años. Respecto a su diagnóstico, hoy se establece ya en el recién nacido mediante cribado, dosificando el tripsinógeno inmunoreactivo. La edad media de su mortalidad ha pasado de los 5 años a los 40. Y en cuanto a su morbilidad se han producido comorbilidades que antaño no se observaban; la más interesante una diabetes mellitus.

Abstract

Cystic fibrosis has largely evolved over years. Its diagnosis is already established in the new born through screening immunoreactive trypsinogen. The median mortality age has been delayed from five to 40 years old. This has brought aside new comorbidities, one of the most interesting is diabetes mellitus.

La fibrosis quística (FQ) fue descrita por primera vez en 1938 por Dorothy Andersen. Pronto se conoció que era una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva, y responsable de un número de muertes

infantiles, mayor que el ocasionado por cualquiera de las demás patologías congénitas con el mismo tipo de herencia.

Etiología y epidemiología. Hoy en día, y desde 1989, sabemos que su origen radica en mutaciones sufridas por un gen situado en los brazos largos del cromosoma 7 (1). Tal gen es el responsable de la formación de una proteína que ha sido definida como la CFTR (iniciales de los términos ingleses Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator); se trata de una proteína importantísima que controla los canales iónicos en multitud de células, particularmente interesantes, en el caso de la FQ las asentadas en el páncreas y en los bronquiolos.

Mas, al estudiar el gen por distintos grupos de genetistas, se ha llegado al conocimiento de que aquel sufre muy frecuentes mutaciones; hasta 2.000 se han descrito (2), si bien apenas dos centenares de ellas se relacionan con el problema que nos ocupa. Y de entre éstas últimas, la más importante, con gran diferencia, es la que determina una ausencia de fenilalanina en la posición 508 de la larga serie de aminoácidos de la proteína CFTR(3). Esta mutación llamada F508, cuando se halla presente en los dos cromosomas 7, es la determinante de los cuadros más graves de la FQ. Por supuesto que otras de las mutaciones que acabo de indicar, solo producen una reducción, que no una deficiencia de CFTR, y son responsables de cuadros clínicos menos importantes que la anterior.

La prevalencia de la enfermedad es variable según los grupos raciales en los que se realice el estudio. Entre los caucásicos, caso de España, la prevalencia oscila entre 1x3.000 a 1x5.000 recién nacidos; en otras razas, como es la africana, la prevalencia es mucho menor, del orden de 1x15.000 a 1x20.000 nacimientos, pudiendo en estos grupos ser considerada la FQ como una enfermedad rara.

El número de portadores del gen de CFTR en la población caucásica es elevado; se estima en 1 cada 25 a 30 individuos (4).

Clínica. Hasta muy finales del siglo pasado, concretamente hasta 1970, en que Crossley, en Nueva Zelanda, describe como realizar un cribado neonatal para hacer un diagnóstico en el recién nacido, el reconocimiento de la enfermedad se establecía por sus rasgos clínicos o por su historia familiar. Aquellos rasgos se iban reconociendo muchas veces de forma paulatina, a lo largo de los primeros meses tras el nacimiento.

Varias patologías se observaban:

1) Síndrome digestivo. En los casos homocigóticos para la mutación F508, se trataba de una insuficiencia pancreática exocrina. La falta de fermentos o enzimas pancreáticos suscitaba importantes problemas. Promovía una clínica específica, como era una distensión abdominal y una diarrea crónica, con heces malolientes y en las que se percibían gotas de grasa. Consecuencia lógica de la deficiencia en tripsina y lipasa era que la absorción de proteínas, grasas y vitaminas liposolubles era notoriamente escasa. La carencia proteica, principalmente, era el origen, en algunos casos, de una malnutrición con edemas generalizados. Esta malnutrición era con frecuencia de tal intensidad, que contribuía de manera decisiva al fallecimiento del paciente en no pocas ocasiones. Además, repercutía de manera muy desfavorable en la patología respiratoria presente en los pacientes. De hecho, existe una clara relación entre este síndrome digestivo y el cuadro respiratorio que se describe mas adelante.

La deficiente absorción de vitamina K, de vitamina D y de vitamina E son responsables, en ocasiones, de cuadros específicos que no van a ser referidos.

2) Síndrome digestivo neonatal. La falta de llegada de enzimas pancreáticas al intestino fetal y la carencia de agua consecutiva a los trastornos derivados de anomalías en las transferencias epiteliales de Cl y Na cuando existe una F508, el meconio adquiere una viscosidad tal que su tránsito intestinal en el feto no se produce. Y cuando tiene lugar el nacimiento se asiste al llamado «íleo meconial», en el que el recién nacido desarrolla un cuadro de vómitos acompañado de una distensión abdominal y una ausente eliminación de meconio. A mayor abundamiento, este cuadro puede haber tenido su expresión prenatal, suscitando la producción de úlceras y perforaciones intestinales que se saldan, en ocasiones, con atresias y estenosis intestinales.

3) Síndrome respiratorio. La mutación del gen que conforma la proteína CFTR origina, como ya se ha dicho, alteraciones importantes en los canales iónicos, las cuales determinan una falta de agua a nivel bronquiolar, susceptible, a su vez, de producir una obstrucción en la luz del bronquiolo, a la que se añaden a menudo colonizaciones por bacterias proinflamatorias determinantes de procesos inflamatorios graves.

El rasgo principal de su cuadro clínico es la tos, seca inicialmente y productiva mas adelante. La afectación bronquiolar es pronto seguida de una participación bronquial y finalmente de unas bronquiectasias. En la exploración clínica llaman la atención la presencia de un resuello espirativo, así como roncus y sobre todo sibilancias. El torax del niño se muestra distendido y acompañado, con el paso del tiempo, de acropaquias en los dedos de las manos y de los pies.

La expresión radiológica del proceso es manifiesta: refuerzo hilar, infiltraciones, bronquiectasias, signos cardiacos de hipertensión pulmonar, etc.

La importancia de este síndrome respiratorio es extraordinaria. Suele ser la causa última del fallecimiento de estos pacientes.

Otras manifestaciones importantes, aunque de menor relieve: sinusitis crónica (la presentan el 36% de los enfermos), pólipos nasales, hepatopatía (en el 15% al 30% de los casos) con frecuencia asintomática o expresada por una hepatomegalia que evoluciona, a veces, a una cirrosis hepática (5).

Evolución. La evolución y el diagnóstico han variado sustancialmente con el paso de los años. Antaño, como ya queda dicho, el diagnóstico se establecía con arreglo a criterios clínicos y a los antecedentes familiares, confirmándose aquel tras el estudio de los niveles de Cl en el sudor. Niveles iguales o superiores a los 60 mmol/l se han considerado siempre como patognomónicos. Mas o menos en los 20 años que siguieron a la descripción de la enfermedad, los niños eran diagnosticados con arreglo a estos criterios, y en ellos, la supervivencia media fueron los 5 años Posteriormente a aquellas fechas, y tras la aplicación de medidas terapéuticas, como fermentos pancreáticos y antibióticos, la supervivencia media alcanzó la edad puberal (6). Y así estuvieron las cosas hasta aproximadamente el final del pasado siglo, en que en los países desarrollados, se comenzó a aplicar sistemáticamente el cribado neonatal preconizado por Crossley. Este autor había observado que en una gota de sangre seca podía determinarse el tripsinógeno inmuno-reactivo, y que ésta sustancia se hallaba significativamente elevada en los recién nacido afectos de FQ. Es bien cierto que con ésta técnica existen falsos positivos, pero también es cierto que con la misma se diagnostican hoy en día hasta un 70% de las FQ en los países que utilizan estas pautas (7). Ello ha permitido que los niños así diagnosticados hayan podido ser tratados precozmente, en general antes de los 30 días

de vida, lo que permite una actuación útil antes de que se produzcan trastornos irreversibles

Las consecuencias de éstas actitudes han sido notables; especialmente en lo que se refiere a la supervivencia media de los enfermos. En la actualidad ésta ha llegado a ser de 39 años, y continúa progresando. Tan son así las cosas, que si bien la FQ era una enfermedad típicamente infantil en los años pasados, hoy en día, en USA por ejemplo, hay más casos de FQ en adultos que en niños.

Diabetes y FQ. Un aspecto negativo de ésta prolongación de la supervivencia es que se han instalado en los pacientes comorbilidades que anteriormente no existían. De todas ellas, la más importante es un trastorno en el metabolismo hidrocarbonado. Suele comenzar típidamente, ya en algunos pacientes, en los años puberales. Se expresa, más o menos en un 10% a un 15% de los adolescentes; inicialmente solo por una hiperglucemia asintomática e intermitente, que no suele estar presente en ayunas. Con el paso de los años, el proceso se va intensificando; en realidad se trata de un continuum que concluye con el establecimiento de una genuina diabetes. El primer caso conocido de genuina diabetes fue publicado en el año 1955 (8). Esta diabetes relacionada con la FQ es una diabetes muy similar, en cuanto a caracteres clínicos, a las clásicas diabetes 1 y 2, aunque claramente distinta de ellas (9). Su implantación es la consecuencia, fundamentalmente, de una defectuosa secreción de insulina, defectuosa en cuanto a cantidad y en cuanto al momento de su producción, muy diferida ante la presencia de una hiperglucemia. Esto se ha visto claramente en los tests de sobrecarga venosa con glucosa. A diferencia de lo que sucede en los sujetos normales, los pacientes de FQ con diabetes relacionada (FQD) presentan importantes hiperglucemias a los 30 o 60 minutos de haber comenzado la prueba, siendo así que a los 90 o 120 minutos la glucemia suele ser normal en ellos.

El porque de ésta producción escasa de insulina (a lo largo de la prueba referida, la producción de insulina viene a ser la mitad de la que produce un sujeto normal) lo vamos conociendo. En la FQ, y como consecuencia de los trastornos iónicos, el contenido de los conductos pancreáticos adquiere una gran viscosidad, carece de fluidez, y una de sus consecuencias es el desarrollo anatómico de un cuadro parecido al de la pancreatitis crónica, con un importante depósito graso en el páncreas y una intensa fibrosis. El resultado final de todo ello es una paulatina y progresiva atrofia de los islotes endocrinos pancreáticos. Ello sería un

factor importante en el determinismo de la escasa producción de insulina. De todos modos, todo parece indicar que estos problemas de atrofia no deben ser los únicos determinantes de la diabetes, pues aquella atrofia si bien está presente en todos los casos de diabetes, también existe en los casos que no cursan con hiperglucemia. Todo parece indicar que en el origen del defecto sea la célula beta la responsable última. Recientemente se ha sabido que en el páncreas, en los islotes concretamente, se produce un acúmulo de amiloide, un péptido del que se sabe que influye negativamente sobre el funcionamiento de las células endocrinas. Es interesante señalar que este acúmulo de amiloide se produce también en la diabetes tipo 2.

En cuanto a una posible resistencia periférica a la insulina, las impresiones de los diferentes investigadores son dispares. Algunos, los menos, manifiestan que no existe resistencia periférica; otros creen que si existe, aunque discreta; ésta resistencia estaría provocada por varios factores, tales como la malnutrición, y la enfermedad inflamatoria crónica en el pulmón, que cursaría con una elevación del factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), actuando este factor como muy determinante de la resistencia (10). Decía que ésta FQD tenía similitudes con las D1 y D2, pero siendo un problema diferente. Clínicamente tiene los mismos síntomas: polidipsia, poliuria y adelgazamiento, y así mismo comparte lo que se refiere a complicaciones tardías, si bien éstas no son aparentes hasta que la hiperglucemia está presente en ayunas en el paciente de FQ. Tras un seguimiento de 10 años, se ha observado que en el 14 % de los casos existe una microalbuminuria, una retinopatía en el 16 % y una neuropatía en el 50 %.

Pero debe subrayarse que hay diferencias notables entre las distintas diabetes. En lo que se refiere a la producción en insulina, su deficiencia es grave en la FQD, pero no tanta como en la D1, donde la carencia es absoluta y determinante de graves manifestaciones desde el comienzo del proceso; en mi experiencia y en la de otros muchos, el inicio clínico de la D1 ha sido a menudo un coma ácido-cetósico, lo que no sucede nunca así en la FQD. Es más, el coma ácido-cetósico es muy raro en la FQD, debido principalmente a que la producción de glucagón es muy escasa en la FQD. También existen diferencias en lo que se refiere a la edad en que en que se inicia la diabetes: infanto-juvenil en la D1, y bastante más tardía en la FQD. La etiología es asimismo bien distante; una FQ en la FQD, y un proceso autoinmune en la D1.

Con respecto a la D2 también hay diferencias. En ésta, el déficit en insulina es solamente discreto, mientras que la resistencia periférica es

muy importante. De otra parte, la D2 ha sido hasta épocas muy recientes prácticamente inexistente en la infancia, más o menos como la FQD, pero en estos últimos años, y con el desarrollo de la «epidemia» de obesidad en los niños, el número de casos infantiles ha llegado a igualar el número de las D1. En fin, una última diferencia debe señalarse, y es que mientras el síndrome metabólico es muy común en la D2, no lo es así en la FQD. Es más, en ésta prácticamente no se ha publicado ni un solo caso de fallecimiento por arteriosclerosis, quizás como consecuencia de que en la FQ los niveles de colesterol son bajos, pese a que la mayoría de los pacientes están sometidos a una dieta rica en grasas saturadas.

Es a destacar, como puede deducirse de lo implícitamente dicho anteriormente, que la iniciación del trastorno hidrocarbonado suele comenzar en la adolescencia en el 10% o 15% de los casos, y no antes (11); y se va haciendo cada vez más frecuente a medida que transcurren los años, de tal modo que los adultos con FQ lo sufren del 30% al 40% de ellos. Es de interés, a efectos de aplicar un precoz tratamiento, que el médico sospeche la presencia de la FQD; ello será posible cuando se hallen presentes algunos de los rasgos predisponentes: sexo femenino, mutación homocigótica para F508, manifestaciones clínicas muy evidentes de insuficiencia pancreática exocrina, instalación de un grave deterioro pulmonar; una evidente hepatopatía, pacientes a quienes por lo que fuere se les han administrado corticoides y finalmente aquellos que tienen una historia familiar de D2.

Diagnóstico y tratamiento. El interés en aplicar un precoz tratamiento es no solo por el control de la diabetes en sí, sino porque existe clara evidencia de que la diabetes en la FQ altera gravemente el deterioro nutricional y de manera muy particular el problema pulmonar. Sucede que la función pulmonar es muy dependiente del peso y de la masa magra corporal, sobre los que influye de manera decisiva la insuficiente disponibilidad de insulina que, ante ésta situación, crea un estado catabólico con excesiva destrucción de proteínas y grasa. Por otra parte es muy importante como se encuentren los niveles de glucosa en sangre; basta con que estos se hallen levemente elevados, apenas por encima de 144mg/dl, para que las concentraciones de glucosa en las vías aéreas aumenten de manera significativa; hecho trascendente, pues se ha podido observar que ésta modificación ambiental promueve el crecimiento local de patógenos proinflamatorios de gran importancia, como sean la *Pseudomonas aeruginosa*, el *Staphylococcus aureus*, el *Streptococcus pneumoniae* o

los aspergillus responsables de graves procesos infecciosos. Finalmente debe tenerse presente que la ausencia de tratamiento o su aplicación tardía aumentan los riesgos de una mortalidad precoz.

Para el diagnóstico de la FQD, se siguen pasos similares a los de otras diabetes. En primer término, dosificando la glucemia en ayunas. Niveles iguales o superiores a los 200 mg/100 en asociación con algún signo clínico, implican un diagnóstico certero. Por algunos clínicos se ha recomendado el estudio de la HbA1c; este criterio es discutido, pues a menudo proporciona resultados fallidos, entre otras cosas porque, al menos inicialmente en la enfermedad, la hiperglucemia es intermitente, aparte de que la frecuente inflamación pulmonar, crónica a menudo, determina que la vida media de los eritrocitos se halle disminuida (12), con lo que los valores de la Hb glicada no se hallen especialmente elevados.

La mejor prueba diagnóstica es, sin duda, la sobrecarga venosa de glucosa con determinaciones de la glucemia a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Esta prueba sería aconsejable que se hiciera a todos a todos los adolescentes con FQ, dado que en un porcentaje no desdeñable de los mismos, los primeros trastornos hidrocarbonados se hallan ya presentes en aquella edad.

En cuanto a la terapéutica de la FQD no voy a entrar en detalles. Todos los expertos coinciden en manifestar que el único tratamiento eficaz de la enfermedad es la insulina, ya sea suministrada en inyecciones adecuadas o bien con bomba. Los agentes que mejoran la sensibilidad a la insulina no se hallan recomendados, puesto que en la mayoría de los enfermos la resistencia a la insulina no se halla comprometida de manera significativa.

En cuanto a la dieta, debe ser la propia de la FQ: rica en grasa, en proteínas y en calorías. Se evitará la ingesta de azúcar así como de hidratos de carbono simples, aunque sin restricciones hidrocarbonadas importantes que, en cualquier caso, se distribuirán repartidas a lo largo del día.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Botstein D, White RL, Skolnick M *et al.* Construction on a genetic linkage in man using restriction fragment length polymorphisms. *AnJ Hum Genet* 1980;32:314.
- 2.- Sosnay PR, Raraigh KS, Gibson RL. Molecular genetic of cystic fibrosis transmembrane regulator. *Ped Clin N Am* 2016;63,4;585.
- 3.- Kerem B, Rollins BM, Taruan R. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245;1073.

- 4.- O'Sullivan BP, Fredman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009;373:1891.
- 5.- Ledder O, Haller W, Couper RT *et al.* Cystic fibrosis on update for clinicians. Part 2, hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1594.
- 6.- Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:475.
- 7.- Cystic Fibrosis Foundation. 2013 data report to the center directors. Bethesda (MD) Cystic Fibrosis Foundation 2014.
- 8.- O'Riordau SM, Dattani MT, Hindmarsh L. Cystic fibrosis-related diabetes in childhood. *Horm Res Pediatric* 2010;73; 15.
- 9.- Konvak K, Thon M, Fritsch *et al.* Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type I diabetes based on a German-Austrian pediatric diabetes registry. *Diabetes Care* 2013;36;879.
- 10.- Cano Megías M, Gonzalez Albarrán O. Diabetes en la fibrosis quística. Una entidad diferente. *Endocrinol Nutr* 2015;62;38.
- 11.- Karshall BC, Butler SM, Stoddard M *et al.* Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005;146;681.
- 12.- Moran A, Hardin D, Rodman HF *et al.* Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis-related diabetes. A consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45;61.

SUMARIO

Páginas

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 12 DE ENERO DE 2017	
Memoria de Secretaría 2016, por el Excmo. Sr. Prof. D. Luis Pablo Rodríguez..	4
Discurso inaugural, por el Excmo. Sr. Prof. José Luis Carreras Delgado.....	21
Homenaje por antigüedad académica al Prof. D. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández.....	23
SESIÓN ACADÉMICA DE ENTREGA DE TÍTULO Y MEDALLA DE ACADÉMICO CORRESPONDIENTE HONORARIO.—DÍA 19 DE ENERO DE 2017	
Laudatio por el Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Ríos.....	29
«Investigación en urología, especialidad médico-quirúrgica centenaria: pasado y presente», discurso para la entrega de Título y Medalla a el Ilmo. Sr. D. Remigio Vela Navarrete.....	35
SESIÓN ACADÉMICA DE ENTREGA DE TÍTULO Y MEDALLA DE ACADÉMICO CORRESPONDIENTE HONORARIO.—DÍA 25 DE ENERO DE 2017	
Laudatio por el Excmo. Sr. D. Pedro Sánchez García	55
«Divertirse con la ciencia y docencia farmacológicas», discurso para la entrega de Título y Medalla a el Ilmo. Sr. D. Antonio García García.....	67
SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 7 DE FEBRERO DE 2017	
«Autoexperimentación en Medicina», por el Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García	89
«El académico Benito Hernando Espinosa en el Centenario de su fallecimiento», por el Excmo. Sr. D. Javier Sanz Serrulla.....	103
SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 14 DE FEBRERO DE 2017	
«Edición genómica: realidad, promesas y temores», por el Excmo. Sr. D. José Miguel García Sagredo	119
«Medicina regenerativo en el aparato locomotor (la célula como medicamento)», por el Ilmo. Sr. D. Pedro Guillén García.....	129

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 21 DE FEBRERO DE 2017

- «Francisco de Goya. Enfermedad y temperamento», por el Ilmo. Sr. D. Luis María Gil-Carcedo García..... 147

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 28 DE FEBRERO DE 2017

- «Transiciones entre las diferentes fases del ciclo vigilia-sueño», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez..... 165
- «La medicina y las redes sociales», por el Ilmo. Sr. D. Julio Mayol Martínez. 185

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 7 DE MARZO DE 2017

- «La nueva educación y la educación en salud», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero 197
- «Aportación directa/indirecta de Premios Nobel a la vacunología médica», por el Ilmo. Sr. D. Francisco Calbo Torrecillas..... 213

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 21 DE MARZO DE 2017

- «Repercusión de la actualización de las maternidades del Sistema Madrileño de Salud en la Maternidad del Hospital General Universitario Gregorio Marañón», por el Excmo. Sr. D. José Antonio Clavero Núñez..... 251
- «Inflamación, glucosa y daño vascular», por el Ilmo. Sr. D. Carlos F. Sánchez Ferrer, D.^a Concepción Peiró y D. Salvador Moncada 273

SESIÓN NECROLÓGICA.—DÍA 28 DE MARZO DE 2017

EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN

- «Discurso de precepto», por el Excmo. Sr. D. Gabriel Téllez de Peralta 285
- Intervenciones:
- Del Prof. Juan del Rey Calero..... 297
- Del Prof. Antonio Campos Muñoz..... 298
- De la Prof.^a María Castellano Arroyo 299
- Del Prof. Pedro Sánchez García..... 301
- Del Prof. Fernando Reinoso Suárez 302
- Del Prof. Roberto Medina Santillán 303
- Del Prof. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez..... 304
- Del Prof. Luis García-Sancho Téllez 305
- Del Prof. José Antonio Rodríguez Montes..... 306
- Del Prof. Álvaro Rodríguez Gama..... 307

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE ABRIL DE 2017

- «Biomarcadores de imagen de tomografía de positrones en cáncer de próstata», por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado 309

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 25 DE ABRIL DE 2017

- «Fibrosis quística y diabetes», por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías 321



c/ Arrieta, 12
28013 Madrid
www.ranm.es