Administración:

Real Academia Nacional de Medicina

Calle Arrieta, 12 - 28013 Madrid

España

http://ranm.insde.es
e-mail: secretaria.ranm@insde.es
biblioteca.ranm@insde.es

MINISTERIO
DE EDUCACIÓN Y
CIENCIA

Anales de la Real Academia Nacional de Medicina — Cuaderno 1.º

2007

INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES

REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2007 - TOMO CXXIV

CUADERNO PRIMERO

A N A L E S

D E L A

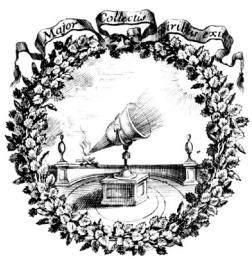
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2007 - TOMO CXXIV

CUADERNO PRIMERO

SOLEMNE SESIÓN

SESIONES CIENTÍFICAS



Edita: Real Academia Nacional de Medicina

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

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

SOLEMNE SESION INAUGURAL DEL CURSO 2007

16 DE ENERO DE 2007

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

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

— Excmo. Sr. D. Juan Manuel Reol Tejada, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
— Excmo. Sr. D. Miguel Ángel Quintanilla Fisac, Secretario de Estado de Universidades e Investigación.
— Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García, Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina.
— Excmo. Sr. D. Hipólito Durán Sacristán, Presidente de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina.
— Excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado, Académico Secretario de la Real Academia Nacional de Medicina.

MEMORIA DE SECRETARIA 2006

Por el Excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado
Académico Secretario

Como establecen los actuales y vigentes Estatutos, realizamos hoy la Sesión Solemne de Apertura del Curso Académico 2007, año que será declarado de la Ciencia; es por ello, momento de nuevo surgir de ilusiones y compromisos, pues junto con la obligada Memoria que recoge brevemente algo de lo realizado en el pasado año 2006, somo deudores en este abierto horizonte como nos reafirmó recientemente en palabras S.M. El Rey: las Reales Academias con su alto prestigio, con la independencia y libertad imprescindibles para el trabajo intelectual y con su espíritu de renovación, son una realidad bien arraigada, tanto en la Historia como en el presente de España.

Personalmente siempre he considerado que en las Reales Academias, en nuestra Academia, se aprende a leer y comprender partes importantes de nuestra Ciencia, a la vez que recrear con el tamiz de la experiencia acumulada, rigor científico, sentido integrador de la creación y el conocimiento, nuestro yo ideal.

• La apertura del pasado Curso Académico se realizó el 17 de enero habiéndole correspondido dictar la Lección Inaugural al Académico de Número, Excmo. Sr. Prof. D. Gonzalo Piédrola Angulo que ampliamente desarrolló el tema «Turismo, Salud y Enfermedad», en el que, con rigor y precisión, dio a conocer los riesgos que conllevan los desplazamientos y estancias en ocasiones, en áreas sociales en vías de desarrollo, en donde las enfermedades tropicales, ambiente e incluso alimentación pueden ser exponentes de enfermedades no deseadas, algunas tan antiguas como la propia existencia de la Humanidad.

• Aún conservamos vivo el recuerdo de los amigos queridos que con nosotros pisaron y vivieron el día a día de nuestras ilusiones, últimos vientos abrazados a un lugar siempre ennoblecido por el respeto, admiración y memoria.

– El día 12 de febrero de 2006 falleció el Excmo. Sr. Prof. D. José Luis Puente Domínguez, medalla número 45, maestro y extraor-

dinario científico, fue Catedrático primero de Anatomía, luego de Histología y por último de Cirugía, ciencia esta última que elevó a los más altos fines, creando entorno suyo, una Escuela ejemplar y de gran prestigio, a la que se entregó con pasión y cariño. Siempre consideró que la Universidad por su propia vocación universitaria, no puede asumir la fragmentación de la materia más que reaccionando a ella, articulando los saberes por medio de la interdisciplinariedad. La Sesión Necrológica tuvo lugar el 4 de abril de 2006, dando lectura al discurso de precepto el Excmo. Sr. Prof. D. Hipólito Durán Sacristán.

– El día 30 de mayo de 2006 falleció el Excmo. Sr. Prof. D. Francisco Javier García-Conde Gómez, medalla número 6. Escasos pero vitales para la suerte de nuestra Universidad, están como lo fue el Prof. García-Conde, los que ennoblecen el arte de la docencia, los que penetran el sentido positivo de la Ciencia y hacia ella educan y orientan, sabiendo captar el alma mater y dar vida al conjunto, comprometido siempre en el sentido íntimo de la propia existencia, dignidad y plenitud de la vida. La Sesión Necrológica tuvo lugar el 24 de octubre pasado, dando lectura al discurso de precepto en nombre de nuestra Corporación, el Excmo. Sr. Prof. D. Diego Gracia Guillén.

– El 27 de noviembre falleció el Excmo. Sr. Prof. D. José Aguilar Peris, medalla número 20, eminente físico, persona entrañable, logró entre nosotros admiración, respeto y cariño, una aceptación humana que le hizo inmensamente feliz. Su actitud científica fue siempre abierta, expresada en una singular capacidad docente, experiencia investigadora y proyección cultural reconocida. La Sesión Necrológica tendrá lugar en el presente curso académico, habiendo sido designado el Excmo. Sr. Prof. D. Francisco González de Posada para la lectura del discurso de precepto.

También hemos sufrido la pérdida de los Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos Correspondientes, miembros de las Reales Academias:

- Cataluña:	Ilmo. Sr. D. Ramón Sanmartín Casamada.
	Ilmo. Sr. D. Luis Vallmitjana Rovira.
	Ilmo. Sr. D. Antonio Tejedo Mateu.
- Islas Baleares:	Ilmo. Sr. D. José Mª. Rodríguez Tejerina.
	Ilmo. Sr. D. Carlos Viader Farré.
- Sevilla:	Excmo. Sr. D. Antonio González-Meneses.

	Ilmo. Sr. D. Jesús Mortero Marchena.
- Valencia:	Ilmo. Sr. D. Adolfo Rincón de Arellano.
	Ilmo. Sr. D. Francisco Gomar Guarner.
	Ilmo. Sr. D. José Antonio Canut Brusola
- Valladolid:	Ilmo. Sr. D. Olegario Ortiz Manchado.
	Ilmo. Sr. D. Miguel García Muñoz.
- Zaragoza:	Ilmo. Sr. D. Francisco Moreno Aguirre.

Quedará siempre nuestro emocionado y cariñoso recuerdo para todos.

Descansen en paz.

• Si bien es cierta la reflexión que dice: «en los ojos del joven arde la llama, en los del viejo brilla la luz», la incorporación de nuevos Académicos revitaliza, impregna de mayor capacidad y actualización el ejercicio del pensamiento, enriqueciendo el contenido y compromiso de nuestra Corporación.

En fecha 30 de mayo de 2006 ingresó el Excmo. Sr. Prof. D. Eduardo Díaz-Rubio García, medalla número 37, especialidad Oncología; su discurso de ingreso versó sobre «Avances en el tratamiento quimioterápico del cáncer colorrectal metastásico; desde la nada a la esperanza», siendo contestado en nombre de la Corporación, por el Excmo. Sr. Prof. D. Enrique Moreno González.

Permítanme que hoy, nuevamente y como es tradicional, desde esta tribuna te desee en nombre propio así como en el de nuestra Corporación éxitos y largo vida; te has incorporado querido amigo, a un quehacer hermoso y gratificante, forjador de una empresa común, esfuerzo abierto e ilusionante.

• Entre los actos conmemorativos celebrados, destaquemos como el pasado 31 de Enero y presidido por el Excmo. Sr. Prof. D. Manuel Díaz-Rubio, Vicepresidente de esta Real Academia Nacional en Sesión Extraordinaria, se celebró el XXV Aniversario de la creación del Fondo de Investigación Sanitaria, FIS, siendo por tanto, primera Corporación pública que así reconoció esta importante iniciativa surgida hace 25 años, a la que asistieron diversos Ministros de Sanidad de anteriores y diferentes etapas de la democracia española. En esta Sesión, se dio lectura conforme a lo establecido en el art. 1, apto. 1 de los vigentes Estatutos, de una base de criterios por nosotros elaborados, en el que,

entre otros, destacamos: «la satisfacción de que este proyecto hoy realidad haya impulsado muy significativamente la investigación y la formación en metodologías en departamentos universitarios, la participación de investigadores de ciencias básicas en proyectos de investigación clínica, así como de investigadores clínicos en proyectos de ciencias básicas, facilitando el encuentro de dos mundos absolutamente necesarios, integrantes e interdependientes en el estudio y avance de la Ciencia Médica».

También en el primer trimestre del pasado curso y presidido por la Señora Ministra de Educación y Ciencia, Excma. Sra. D.ª M.ª Jesús San Segundo Gómez de Cadiñanos, tuvo lugar el Solemne Acto Conmemorativo al I Centenario de la concesión del Premio Nobel a D. Santiago Ramón y Cajal, Académico de Número de esta Real Academia Nacional; permítanme recordar que fuimos la primera estructura académica y entidad pública que así lo hizo, y en la que junto a relevantes personalidades del mundo científico y social nacional y extranjero, intervinieron los profesores Sten Grillner, Profesor Nobel del Instituto de Neurofisiología del Karolinska Institutet y Presidente de la Fundación Nobel, F. Reinoso Suárez, J. Sanz Esponera, A. Campos Muñoz y J. Jiménez Collado, que incidieron en modo especial, en la actualidad hoy presente de la obra científica y en el legado a la cultura de nuestra Patria del sabio español, clausurando el acto la Señora Ministra quien consideró la figura y ejemplo de Cajal «momento para hacer obligado lo que aún en algunos casos es excepcional: regar los sitios donde se han plantado las semillas más prometedoras, de generar lo bueno, de dejar de hacer de la necesidad virtud y comenzar a hacer de la virtud necesidad».

Conjuntamente y en el amplio programa de actos conmemorativos, tuvo lugar una exposición de documentos originales, manuscritos y expediente académico que atesora nuestra Corporación, así como la publicación de un interesante volumen en el que se recogen y reproducen algunos de ellos.

• Todo proyecto de vida, asentado en la razón y modulado por le experiencia y un saber valorado por los años, es exponente de avanzar en el siempre difícil sendero de la Ciencia; este filtro de saberes han sido dados y discutidos en las Sesiones Científicas que todos los martes hábiles del Curso Académico celebramos, temas siempre presentes y en ocasiones polémicos, recogidos y publicados en nuestra revista Anales, dados a conocer de inmediato en la pá-

gina web Corporativa abierta y filmadas y emitidas en directo en abierto y tiempo real.

Conferencias año 2006

Las conferencias pronunciadas durante el pasado Curso Académico han sido:

– «Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial» (Presentación del libro), por el Prof. Joaquín Poch Broto.

– «Trasplante de corazón y corazón artificial. Datos históricos», por el Prof. Santiago Tamames Escobar.

– «Cambio demográfico y gestión de salud», por el Prof. Juan del Rey Calero.

– «Estrategias de vacunación en la población adulta española en la actualidad», por el Prof. Ángel Gil de Miguel.

«Alimentación del lactante y futuro de la especie. Leche de mujer. Bancos de leche», por el Prof. Ángel Nogales Espert.

– «Formas monogénicas de la Diabetes Mellitus», por el Prof. Enrique Blázquez Fernández.

– «Estrés y enfermedad inflamatoria intestinal (E.I.I.). Estrategias terapéuticas», por el Prof. Pedro Lorenzo Fernández.

– «Estética facial y autoestima. Libro», por el Prof. Miguel Lucas Tomás.

– «Ortega ante Einstein: Conmemoración conjunta», por el Prof. Francisco González de Posada.

– «Enfermedad inflamatoria intestinal: relación entre genotipo y fenotipo», por el Prof. Emilio Gómez de la Concha.

– «Los interferones y su interés sanitario», por el Prof. Manuel Domínguez Carmona.

– «Obesidad infantil. Preocupaciones actuales», por el Prof. Enrique Casado de Frías.

– «El tejido linfoide asociado a la piel (SALT). Su función normal y patológica», por el Prof. Alfredo Robledo Aguilar.

– «Inteligencia y Síndrome de Intestino Irritable», por el Prof. Manuel Díaz-Rubio García.

– «La Academia Nacional de Medicina y la Guerra Civil (1936-1939)», por el Prof. Luis Sánchez Granjel.

– «Donación subóptima y otras alternativas al trasplante hepático», por el Prof. Carlos Pera Madrazo.

– «Reflexiones sobre las Medicinas no convencionales», por el Prof. Pedro Sánchez Guijo.

– «El legado filosófico de Julián Marías. Paradigma oportuno», por el Prof. Félix Pérez Pérez.

– «Farmacólogos en tiempos de Cajal», por el Prof. Pedro Sánchez García.

– «Prótesis vasculares cardíacas. Datos históricos de su evolución», por el Prof. Santiago Tamames Escobar.

– «Sobre creatividad», por el Prof. Francisco Rubia Vila.

– «José Guerrero: expresión manual y corporal en sus cuadros», por el Prof. Alberto Portera Sánchez.

– «Tratamiento quirúrgico de la patología de la raíz aórtica», por el Dr. Manuel Concha Ruiz.

– «Mecanismos moleculares de las acciones hormonales en la prevención del envejecimiento», por el Prof. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández.

– «Diagnóstico prenatal. Cribado combinado del primer trimestre. Análisis crítico», por el Prof. Manuel Escudero Fernández.

– «El tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica en el 2006», por el Prof. José Ramón de Berrazueta Fernández.

– «El reservorio primordial en el ciclo de contagio infeccioso. El modelo de la influenza aviar», por el Prof. Guillermo Suárez Fernández.

– «Actualidad de la Medicina Social: la epidemiología, fundmento de las políticas sanitarias», por el Prof. Francisco Javier Yuste Grijalba.

– «PET-TAC: Una nueva luz en el túnel del diagnóstico», por el Prof. José Luis Carreras Delgado.

– «Cirugía del nódulo de tiroides. Tratamiento actual», por el Prof. Santiago Tamames Gómez.

– «La mujer en el pensamiento y obra de Cajal» (Evocación de su figura en el Centenario del Premio Nobel), por el Prof. Julio Cruz Hermida.

– «Curas balnearias en cuadros depresivos y depresiones encubiertas», por el Prof. Manuel Armijo Valenzuela.

– «Desventuras biográficas de Felipe V, primer Borbón español», por el Prof. Francisco Alonso Fernández.

– «La década de los huesos y las articulaciones: Osteoporosis y fracturas», por el Prof. Luis Munuera Martínez.

– «El CERN y la megaciencia», por el Prof. José Aguilar Peris.

– «Estado actual del manejo conservador de la miomatosis uterina», por el Prof. Víctor Ruiz Velasco.

– «Manuel P. García y la historia de la laringoscopia», por el Prof. Secundino Fernández González.

– «La Apendicitis Aguda: su influencia en la Historia de la Humanidad», por el Prof. Luis García-Sancho Martín.

– «De la piedra filosofal a la Química Médica: Desarrollo de los conceptos fundamentales de la Química», por el Prof. Carlos Seoane Prado.

– «La obesidad: El precio de la supervivencia», por el Dr. Ovidio Vidal Vázquez.

– «Patología tumoral de espacio parafaríngeo», por el Prof. Joaquín Poch Broto.

– «Determinación *versus* diferenciación», por el Prof. Juan Jiménez Collado.

• Se han celebrado 17 reuniones de Junta Directiva; en la correspondiente a la Sesión del 27 de enero pasado, se dio a conocer en el punto 14 del Orden del Día las modificaciones estatuarias que por algunas Reales Academias Nacionales se están programando, por lo que fue considerado el momento adecuado para realizar el estudio y actualización de nuestros Estatutos; en consecuencia, la Junta Directiva designó un grupo de trabajo para tal efecto, que en el momento presente tiene en fase muy avanzada el anteproyecto solicitado.

Tenemos el deber de presentir lo nuevo que hacia el hoy viene; ahora bien, donde no se conserva la herencia de lo pasado, grande o pequeña, no esperemos que brote un pensamiento original ni una idea dominadora.

• La emisión de informes y consultas por departamentos oficiales solicitados, es de obligado cumplimiento y como tal, fueron elaborados; destaquemos, el solicitado por la Secretaría de Estado de nuestro Ministerio sobre la propuesta de Organización de las Enseñanzas Universitarias en España, en el que junto al análisis de la estructura general del documento, especificamos la posible incidencia de la propuesta en los estudios de Medicina regulados mediante directiva europea y en modo especial, la participación de las Reales Academias, al considerar momento tal vez oportuno, para su incardinación en la construcción activa del Espacio Europeo de Educación Superior, tal y como está ocurriendo en otros países de la Unión.

• Se han impartido y desarrollado 8 cursos monográficos de Doctorado, programados y tutelados por Señores Académicos de Número e Instituto de España.

• En nuestras dependencias y aulas, se han celebrado 15 encuentros y actos científicos de carácter nacional e internacional; a su vez nuestra Corporación ha sido ponente en las reuniones internacionales de la Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina celebrada en Bogotá, mes de febrero y Federación Europea de Academias de Medicina celebrada en Halle, Alemania, mes de mayo y Bruselas, mes de noviembre, compromisos institucionales y factor poderoso de expresión independiente, marco de referencia y conciencia reflexiva de nuestra formación y compromiso intelectual.

• Entre las donaciones recibidas cabe señalar la correspondiente a la Biblioteca del Prof. D. José Botellá Llusiá, Académico de Número y Presidente que fue de esta Real Academia, de más de tres mil volúmenes. La Junta Directiva en la Sesión de 21 de noviembre, acordó expresar a sus familiares nuestra gratitud y reconocimiento a la vez que al igual que en ocasiones anteriores, dedicarle una sala-estudio para la donación recibida.

• Uno de los mayores compromisos asumidos por esta Real Academia Nacional ha sido y es, la realización del *Diccionario de Términos Médicos*.

La Comisión en su día designada y en modo especial su Presidente, el Prof. Hipólito Durán Sacristán, han logrado lo práctica validación de términos y acepciones, habiendo sido elegida en el concurso anunciado, la Editorial Panamericana para la edición de esta monumental obra por primera vez elaborada en España.

Una vez más, expresamos nuestro agradecimiento y deuda a las Entidades que con nosotros han colaborado y permitido su realización, y en modo muy especial a la Fundación de Investigación Médica Mutua Madrileña.

• Al haber sido establecida por Junta Directiva el acto académico de Lección de Clausura a impartir por una relevante figura de nuestro mundo científico-social, fue dictada en fecha 12 de diciembre por el Excmo. Sr. D. José María Ramírez Pomatta, la Lección:

«Responsabilidad Social Corporativa e Investigación Médica», para quien la realidad histórica que vivimos es la de un mundo que ha globalizado su economía, pero no sus ventajas y beneficios a favor de todos los hombres.

La responsabilidad social de las empresas, lo que pretende no es otra cosa más que conseguir que estas se involucren con la sociedad, contribuyendo con ello a crear un mundo social más igual y más justo.

• El necesario mantenimiento de nuestra sede, edificada en 1915, es y seguirá siendo tarea obligada; para ello, anualmente solicitamos y justificamos en el correspondiente capítulo VII, las partidas necesarias. En el pasado curso, por la Inspección Técnica de Edificios del Ayuntamiento de Madrid, se nos denunció y obligó con carácter de inmediato y plazo de ejecución de obras de un mes, la restauración de la fachada. Nuestra sede, que en el Plan General 66/8 está catalogada como singular, definida e incorporada al Conjunto Histórico de la Villa de Madrid con protección arqueológica de zona del Patrimonio Artístico del Recinto Histórico, sin otra realidad económica que el Capítulo de Inversiones y sin aportación alguna de Comunidad, Ayuntamiento o Patrimonio, ajustó sus partidas para así realizar la obra y evitar la incoacción del expediente sancionador.

• Finalizo, pero antes permítanme expresar como Secretario General mi gratitud y reconocimiento al personal administrativo y laboral de nuestra Corporación; es por todos bien sabido que una nave no surca feliz trayectoria sólo por su puente de mando; es obligado, es necesario, la existencia de un verdadero equipo que con capacidad, entrega y fidelidad marquen rumbo correcto.

Nuestra Academia se felicita y enorgullece de este personal y de las labores por ellos realizadas.

He dicho.

ENTREGA DE PREMIOS

ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS Y RECOMPENSAS CURSO ACADÉMICO 2006

Premio de la Academia

Al mejor trabajo presentado sobre «Neurociencia», que conlleva Medalla, así como la designación de Académico Correspondiente, a:

«Neuroblasto y neuroblastoma. Identificación y caracterización del control genético y epigenético de la diferenciación celular y la progresión tumoral», presentado por D. Miguel Alaminos Mingorance.

Entrega el Premio el Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Prof. Díaz-Rubio.

Premio Conde de Cartagena

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

«El potencial de la inmunomodulación con anticuerpos monoclonales anti-CD137 para la terapia de enfermedades malignas e infecciones virales crónicas», presentado por D. Ignacio Melero Bermejo (lo recoge su padre D. Bernardo Melero).

Entrega el premio el Secretario de Estado de Universidades e Investigación, Prof. Quintanilla Fisac.

Accésit de la Fundación Conde de Cartagena para el trabajo:

«Biotrauma: reconocimiento histológico, molecular y clínico de una nueva enfermedad iatrogénica oculta producida por la respiración mecánica», presentado por D. Jesús Villar Hernández.

Premios Fundación San Nicolás

Premio de Licenciado para el pago de los derechos del título de Licenciado:

Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid a: D.ª Raquel Vecino López.

Entrega el premio el Presidente de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina, Prof. Durán Sacristán.

Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid a: D.ª Andrea Kallmeyer Mayor.

Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid a: D.ª M.ª Teresa Sevilla Ruiz.

Propuesta por la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela a: D. Alejandro Fernández Coello.

Premio de Doctorado al autor de la mejor tesis doctoral aprobada durante el curso 2004-2005

De la propuesta realizada por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid a la Tesis: «Alergia a alimentos en el adulto. Agentes etiológicos, características clínicas y diagnósticas», de la que es autora D.ª Julia Rodríguez Rodríguez.

De la propuesta realizada por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid a la Tesis: «Papel del factor de transcripción C/EBPB en diferenciación neuronal y procesos inflamatorios y de daño cerebral», de la que es autora D.ª Marta Cortés Cantelli.

Premios Fundación López Sánchez

Premios para el pago de los derechos de expedición del Título de Doctor a los autores de as dos mejores tesis presentadas con menos de cuatro años de antelación a las Tesis:

«Estudio clínico-fisioterapéutico comparativo, mediante tres modalidades de electroterapia, en el tratamiento de la hiperhidrosis», de la que es autora D.ª Carmen Moreno Lorenzo.

Entrega el premio el Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Prof. Reol Tejada, y

«Estudio antropológico-forense y anatomo-clínico del esqueleto del tercer radio del pie», de la que es autor D. Sergio Ramírez Varela.

Premio de la Fundación Benavides

Beca de estudios al mejor proyecto de investigación presentado por postgraduados en Medicina y Cirugía que cultiven la especialidad de oftalmología a:

«Screening de patología glaucomatosa en pacientes diabéticos mediante retinografía no midriática», del que es autora D.ª Inés Contreras Martín.

Entrega el premio el Prof. Quintanilla Fisac.

Premio Doctor Díaz-Rubio

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

«EPOC en Medicina Interna o en Neumología», presentado por D.ª Elena Zubillaga Azpiroz y colaboradores.

Entrega el premio el Prof. Díaz-Rubio.

Premio del Doctor Cardeñosa

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

«Titulación rápida de Carvedilol en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca sistólica», presentado por D. Tomás Datino Romaniega y colaborador.

Entrega el premio el Prof. Durán Sacristán.

Premio Profesor Juan Pedro Moreno González

Al mejor trabajo presentado relacionado con la Odontopediatría a:

«Tratamiento odontológico infantil con anestesia general en pacientes con necesidades especiales», presentado por D.ª Carmen Martín Sanjuán.

Entrega el premio el Prof. Reol Tejada.

Premio Dr. Rafael Abad y Carmen Abad Frisa

Al mejor trabajo de investigación médica de interés público, dentro del área de radiodiagnóstico y radioterapia, sobre el tema «Radioquimioterapia y cáncer de mama» a:

«Estudio controlado, multicéntrico, abierto y aleatorizado para evaluar la eficacia de secreción de *cryptomphalus aspersa* en la prevención y tratamiento de la radiodermitis inducida por radioterapia radical de cáncer de mama», presentado por D. Felipe A. Calvo Manuel y colaboradores.

Entrega el premio el Prof. Quintanilla Fisac.

DISCURSO INAUGURAL

Resumen del discurso del Prof. Juan del Rey Calero en la inauguración del curso 2007.

CAMBIOS SOCIALES Y SALUD

Hemos pasado por la segunda *transición demográfica* con la gran reducción de la natalidad y el notable envejecimiento de la población y por la *transición epidemiológica* con predominio de las enfermedades crónicas sobre las infecciosas.

Desde la proclamación de nuestra Carta Magna de 1978, en su art. 43 establece el derecho a la *protección de la salud, y dispone que los poderes públicos deben organizar y tutelar la Salud Pública a través de las medidas preventivas y de las prestaciones y de los Servicios necesarios*. De la Ley General de Sanidad de 1986 a nuestros días, la sociedad española ha experimentado notables cambios sociales. Los indicadores económico sociales y sanitarios de nuestro país han mejorado también en cuanto al aumento de la Esperanza de Vida, y disminución de la Mortalidad Infantil (en 1970 era de 20/mil NV. dentro de los países desarrollados, en 2005 4/mil en los países avanzados). Los Factores de Riesgo influyen en las principales causas de Muerte, por lo que se ha dicho «*que el hombre no muere sino se mata*». Conviene recordar las cifras como si fueran las de un teléfono: 0-30-5-140 (0 fumar, 30' de andar diario, 5 mmol equivalente a 200 mg/dl de colesterol, 140 Tas).

Los *calendarios vacunales* no son un gasto sino una inversión con criterios científicos y de coste-eficacia. Se han logrado notables avances, con la decisión en la Comunidad de Madrid de la vacunación antineumocócica conjugada 7 valente y adelanto de la vacuna de la varicela.

La Cultura de la Salud se basa en el fomento de valores y en la solidaridad.

La Educación para la Salud debe afrontar los problemas reales de la población. Se consideran los principales problemas: la inmigración 59,2%, el paro 42,1%, la vivienda 20%, el terrorismo 18%, la inseguridad 16%, de índole económica 15,6%.

El Estado debe garantizar unos mínimos de igualdad entre los españoles. Las CCAA son responsables al asumir competencias, lo que no es aceptable es gastar de forma inmoderada y exigir después el pago de su inadecuada gestión. Por lo que han de establecer mecanismos que permitan la viabilidad del sistema en un ejercicio de responsabilidades de cada gestión territorial.

Se ha de distinguir entre lo fundamental y lo accesorio. Rebajar las listas de espera y mejorar la calidad de la atención, y una mejora de la Atención Primaria y de los esfuerzos preventivos suponen una mejora de la calidad y de la eficacia y la eficiencia, es decir, del coste beneficio. El personal de Salud tiene que estar implicado de algún modo en las decisiones. El Ministerio, al ceder competencias, carece de dichas competencias directas, pero dispone de mecanismos legales para coordinar actuaciones a través de conferencias sectoriales.

Hay una correlación entre salud y pobreza que superar por la dignidad del hombre, y la perspectiva universal de los derechos humanos incluso en el *ius gentium,* y a la dimensión ética como normativa de las nuevas estructuras socio-económicas.

Hay, pues, que transfigurar el presente para devolver la esperanza a este mundo globalizado, pero todavía hambriento, sediento de justicia, de luz y solidaridad.

«*El ayuno que yo quiero es éste: Abrir las prisiones injustas, hacer saltar los cerrojos de los cepos, dejar libres a los oprimidos, romper todos los cepos; partir tu pan con el hambriento, hospedar a los pobres sin techo, vestir al que ves desnudo y no cerrarte a tu propia carne. Entonces romperá tu luz como la aurora, se abrirá camino la justicia, detrás irá la gloria del Señor. Entonces clamarás al Señor y te responderá. Pedirás auxilio y te responderá: Aquí estoy...*» (Is. 58, 6-9).

HOMENAJE POR ANTIGÜEDAD ACADÉMICA AL PROF. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Por el Prof. J. Jiménez Collado, Secretario General, se da lectura al Acta especial:

Conforme a lo establecido en Junta Directiva y en continuidad a la iniciativa en su día asumida de testimoniar y agradecer sus enseñanzas y ejemplo, hoy el Excmo. Sr. Prof. Dr. D. Francisco Alonso Fernández recibirá de manos del Excmo. Sr. Vicepresidente, Prof. D. Manuel Díaz-Rubio García, la placa conmemorativa.

I SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 23 DE ENERO DE 2007

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

LA ENSEÑANZA DE LA MEDICINA ADAPTADA AL ESPACIO EUROPEO DE ENSEÑANZA SUPERIOR

MEDICAL TEACHING ADAPTED TO EUROPEAN HIGHER EDUCATION AREA

Por el Excmo. Sr. D. ÁNGEL NOGALES ESPERT

Académico de Número

SIERRA DE ATAPUERCA: PENSAR EN LA EVOLUCIÓN

SIERRA OF THE ATAPUERCA, THINKING ABOUT THE EVOLUTION

Por el Prof. Dr. D. EUDALD CARBONELL

LA ENSEÑANZA DE LA MEDICINA ADAPTADA AL ESPACIO EUROPEO DE ENSEÑANZA SUPERIOR

MEDICAL TEACHING ADAPTED TO EUROPEAN HIGHER EDUCATION AREA

Por el Excmo. Sr. D. Ángel Nogales Espert

Académico de Número

Resumen

Se revisan los aspectos principales del Espacio Europeo de Educación Superior, su estructura y el sistema de créditos ECTS, así como las últimas orientaciones del Ministerio de Educación y Ciencia español sobre estos temas.

Se expone los conocimientos y habilidades que el estudiante de Medicina debe adquirir según el «Libro Blanco» de la Conferencia Nacional de Decanos, así como los avances realizados en la Facultad de Medicina UCM para la Convergencia con el Espacio Europeo de Educación Superior, especialmente los relacionados con nuevas metodologías docentes.

Abstract

The main aspects of the European Higher Education Area, its structure and the European Credit Transfer System are shown, as well as the last guidelines of the Spanish Ministry of Education about these matters.

The knowledge and the skills the students of Meeicine must acquire according to the «White Book» of the Spanish National Deans Conference are shown, as well as the advances made by the School of Medicine of Complutense University on order to approach to the European Higher Education Area, specially those related to new teaching methods.

Palabras clave: Espacio Europeo de Educación Superior. Enseñanza médica. Curriculum. Métodos de enseñanza.

Key words: European Higher Education Area. Medical teaching. Curriculum. Teaching methods.

Espacio Europeo de Enseñanza Superior

En la tantas veces citada «Declaración de Bolonia» se sentaron las bases para la construcción del sistema europeo de formación universitaria, denominado Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), con dos grandes objetivos: 1) Conseguir un aumento del empleo en la Unión Europea. 2) Construir un sistema educativo con una base común para todos los estados miembros y que actuara como un polo de atracción de estudiantes, profesores e investigadores de otros países extracomunitarios (1).

Este EEES se ha ido definiendo a través de una serie de acuerdos tomados por responsables de la enseñanza superior de los países de la UE en reuniones periódicamente organizadas, desde las que se han ido formulando un conjunto de declaraciones: Declaración de la Sorbona (1998), Declaración de Bolonia (1999), Reuniones de Praga (2001), Berlín (2003) y Bergen (2005). El año actual tendrá lugar en Londres una nueva reunión.

De este modo, la estructura del EEES, que debe estar plenamente implantado en el año 2010, se articula según los siguientes aspectos:

1. Sistema de titulaciones fácilmente entendible y comparable
2. Créditos ECTS
3. Sistema basado en dos ciclos
4. Suplemento al Diploma
5. Movilidad de alumnos, profesores e investigadores
6. Cooperación europea para conseguir buenos niveles de calidad.

Parece lógico que se pretenda lograr que la enseñanza superior en los países de la UE se asiente sobre unas amplias bases comunes y que se organice de forma fácilmente comparable, lo que resultará muy beneficioso para estudiantes, profesores y profesionales, favoreciendo su movilidad entre los estados miembros. Ahora bien, de ninguna manera se pretende «uniformar» la enseñanza superior, que deberá conservar peculiaridades propias de cada país e incluso de cada universidad, que sin duda la enriquecerán.

La ponderación de la enseñanza se realizará mediante el Sistema de Transferencia de Créditos Europeos (ECTS). En nuestro país, el Crédito ECTS se ha definido como la unidad de medida del haber académico que representa la cantidad de trabajo del estudiante para cumplir los objetivos del programa de estudio (2).

Hasta ahora, en nuestro medio universitario los créditos se referían únicamente al tiempo de docencia presencial del alumno (cla-

ses teóricas, prácticas, seminarios, tutorías, etc.), equivaliendo 10 horas de docencia a 1 crédito.

En el sistema ECTS se valora el tiempo que el alumno dedica a su formación, tanto con la enseñanza presencial como con el trabajo no presencial (preparación de presentaciones, búsquedas en internet, estudio, etc.). Un crédito ECTS corresponde a 25-30 horas de trabajo del estudiante, y un curso académico consta de 60 créditos, es decir de 1500-1800 horas.

Como el curso académico tiene 40 semanas, el trabajo del alumno en cada semana corresponderá a 1,5 créditos, es decir 37,5 ó 45 horas, según consideremos el crédito de 25 ó de 30 horas. Dado que el primer caso se aproxima mucho más a la semana laboral de nuestro medio, parece más correcto que nosotros utilicemos la equivalencia de 1 crédito ECTS = 25 horas. La aplicación del sistema de créditos ECTS tiene sus dificultades, especialmente en el momento de valorar tiempos de trabajo que son muy variables de unos alumnos a otros, por ejemplo tiempo de búsqueda en internet, de preparación de casos clínicos y presentaciones en clases, de estudio etc (3).

El Suplemento al Diploma es un documento que se entregará al alumno al finalizar sus estudios superiores (de ahí la referencia al Diploma), en el que se hará constar pormenorizadamente cuál ha sido el tipo de formación recibida en relación con los conocimientos y habilidades adquiridas, con vistas a su ejercicio profesional en cualquier país de la UE.

Hace pocos meses nuestro Ministerio de Educación y Ciencia publicó un documento titulado «Organización de las Enseñanzas Universitarias en España», que supone un proyecto muy avanzado de lo que serán estas enseñanzas en un próximo futuro en nuestro país. Algunos de los aspectos más relevantes del mismo los exponemos a continuación.

Los Títulos serán creados por las propias Universidades, que recibirán únicamente directrices genéricas para cada uno de los 5 bloques temáticos en que se han agrupado las enseñanzas universitarias, existiendo como excepción solamente la enseñanza de las denominadas «profesiones reguladas». Se creará un «Registro de Titulaciones», que vendrá a sustituir al «Catálogo Oficial de Titulaciones» en el que aparecía un listado de todas las titulaciones creadas por el Gobierno en lo que venía siendo una configuración «centralizada» de Títulos.

Se entiende por «profesiones reguladas» aquéllas en las que exis-

te una relación determinante entre titulación y especificidad de la actividad profesional, exigida por ley. Tienen entidad propia y carácter exclusivo para ciertas profesiones o grupos de ellas. Ejemplo típico serían las profesiones sanitarias, y muy especialmente, la Medicina.

El modelo de bloques temáticos anteriormente referido, reúne las enseñanzas superiores en 5 grupos:

- Ciencias
- Ciencias de la Salud
- Ciencias Sociales y Jurídicas
- Arte y Humanidades
- Ingeniería y Arquitectura

En todos ellas las enseñanzas se impartirán en dos niveles, Grado y Postgrado. El Grado se considera como primer ciclo, y el Postgrado comprenderá el Master (correspondería al 2º ciclo propiamente dicho) y el Doctorado (3er ciclo) (4).

El Grado constará en general de 4 cursos (excepto aquellos estudios que tengan Directiva Europoea, como Medicina) probablemente con un primer curso común en cada bloque temático. Se pretende que el alumno graduado esté capacitado para ejercer su profesión en cualquier país de la UE (5).

El Master se desarrollará en 1 ó 2 cursos, y constituye un período de especialización, que permitirá profundizar y dar calidad al ejercicio profesional en aspectos concretos del mismo.

Para pasar al Doctorado o 3er Ciclo será necesario haber cursado estudios previos con un mínimo de 300 créditos ECTS (5 cursos de 60 créditos, que corresponden a 4 cursos de Grado y 1 curso de Master). El Doctorado supone la puerta de entrada a la carrera docente e investigadora.

El esquema anterior es válido para la mayoría de la enseñanza universitaria. Sin embargo, según dijimos, los estudios de algunas profesiones como la Medicina están sometidos a una Directiva de la UE propia, que les singulariza y parcialmente les separa del esquema antedicho.

El Grado en Medicina comprenderá 6 cursos, es decir seguirá teniendo la misma duración actual. La especialización médica en nuestro país, y también en otros de la UE, seguirá dependiendo del Sistema Nacional de Salud (en nuestro caso transferido a las Comunidades Autónomas), y por tanto no se realizará a través de los estudios de Master. En cuanto al Doctorado en Medicina, parece lógico pensar que para el acceso al mismo se requiera únicamente

haber cursado los estudios de Grado, sin necesidad de un Master previo; en efecto, únicamente con los 6 cursos del Grado, los alumnos de Medicina habrán cursado 360 créditos ECTS, y como hemos dicho anteriormente, la condición genérica para acceder al Doctorado era haber cursado previamente 300 créditos.

Los Nuevos Planes de Estudio de Medicina

Con las condiciones que de una forma esquemática acabamos de exponer, las Facultades de Medicina debemos estructurar los nuevos planes de estudio orientados sobre el hecho esencial de que la educación debe basarse en resultados (competencias) (6):

- Qué debe saber el alumno (conocer)
- Qué debe saber hacer, cómo y hasta qué nivel
- Cómo actuar profesionalmente.

La Conferencia Nacional de Decanos de las Facultades de Medicina Españolas ha confeccionado un Libro Blanco (7) sobre las competencias que deben adquirirse en la formación básica del Médico, y que se dividen en Genéricas, resumidas en la tabla I y Específicas, que aparecen en la tabla II.

TABLA I

COMPETENCIAS QUE DEBEN ADQUIRIRSE EN LA FORMACIÓN BÁSICA DEL MÉDICO

Conferencia Nacional de Decanos de las Facultades de Medicina Españolas

I. GENÉRICAS

INSTRUMENTALES	PERSONALES	SISTÉMICAS
Capacidad de análisis y síntesis.	Trabajo en equipo	Aprendizaje autónomo
Capacidad de organización y planificación	Trabajo en contexto internacional	Adaptación a nuevas situaciones
Comunicación oral y escrita	Habilidades en relaciones interpersonales	Creatividad
Conocimiento de una lengua extranjera	Reconocimiento a la diversidad y multiculturalidad	Liderazgo
Conocimiento de informática	Razonamiento crítico	Conocimiento de otras culturas y costumbres
Gestión de la información	Compromiso ético	Iniciativa y espíritu emprendedor
Resolución de problemas		Motivación por la calidad
Toma de decisiones		Sensibilidad hacia temas medioambientales

TABLA II

COMPETENCIAS QUE DEBEN ADQUIRIRSE EN LA FORMACIÓN BÁSICA DEL MÉDICO

Conferencia Nacional de Decanos de las Facultades de Medicina Españolas

II. ESPECÍFICAS

- Valores profesionales, actitudes, comportamiento y ética
- Fundamentos científicos de la Medicina
- Habilidades clínicas
- Habilidades de la Comunicación
- Salud Pública y Sistemas de Salud
- Manejo de la Información
- Análisis crítico e investigación

Para conseguir el adecuado aprendizaje en conocimientos, habilidades y competencias, en el antedicho Libro Blanco se detallan tanto los conocimientos teóricos como las habilidades y aptitudes prácticas con los correspondientes niveles de las mismas, agrupados en 7 bloques como aparecen expuestos en la tabla III. En cada uno de los bloques se pormenorizan los principales aspectos de las distintas áreas de conocimiento, tanto en relación con el «saber» como con el «saber hacer» (tabla IV).

La Facultad de Medicina UCM

En el caso de la Facultad de Medicina UCM, un equipo de Profesores (García Seoane, Calvo Manuel, Millán Núñez-Cortés, Díez Lobato y Barrientos Guzmán) viene trabajando desde hace tres años en la preparación de diversos aspectos docentes que han ido mejorando nuestro sistema de enseñanza para conseguir la adecuada convergencia con el EEES. Los trabajos del grupo han tenido como premisa los siguientes hechos: 1) En la Facultad existe un número muy importante de profesores con una amplísima y acreditada ex-

TABLA III

CONTENIDOS DE LA TITULACIÓN MÉDICA

Conferencia Nacional de Decanos de las Facultades de Medicina Españolas

BLOQUES

1. Morfología, estructura y función del cuerpo humano en las diferentes etapas de la vida. Adaptación al entorno
2. Patología humana
3. Procedimientos diagnósticos y terapéuticas
4. Valores personales y ética
5. Medicina preventiva y Salud Pública
6. Habilidades de la comunicación
7. Manejo de las información. Análisis crítico e investigación

Cada bloque se subdivide en 2 apartados:
A: SABER (conocimientos)
B: SABER HACER (destrezas, habilidades y actitudes)

TABLA IV

AREA DE CONOCIMIENTO
(Disciplina/s docente/s)

SABER

1. Reconocer, diagnosticar y tratar u orientar el tratamiento
2. Solo reconocer

SABER HACER

1. Saber hacer con competencia (rutinariamente y sin supervisión
2. Haber practicado tuteladamente (supervisado por profesor)
3. Haber visto practicar por un experto

periencia docente. 2) Resulta imprescindible una buena formación teórica, bien seleccionada y adecuadamente limitada. 3) Las prácticas, tanto de áreas básicas como clínicas, son insustituibles. 4) Los alumnos deben conocer la investigación. 5) En la enseñanza no siempre lo más novedoso es lo mejor. 6) Debe favorecerse una actitud positiva hacia las modernas técnicas de enseñanza, tanto entre profesores como entre alumnos.

Con estas bases, el trabajo del grupo se orientó hacia las siguientes actividades: A) Fijar objetivos de aprendizaje de conocimientos y habilidades. B) Ampliar y mejorar las prácticas clínicas, precedidas de ejercicios en los laboratorios de habilidades. C) Adoptar progresivamente modernas técnicas de enseñanza, siempre según criterio y experiencia de los profesores de las distintas disciplinas, favoreciendo el aprendizaje activo de los alumnos. D) Desarrollar procedimientos de evaluación de habilidades. E) Introducir al alumno en la investigación.

Todas estas actividades se han ido cumpliendo, no necesariamente en el orden en que las acabamos de exponer, pero sí desde luego con una gran eficacia. Así conseguimos que nuestra Universidad aprobara la figura de Médico Colaborador de Enseñanza Clínica (8), que pueden desempeñar todos los médicos de los hospitales universitarios, incluidos los residentes, y que se considera el paso previo al puesto de Profesor Asociado. En otro orden de cosas, se han creado Aulas de Habilidades, de las que antes se carecía y se han ampliado y creado nuevas Aulas de Informática. Se ha ubicado en el espacio virtual de la Facultad un número importante de asignaturas, que se incrementa rápidamente. Se han establecido prácticas de libre configuración tanto en Servicios Clínicos como en Centros de Investigación, que los alumnos pueden realizar en horarios no lectivos, y que están teniendo una gran aceptación. Para introducir a los alumnos en la investigación, el pasado curso y a propuesta de la Facultad de Medicina, se crearon en la Universidad Complutense las Jornadas Anuales de Investigación de Alumnos de Ciencias de la Salud, que serán organizadas rotatoriamente cada año por las Facultades o Centros del Área de Ciencias de la Salud. Las primeras Jornadas, en el curso 2005-2006, se desarrollaron en la Facultad de Medicina; las del presente curso 2006-2007 están siendo organizadas por la Facultad de Farmacia. En estas Jornadas participan alumnos de Ciencias de la Salud que presentan trabajos de investigación realizados durante el curso anterior bajo la dirección de sus profesores.

Uno de los objetivos prioritarios en la actualización del sistema docente en la Facultad de Medicina UCM fue la confección de un examen de competencias objetivo, que se ha conseguido mediante el procedimiento ECOE (examen de competencias objetivo y estructurado), que utiliza pacientes estandarizados. El pasado curso se aplicó dicho examen a alumnos voluntarios de 6º año; en el presente curso académico volveremos a repetirlo, también de forma voluntaria, siendo nuestra intención implantarlo de forma obligatoria en el curso 2007-2008. La estructuración del ECOE fue precedida de una encuesta de las competencias adquiridas por los alumnos de 5º curso, que resultó muy útil para conocer la situación real de la formación práctica de nuestros alumnos.

Finalmente se iniciaron el pasado curso, y se han continuado durante el actual, reuniones de trabajo con profesores de diversas áreas de conocimiento con objeto de llegar a acuerdos sobre conocimientos y habilidades que los alumnos deben adquirir en cada uno de estos campos, y que se encuentran muy avanzados en el área de Medicina. Finalmente estaremos en disposición de planificar todo el currículo (9), y en último extremo seleccionar las nuevas tecnología y el orden en que se introducirán (10), para conseguir la acreditación definitiva de todo el proceso de formación médica (11).

El tipo de actividades docentes que puede organizarse es muy variable, y al confeccionar los nuevos proyectos docentes debe tenerse en cuenta no solo el desarrollo de estas actividades, sino el peso que cada una de ellas tendrá en el conjunto del proceso. En principio se consideran las siguientes actividades:

- Lecciones teóricas
- Prácticas
- Ejercicios. Trabajos de resolución de problemas
- Presentación de trabajos en clase
- Defensa de Proyectos
- Trabajos en grupo de puesta al día
- Tutorías en despacho
- Tutorías en campus virtual
- Salidas externas: visitas instituciones.
- Estudio.

Resulta difícil precisar cuál debe de ser el peso real de las actividades que seleccionemos para nuestros estudiantes. En una encuesta realizada por el Rectorado UCM a 8869 alumnos que cursaban asignaturas cuyo programa se había actualizado con vistas a la integración

en el EEES (no publicada), y que pertenecían a diferentes licenciaturas, se puso de manifiesto la diversidad de opiniones de estos alumnos respecto al tiempo de enseñanza que debía ocupar cada una de las actividades docentes, como exponemos a continuación.

En cuanto a las clases teóricas, para el 34,3% de los alumnos debería ocupar entre el 21 y el 50% del tiempo total de docencia; mientras que para el 21,3% este tiempo debía ser entre el 51 y 75%.

En cuanto a las prácticas, el 35,7% de los alumnos manifestaron que debían ocupar entre el 21 y el 50% del tiempo de docencia, mientras que el 26,4% de los estudiantes pensaban que debería constituir entre el 51 y el 75% del total de la docencia.

Sobre las tutorías se mostraron opiniones incluso más discrepantes. Así el 20,2% de los alumnos pensó que deberían ocupar entre 0 y 10% del tiempo de docencia. El 28,8% de los estudiantes opinaron que debían comprender entre el 11 y el 20% de este tiempo, y el 21,9% de los alumnos creía que debería dedicarse a tutorías entre el 21 y el 50% del total de la docencia.

Las actividades de presentaciones de trabajos en clase y defensa de proyectos debían ocupar del 11 al 20% del tiempo de docencia para el 24,6% de los alumnos; del 21 al 50% del tiempo para el 27,4% de los estudiantes, y del 51 al 75% del tiempo docente para el 16,7% de estudiantes.

Tampoco se mostraron unánimes los alumnos respecto al peso que debían tener los trabajos en grupo. Un 21,5% de los encuestados expresó que estos trabajos deberían ocupar entre el 11 y el 20% del tiempo de docencia, mientras para el 28,7% debería dedicarse más tiempo a esta actividad, entre el 21 y el 50% del total de la enseñanza.

Estas observaciones ponen de manifiesto con toda seguridad que, aunque la metodología docente sin duda ayuda mucho en la enseñanza, la pieza fundamental es el profesor y el manejo que realiza de técnicas que verdaderamente domine.

Al hilo de estos comentarios quisiera hacer unas consideraciones finales que resumirían nuestro punto de vista sobre las ideas generales que deben dirigir las orientaciones de los planes de estudio para conseguir la confluencia con el EEES:

A) Resulta absolutamente necesario fijar objetivos de aprendizaje, tanto de conocimientos como de habilidades, debiendo adaptarse el sistema docente, cuanto sea necesario para posibilitar dichos resultados.

B) Las nuevas tecnologías docentes son útiles para mejorar la enseñanza, pero son sólo herramientas y, por ello, muy profesor-dependientes. En consecuencia deberán seleccionarse en primer lugar las más demandadas por los profesores e ir aumentando progresivamente la oferta de las mismas, sin forzar la introducción generalizada de ninguna de ellas.

C) Finalmente, algo de lo que se habla muy poco, pero que resulta esencial para el éxito del proceso docente, es la calidad de sus actores: profesores y alumnos. Deberíamos poner todo nuestro empeño para seleccionar docentes y estudiantes con unas determinadas cualidades (12), que en mi opinión son comunes para ambos, aunque naturalmente matizadas por la distinta posición que ocupan en el sistema los docentes y los discentes. Estas cualidades son: vocación, dedicación y responsabilidad. Si fuéramos capaces de conseguir tal selección, el éxito del sistema estaría asegurado, sin importar demasiado los procedimientos que utilizara.

BIBLIOGRAFÍA

1. Declaración de Bolonia. The European Higher Education Area. Joint Declaration of the European Ministers of Education. Bologna 19th June 1999. http:// www.crue.org/decbolognaingles.htm.
2. Real Decreto 1125/2003 de 5 de septiembre (BOE 18 de septiembre de 2003) que establece el Sistema Europeo de Créditos y de Calificaciones en las Titulaciones Universitarias Oficiales y con validez en todo el territorio nacional.
3. DOMÉNECH, E.; ARMAS, H.; CASTRO, J.R. y cols.: «Estudio sobre la introducción del Sistema de Transferencia de Créditos Europeos en Pediatría y modificaciones de la metodología docente». *An Pediatr* (Barc) 2006; 65 (5): 415-427.
4. GUAL, A.: «Convergencia Europea en el Grado». *Educación Médica* 2005; 8: 113-119.
5. Real Decreto 55/2005 de 21 de enero (BOE 25 de enero 2005) que establece la estructura de las enseñanzas universitarias en España y regula los estudios oficiales universitarios de Grado.
6. MILLÁN, J.: «La educación basada en resultados (Asociación para la Educación Médica en Europa)». En: J. L. Villanueva, J. Millán y M. Barón: *Estándares para la Enseñanza de la Medicina,* Fundación Lilly, Madrid 2006, 24-40.
7. Conferencia Nacional de Decanos, Comisión de Medicina para la Convergencia Europea (COMECE). Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación. Libro Blanco Título de Médico, Granada 2006.
8. NOGALES, A.: «El Hospital Universitario». En: J. L. Villanueva, J. Millán y M. Barón: *Estándares para la Enseñanza de la Medicina*, Fundación Lilly, Madrid 2006, 11-22.

9. PALÉS, J. L.: «Planificar un curriculum o un programa formativo». *Educación Médica* 2006; 9 (2): 59-65.
10. SEGURA, H.: «Las nuevas tecnologías y la formación médica continuada a distancia». *Educación Médica* 2006; 9 (3): 118-126.
11. OMS/WFME: «Guía para la acreditación de la formación médica de grado». *Educación Médica* 2006; 9 (3): 103-110.
12. SORIA, M.; GUERRA, M.; GIMÉNEZ, I.; Escanero, J. F.: «La decisión de estudiar Medicina: Características». *Educación Médica* 2006; 9 (2): 91-97.

INTERVENCIONES

Prof. Campos Muñoz

En primer lugar quiero, felicitar al Prof. Nogales por la síntesis que ha realizado, lo que es realmente difícil con todo lo que se está publicando y haciendo en el tema que nos ocupa. En mi intervención quiero mostrar algunos aspectos un poco críticos, en general, en relación con lo que está ocurriendo en este campo, especialmente en lo que afecta a Medicina.

Me parece que Medicina tiene desde hace mucho tiempo una real convergencia europea, que es la que se deriva de las directivas de obligado cumplimiento en la Unión Europea. Hay que decir muy claro que la convergencia europea en Medicina está ya establecida, en sus líneas generales, desde hace mas de treinta años. Desde entonces está establecido el conjunto de contenidos, la duración mínima de enseñanza debe tener el currículum, los criterios que deben impulsarse en toda Europa para fomentar dicha enseñanza, la movilidad de los profesionales, etc...

Creo que el espacio común europeo quizás está pensado, por los Ministros de Educación en general, para el conjunto de la Universidad, y muy especialmente pensado para otras materias en las cuales no había ningún tipo de convergencia. Comparto plenamente la última diapositiva que ha presentado el Prof. Nogales, porque creo que reúne un componente importante de utopía y de pragmatismo a la vez, que son dos componentes absolutamente fundamentales en este campo. Conozco personas que tienen idealizado el Espacio Europeo de Educación Superior y que lo han sacralizado hasta extremos infinitos; conozco, por otra parte, personas que lo critican absolutamente. Yo creo que hay que aprovechar lo que pueda tener de bueno e insertado en lo que ya tenemos de bueno. Venir a deci-

mos ahora a los Profesores de Medicina que tenemos que tratar de tener proximidad al alumno, y realizar con ellos trabajos académicamente dirigídos, es un poco sorprendente. En mi disciplina, cuando un profesor está al lado de un alumno junto a un microscopio, enseñándole, esta haciendo un trabajo de proximidad académicamente dirigido, que intenta fomentar en el alumno la adquisición, por ejemplo, de competencias transversales vinculadas a la capacidad de observación, descripción, comunicación, etc.,tan necesarias en su proceso de formación médica. Hay muchas cosas que venimos haciendo en Medicina desde hace ya mucho tiempo; por eso sorprende que muchas de las nuevas cosas que se nos proponen sean las que ya existen. Se pueden mejorar en algunos casos, se pueden comprender desde una terminología mas precisa, pero ni son verdaderamente nuevas, ni puede ahora sustituirse lo ya experimentado por sucedáneos cuya eficacia no ha sido probada.

En relación con el Espacio Europeo de Enseñanza Superior, quiero señalar, por último, que uno de sus grandes peligros es estar ocultando algunos de los problemas verdaderamente importantes que si tiene la enseñanza y la formación de los estudiantes de Medicina. Entre estos problemas quiero destacar, en primer lugar, la necesidad de mejorar y desarrollar al máximo las relaciones entre el sistema sanitario y el sistema universitario, que ahí si hay un enorme esfuerzo que hacer para que nuestros hospitales lleguen a ser verdaderos hospitales universitarios; la necesidad, en segundo lugar, de seleccionar buenos profesores, porque ese si es un tema grave para el futuro de las Facultades de Medicina y la necesidad, en tercer lugar, de tratar de mejorar los recursos, porque la singularidad de la formación médica exige también recursos especiales que no siempre es fácil poner a disposición de las Facultades y los hospitales universitarios.

Me parece, por tanto, como acabo de decir, que dar toda la prioridad a los programas y actividades que se impulsan desde el modelo de convergencia en el Espacio Europeo de Enseñanza superior puede servir para ocultar y distraer la atención de algunos de lo retos mas importantes que verdaderamente existen en España y en otros países europeos, en relación con la enseñanza y el aprendizaje de la medicina. Aprovechar en consecuencia todo lo que de innovación pedagógica pudieran traer las directrices generales de la convergencia pero sin olvidar en que retos la enseñanza de la medicina, en toda Europa, se juega su futuro.

Prof. Rodríguez Rodríguez

Creo que síntesis, actualidad, oportunidad y excelencia es lo que nos ha traído el Prof. Ángel Nogales. En esta Real Academia se ha solicitado el informe sobre la Ley de Universidades; actualmente se sabe que está aprobado en el Parlamento y falta su ratificación en el Senado.

En esta comisión decía que uno de los problemas era el T1 en los grados, es decir, lo que tienen de específico que pueden hacer las universidades y donde los grados pueden tener una titulación específica, por ejemplo, neurología. Los master también los pueden hacer específicos e invadir aspectos específicos de la formación MIR, de la formación de especialidades, que no es específica de España, está reconocida y homo10gada en toda la Unión Europea, y los títulos están homologados casi todos, en toda la Unión Europea.

El problema grave no está en las competencias que tenga el alumno, sino en la titulación, que se hace en todo Estado para la sociedad, que los ciudadanos de esa sociedad sepan reconocer que alguien tiene un título y ese es el que vale. Si se introduce una terminología que no sea suficientemente clara, puede tener esa grave circunstancia para el alumno.

Ya sabemos que es Bolonia, la Unión Europea, la formación de especialidades es otra que la de los master, que éstos se pueden hacer en esta Academia; los master no pueden ser nunca de especialidad. Hace dos días se examinaron 9.200 alumnos de Medicina para 6.000 plazas convocadas. Hay mucha competencia y sobre todo 10 que falta es mucho dinero para el médico que tiene que ejercer y que no gana en España.

Prof. Domínguez Carmona

Mi enhorabuena al Prof. Nogales por su conferencia y por haber tenido la audacia de haber traído este tema que a todos nos apasiona. Un caso que puede ser paradigmático: un médico especialista con un expediente extraordinario que quiso ser doctor y se le vedó la entrada en el doctorado; por la decisión de una sola persona, sin que hay una posibilidad de recurrir a alguien de categoría superior que pudiera solventar el problema, a una persona muy valiosa se le vedó el camino de seguir una vocación docente. El ser

doctorado depende de circunstancias especiales de un departamento o de una cátedra.

Estamos todos muy interesados en la formación y somos responsables en la formación de los futuros médicos, donde importan la calidad de los que entran y la calidad de los profesores, que es estupenda. Pero en todo ello están gravitando lo que van a hacer después; yo he tenido contacto con especialistas con una gran ilusión que al cabo de 5 u 8 años de estar trabajando en un hospital ven completamente frustrada su vocación. La sociedad está. deshaciendo lo que en la facultad se ha hecho. No me refiero a cuestiones económicas, que sí influyen, sino a razones de agradecimiento social a su papel. Creo que este es un tema de mayor amplitud de la que aquí se ha desarrollado esta tarde que deberíamos meditar más. Es la sociedad la que está creando los médicos que la sociedad tiene y cuando se quej an los pacientes de que les han tratado mal, es la propia sociedad la que está creando sus médicos y que los médicos actúen de esta manera.

Es muy importante la insistencia de la práctica; una buena teoría es lo que vivifica, lo que da categoría; en cambio a la técnica y al arte se le está concediendo cada vez más importancia en perjuicio del aspecto de formación teórica. La medicina es una actividad, un arte que se ejerce al lado del enfermo, pero también tiene que estar vivificado por un conocimiento de lo que se tiene delante.

Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar a nuestro compañero, que ha demostrado su gran experiencia como vicedecano y ahora como decano y producto de ello y de su participación a través de la Facultad de Medicina y a través de la Conferencia de Decanos es la experiencia que demostrado aquí de una maneta detallada.

El número de alumnos tiene que guardar una cierta proporcionalidad con las necesidades del país. Durante años el número de alumnos fue decreciendo pero la situación actual es distinta, puesto que hay emigración de médicos hacia España con independencia de que haya médicos españoles que emigren. Pienso que la Conferencia de Decanos tendría como uno de sus objetivos el realizar estudios profundos acerca de las necesidades del número de médicos que va a necesitar el país. Esto es una cuestión capital, puesto

que si no da lugar a la emigración como actualmente, y cuando las Facultades de Medicina toman decisiones, como los alumnos, como mínimo, salen seis años después, por la duración del plan de estudios, actúan ya de una manera retrasada en el tiempo.

Quisiera saber si se han hecho trabajos para señalar las fronteras claras entre el papel que va a tener el licenciado en medicina y el que va a tener el especialista, puesto que habiéndose ya consagrado el sistema de especialización médica en todos los países de la Unión Europea, habrá que determinar que competencias va a tener como profesional el mero licenciado en medicina, y determinar las fronteras en cada uno de los campos, lo que es esencial para programar las enseñanzas y no realizar cierto tipo de enseñanzas para actividades que no vayan Lugo ulteriormente a desempeñar y que suceda lo inverso.

Lo importante son los actores y dentro de los actores está la vocación, el saber y la organización. Aquí nos encontramos con el tema de los recursos; si los recursos no cambian en relación con la situación actual va a ser muy difícil establecer un plan de estudios. A la hora de la verdad, en una Junta de Gobierno se determina el número de alumnos de prácticas por materia, y en el caso de la Facultad de Medicina, todavía existen grupos de catorce en el campo de ciertas enseñanzas clínicas. Como el número de profesores es limitado en función del número de alumnos estas situaciones se dan y esto sería conveniente tocado ya al hacer las modificaciones de los planes de estudios.

Quiero saber cómo se va a dar respuesta a la situación nueva de las profesiones sanitarias, puesto que cuando se hacían los anteriores planes de estudios, existían cinco o seis profesiones sanitarias, y hoy día existen en nuestro país veintisiete profesiones sanitarias tituladas con competencias claras y evidentes que vienen en la Ley de Profesiones Sanitarias del año 2003. Habrá que establecer fronteras claras y evidentes para ver cual son las competencias de uno y de otro. Como conozco los problemas que ha tenido la Facultad de Medicina en el tiempo me permito plantear estas cuestiones.

Prof. Eduardo Díaz-Rubio García

En primer lugar, quisiera felicitar al Prof. Nogales por la magnífica exposición, obviamente de síntesis, que ha realizado y, sobre

todo y fundamentalmente, por el trabajo que está realizando día a día tanto en la Facultad de Medicina como en la Conferencia de Decanos.

Creo que tenemos una oportunidad única de cambiar lo que es la metodología de la enseñanza, tenemos que adaptamos a las situaciones europeas y a los cambios de la enseñanza de la metodología que podamos enseñar de los sistemas de aprendizaje; me parece absolutamente crítico. Hay una serie de puntos que creo que son supratentoriales, que mientras no estén arreglados el resto no va a poder desarrollarse de manera adecuada en lo que se refiere al tipo de médicos que nosotros necesitamos y que la sociedad precisa; esto es absolutamente necesario abordado en profundidad. Creo que lo que está ocurriendo en el momento actual era algo impensable cuando se estableció los números clausus en la Facultades de Medicinas, y hoy en cambio nos estamos encontrado con un problema importantísimo de déficit de médicos, sobre todo de algunas especialidades, y en los próximos años vamos a tener que recurrir sin duda a médicos de otros países europeos o de fuera de la Unión Europea para poder conseguir solucionar esos problemas que tenemos encima de la mesa.

¿Cómo va a realizar estos análisis la Conferencia de Decanos en relación al tipo de médico y en relación al número? ¿Tiene alguna metodología establecida? ¿Qué voces vamos a escuchar para que tengamos ese médico que la sociedad demanda? ¿Cuál será la metodología que utilicemos para la distribución de créditos?, porque esto sí que determinará finalmente que tengamos el médico que necesitamos.

Prof. Blázquez Fernández

Me uno a las felicitaciones al Prof. Ángel Nogales por la magnífica presentación y por dar cierta luz al Proyecto Europeo de Educación Superior, que como todos sabemos ha pasado por muchas visicitudes. En este curso académico desaparecen los cursos de doctorado, ¿qué pasará el año que viene, habrá otro tipo de cursos o habrá otros sistema? En el caso de que puedan incluirse cursos similares dentro de un máster, ¿tendría identidad la temática y las personas que tradicionalmente lo han llevado a cabo?

La financiación para cualquier proyecto educativo es fundamen-

tal. En los planes anteriores que no tenían el rango de europeos, sino de nacionales, eso no se ha cumplido. Espero que tengamos mejor suerte y un sistema más apropiado para llevado a la práctica. Esta financiación no va sólo a los medios, sino también va a los profesores. Nosotros estamos en Facultades de Medicina donde hubo un tiempo en que no había números clausus, y esto incrementó obligatoriamente el número de profesores. Hubo números clausus y evidentemente hubo un número de profesores que iban envej eciendo y no se iban reemplazando con la necesidad o la celeridad que era oportuna.

Los créditos son muy heterogéneos, incluye clases teóricas, clases prácticas, horas que dedica el alumno ... ¿Quién va a controlar eso?

Prof. Munuera Martínez

Muchas gracias, Prof. Nogales, y enhorabuena. Creo que hay una circunstancia especialmente favorable ahora mismo que es la coincidencia de lo que la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias pretende introducir, aunque no sabemos cuando, porque da la sensación que en el Ministerio de Sanidad las cosas van más despacio de lo que uno quisiera, y el impulso del Espacio Europeo de Educación Superior.

Me pare que ésta es una oportunidad que no se debe dejar pasar. Llevo bastante tiempo interesándome en formación médica y tuve ocasión de decir hace bastante tiempo que se había perdido una ocasión, desgraciadamente, con la reforma de los Planes de Estudios y ahora no puede ocurrir así. ¿Cómo se nos puede convencer de que tenemos que cambiar algo el chip? Hay una frase en los documentos del Espacio Europeo de Enseñanza Superior que dice que el profesor no puede ser el sabio en la tarima, sino el guía al lado del paciente. Creo que esto requiere que seamos todos capaces de convencemos.

Creo que es muy importante que las autoridades académicas intenten que esto no pueda ser a coste cero; esto cuesta mucho, cuesta esfuerzo, cuesta un cambio de chip entre nosotros. En la ficha técnica que se ha distribuido por el Ministerio para la confección del Título de Médico está claro lo que vamos a ser. Se menciona el prácticum, y una posibilidad que se da al practicum es que

se pueda realizar de una sentada, no distribuido a lo largo. Me parece que el sistema de internado rotatorio es una de las grandes pérdidas de la formación de nuestros residentes en un momento en el que se está hablando de troncalidades como fase preparatoria. ¿Qué opina del practicum, transversal o en un solo bloque?

Prof. Segovia de Arana

El tema no puede ser más interesante y más atractivo. Creo que el Prof. Nogales ha tenido el gran mérito de tratar un problema enormemente difícil, haber expuesto su punto de vista y unas líneas de conducta que realmente son muy clarificantes.

La enseñanza universitaria y la formación profesional del médico es uno de los temas más candentes que en el momento actual tenemos, y esto se debe precisamente a la que la medicina está en movimiento. Este movimiento va haciendo que la complejidad de la medicina tenga esta exigencia en cuanto a su formación.

Otro problema es la enorme dificultad que existe porque la medicina no es igual para todos los países de la Unión Europea e incluso estamos viendo que no es igual dentro de las comunidades españolas, y esto es algo realmente muy serio, porque si nos descuidamos podemos encontramos que existen cardiólogos gallegos, neurólogos andaluces ... , yeso sería tremendamente penoso. Creo que lo que se haga dentro de estas posibilidades dentro de la normativa de Bolonia ya se ha discutido en esta Academia y está hecho para una formación universitaria general. No olvidemos que la formación médica es una singularidad muy grande. dentro de las formaciones universitarias.

Lo que hemos conseguido en España ha sido una originalidad que no tenemos que perder. Un Ministro de Sanidad, José Antonio Griñán, nos decía un día que había tenido una reunión de Ministros de Salud en París y que los Ministros de Salud Europeos le habían dicho que nos envidiaban dos cosas de la medicina española: La Organización Nacional de Trasplantes y la Formación MIR de especialistas. Es muy importante tener esto en cuenta porque aquí está el hecho de que la formación del médico es una formación continuada, la formación del grado y del postgrado. No es una formación exclusivamente universitaria.

Quiero recordar que lo que hemos hecho en España ha sido muy

valioso porque fuimos contracorriente. En España, en las Residencias del Seguro Obligatorio de Enfermedad estaba prohibida la docencia de los estudiantes. La idea de la formación del médico a lo largo del tiempo ha sido muy positiva; de prohibir la docencia en las Residencias del Seguro hemos pasado nada menos a que todas las antiguas Residencias del Seguro, los Hospitales del Sistema Nacional de Salud, todos se llamen Hospitales Universitarios. Esto realmente es una cosa muy importante y muy decisiva porque el cambio no ha sido por la habilidad de los políticos sino porque la sociedad española lo ha ido pidiendo de una manera evidente.

El éxito que hemos tenido en esta formación y en esta calidad de la medicina española, del médico español, se debe fundamentalmente a dos principios, la formación en servicio y el aprendizaje por auto descubrimiento.

Prof. Jiménez Collado

Estoy prácticamente de acuerdo con mucho de lo expresado por el Prof. Nogales, aunque nuevamente insiste como clínico en algo que considero no correcto, ya que en dos proyecciones ampliamente comentadas, textualmente dicen: las prácticas clínicas son insustituibles. Si bien aceptamos este hecho, considero que debería decir: las prácticas en estudios de Medicina, o simplemente las prácticas en Medicina son insustituibles, porque ¿qué razón o justificación real, docente y de ordenamiento nos puede ofrecer olvidándose de las existentes en básicas o preclínicas?

Como asistente a Bolonia en 1999 se acordó por unanimidad de los asistentes expresar este criterio y ordenamiento académico. Recuérdese que precisamente en Bolonia en los años setenta, al no impartirse las prácticas de Anatomía por no existencia de este material, no se convalidaban sus estudios con muchas de las otras facultades italianas.

Hay un hecho incuestionable y es que la convergencia europea en los estudios de Medicina está ya redactada y aceptada en sus fundamentos; pero no hemos pensado en los actuales Diplomaturas y su incorporación al Proyecto de Coordinación de estudios universitarios programados por nuestro Ministerio. ¿Qué papel van a tener las Comunidades Autónomas, tal y como aparece en el escrito antes referente?

SIERRA DE ATAPUERCA: PENSAR EN LA EVOLUCIÓN

SIERRA OF THE ATAPUERCA, THINKING ABOUT THE EVOLUTION

Por el Prof. Dr. D. EUDALD CARBONELL

Resumen

El *Homo sapiens* camina de forma incierta hacia el futuro. Los documentos fosilizados que aparecen en la litosfera pueden ayudarnos a conocer la evolución social y cultural de todas las especies que nos han precedido, incluso de la nuestra.

Atapuerca, con más de 1,2 MA de historia fosilizada durante el Pleistoceno y el Holoceno, nos lanza un mensaje científico a través del estudio de todos sus yacimientos. En la Trinchera del Ferrocarril, la Cueva de la Gran Dolina, la Sima del Elefante y Galería, miles de fósiles de animales así como decenas de fósiles humanos nos hablan del canibalismo cultural que practicó el *Homo antecessor* hace 900.000 años, y de la caza y la recolección que desarrolló el *Homo heidelbergensis* hace 400.000 años. Finalmente, en la Sima de los Huesos, con una cronología similar a la del *H. heidelbergensis* de la Trinchera, hallamos las primeras acumulaciones intencionales de cadáveres de homínidos.

Estas aportaciones son significativas para el conocimiento de la evolución biológica y cultural humana y nos permiten ahondar en él de forma empírica. Esperamos que comprendiendo el mensaje podmos mejorar nuestra especie a través de la socialización del conocimiento científico.

Abstract

Homo sapiens walks to the future in a uncertain way. The fosil evidences from the lithosphere can help us to get into know the social and cultural evolution of all the species that have precede us and even our own.

Atapuerca, with more than 1.2 MA old of fossilized history from the Pleistocene to the Holocene is throwing a scientific message through the study of all its archaeological sites. There are thousands of animal and

human fossils in Trinchera del Ferrocarril, Cueva de Gran Dolina, Sima del Elefante and Galeria that yield information on the cultural cannibalism practices by *Homo antecessor* 900.000 years ago, and the hunting and gathering that *Homo heidelbergensis* developed 400.000 years ago. Finally in the Sima de los Huesos, with a similar chronology than at the *H. heidelbergensis* sites from the Trinchera del Ferrocarril, we find the first intentional accumulation of hominid bodies.

These contributions are significant to the knowledge of the biological and cultural human evolution and permits to deepen it empirically. We hope that understanding the message we will be able to improve our species through the socialization of the scientific knowledge.

1. INTRODUCCIÓN

Conocer la evolución que los organismos del planeta han tenido nos permite desarrollar aproximaciones biológicas, sociales, técnicas y culturales acerca de nuestra especie. De esta forma, para mí, el objeto de muchos años de trabajo se ha ido convirtiendo en un objetivo estratégico: transformar el conocimiento en pensamiento. Los retos del *Horno sapiens* en la Tierra son muchos y variados; debemos aplicar una solución a los problemas que nosotros mis-mos hemos contribuido a generar a causa de la ausencia de una conciencia crítica y lo debemos hacer desde la perspectiva de lo que ahora sabemos acerca de las especies que nos precedieron y del contexto donde éstas vivieron.

Obviamente, el punto de partida está exponer lo necesario que es plantear lo que deseamos para el futuro de nuestra especie, si no lo hacemos así, difícilmente el conocimiento se podrá transformar en pensamiento y generar, a su vez, nuevas estrategias aplicables a la mejora de la adaptación de la especie. Cambio climático, agotamiento de recursos, desigualdades, falta de energía para un crecimiento de más de 6.000 millones de personas, todo ello nos obliga hallar nuevas formas de conocimiento y de acción de especie para sortear o regenerar nuestro comportamiento.

Gracias a los trabajos que hemos llevado a cabo en Atapuerca durante los últimos 30 años —entre otras investigaciones— he podido acceder empíricamente a conocimientos que me han permitido entender estructuras y sistemas que, aunque propias de animales pretéritos, me han servido para aproximarme con cierta nitidez a lo que ahora le está ocurriendo a nuestra especie.

De una forma crítica de entender el mundo, y del conocimiento

sofisticado que ahora nos permite la tecnología, se realiza una fusión que intenta extraer información para la formación de un pensamiento adecuado al siglo XXI una vez, según mi opinión, el pensamiento y el conocimiento que estructuraban las ideas a través de las cuales pudimos acceder a más conocimiento ahora mismo parecen bastante amortizadas.

Los materiales de los yacimientos de Atapuerca, así como las discusiones científicas que llevamos a cabo en el equipo, que dirijo conjuntamente con los profesores José María Bermúdez de Castro y Juan Luis Arsuaga desde 1991, son la base de lo que expondré a continuación fundamentalmente de forma informativa y reflexiva.

No quiero aburrirles con muchos datos que podrán encontrar ya publicados en multitud de revistas porque pienso que probablemente es más interesante relatar críticamente nuestras aportaciones, su trascendencia y la ayuda que nos pueden prestar para pensar desde el método científico.

2. PLANTEANDO CUESTIONES BÁSICAS

La teoría de la evolución es un instrumento de gran potencia para comprender como se ha producido la biodiversidad en la Tierra, la forma en que se han generado y extinguido las especies. Asimismo, es útil para saber cómo el azar ha hecho emerger, a través de la inteligencia operativa, un primate consciente, capaz de pensar, y por tanto analizar, todo lo ocurrido antes de su existencia, y de plantearse lo que puede pasar en el futuro.

Es precisamente en el marco del pensamiento evolutivo que queremos analizar las aportaciones de los yacimientos de la Sierra de Atapuerca y extraer conclusiones acerca de nuestra especie, seguramente la última de nuestro género. Aunque en este breve articulo solamente me ocuparé de los citados yacimientos, deberíamos comprender también la forma en que se ocuparon los continentes y cual ha sido su continuidad biológica y cultural (Carbonell *et al.*, 2005).

Para que Atapuerca sea hoy en día un proyecto reconocido internacionalmente, se han dado una serie de circunstancias que quiero explicitar para se conozca bien como se ha organizado el proyecto así como las circunstancias que lo han hecho posible.

En primer lugar, el depósito del Pleistoceno de la Sierra de Atapuerca contiene materiales con una antiguedad que va desde 1,5

millones de años hasta la actualidad; se trata de un registro excepcionalmente bien conservado puesto que el interior del karst nunca ha sido vaciado ni por los cambios de clima ni por dinámicas hidráulicas.

En segundo lugar, debemos tener presente que en España, a partir de la década de 1980, se dieron unas condiciones políticas, económicas, sociales y culturales sin las cuales no habría sido posible desarrollar el proyecto.

En tercer lugar y último lugar, deseo dejar constancia de la confianza que el profesor Emiliano Aguirre puso en el núcleo de jóvenes, entre los que yo me contaba, para que articularan un equipo interdisciplinario que ha terminado por constituirse en el núcleo del equipo actual. Ahora, en 2007, dicho equipo de excavación es el más amplio y completo del mundo en la investigación y análisis del Pleistoceno.

El trabajo de campo, que cerca de doscientas personas llevan a cabo en las campañas de excavación estivales de Atapuerca, es un botón de muestra de la organización y de funcionamiento profesional. El equipo formado por biólogos, geólogos, arqueólogos y botánicos, entre otras disciplinas menos representadas, trabaja en la excavación de los yacimientos y en el posterior estudio científico de los registros.

El programa, coordinado desde el CNIE (Surgos), la Universidad Complutense y el Instituto Carlos 111, junto al IPHES-URV, se fundamenta en la reconstrucción paleoecológica y la ecología humana de una antigüedad superior a 1,5 millones de años. El programa se alimenta de una serie de proyectos de investigación acerca de procesos biológicos y culturales de las distintas especies que habitaron la Meseta Castellana en el Pleistoceno y el Holoceno, trabajando sobre su anatomía, taxonomía, tecnología, demografía, ecología, climatología, recursos, etc. Los proyectos, a su vez, se nutren del registro que exhumamos cada una de las excavaciones que se están desarrollando en distintas cavidades de la Sierra así como en ocupaciones humanas que tuvieron lugar al aire libre.

3. EL TRABAJO EN LOS YACIMIENTOS Y SUS DATOS EMPÍRICOS

Actualmente, el equipo de la Sierra de Atapuerca está excavando en tres grandes complejos que están situados en cueva (Trinchera

del Ferrocarril, Cueva Mayor-Cueva del Silo y El Mirador), además de hacerlo en tres yacimientos que se hallan en superficie (Valle de las Orquídeas, Hundidero y Hotel California).

La Trinchera del Ferrocarril

En la Trinchera del Ferrocarril se están efectuando la excavación de tres yacimientos distintos:

1) Gran Dolina es un yacimiento en cueva que contiene una secuencia estratigráfica de aproximadamente 18 metros compuesta de once paquetes estratigráficos. Seis de ellos contienen registro paleontológico, en el nivel TD6 es donde están los restos de homínidos y en los cinco restantes, TD4, TD5, TD7, TD8 Y TD10, los registros arqueo-paleontológicos. El nivel superior está datado en aproximadamente 25.000 años de antigüedad y el inferior en cerca del millón de años. El nivel TD6, donde se han hallado los restos de *Homo antecessor,* tiene una cronología que le sitúa entre 870.000 y 900.000 años.

Por lo que refiere a la industria lítica de Gran Dolina, destaca en la secuencia, sobre todo en los niveles TD4, TD5 y TD6, el denominado Modo 1 (o Olduwaiense) sin bifaces ni hendedores, con industrias de lascas y con algunos instrumentos retocados tallado todo ello preferentemente sobre sílex y cuarcita. El nivel TD10, en cambio, se caracteriza por poseer industrias del Modo 3 (o Musteriense) que fueron también mayoritariamente talladas sílex y cuarcitas.

2) El yacimiento Galería-Covacha de los Zarpazos posee una secuencia estratigráfica de seis paquetes, dos de ellos —TGII y TGIII— con material fosilífero compuesto por industria lítica y fauna. En la parte de los paquetes estratigráficos de la Covacha de los Zarpazos que se corresponden con el nivel III se localizaron restos craneales de *Horno heildebergensis*. Las industrias líticas, talladas sobre las mismas rocas que las de los demás niveles de los yacimientos del Trinchera del Ferrocarril, pertenecen al Modo 2 (o Achelense) con bifaces, picos y hendedores (Carbonell, *et al., 1999)*.

La cronología de los niveles en los que existe presencia humana oscila entre los 250.000 y los 450.000 años de antigüedad y sus dataciones han sido obtenidas por las series del uranio, ESR y termoluminiscencia.

3) El yacimiento de la cueva denominada Sima del Elefante se compone de 19 paquetes estratigráficos con cerca de 25 metros de potencia. Hasta ahora, únicamente se ha alcanzado el nivel TE9, que posee una antigüedad superior a 1,2 millones de años.

Los niveles de la parte superior del yacimiento pertenecen al Pleistoceno Superior, mientras que a partir del nivel TE13 se localizan los niveles del Pleistoceno inferior. Todos ellos tienen registro fósil, destacando por su interés los niveles inferiores en los que hay industrias líticas talladas en sílex que son, hasta ahora, las más antiguas que hemos reconocido en Atapuerca. Las industrias de la parte superior son del Modo 3 (o Musteriense) y las de los niveles inferiores pertenecen al Modo 1, del que ya hablamos al referimos a los niveles de Gran Dolina.

Además de los tres yacimientos mencionados, aún en la Trinchera del Ferrocarril y enfrente de la cueva de Gran Dolina, hay el yacimiento bautizado como El Penal, que ha suministrado industria y fauna del Pleistoceno Inferior.

Cueva Mayor-Cueva del Silo

En el complejo Cueva Mayor-Cueva del Silo, nuestro equipo está trabajando en tres yacimientos:

1) La Sima de los Huesos, que actualmente se halla a unos 500 metros de la entrada de Cueva Mayor. Se trata de un pozo de cerca de 14 metros de profundidad seguido de una rampa de aproximadamente 15 metros de largo que termina en una galería ciega. En dicho contexto se han localizado miles de restos esqueléticos de 29 individuos de la especie *Horno Heildebergensis* (Arsuaga *et al.,* 1993). Lo más interesante del hallazgo es que los restos se encuentran asociados a una herramienta tallada sobre cuarcita veteada, un magnífico bifaz perteneciente, por tanto, al Modo 2 (Arsuaga *et al.,* 1997).

2) La Sala de los Cíclopes está en la pendiente por la que se accede a la Sima, antes de llegar a ella. Las excavaciones que allí hemos realizado han dado como resultado restos esqueléticos de *Ursus deningeri,* los mismos que hay en el fondo de la Sima.

3) El Portalón de Cueva Mayor es un yacimiento que fue sistemáticamente excavado durante la década de 1970 y que el equipo recuperó en la primera década del siglo XXI. Contiene una secuencia estratigráfica que hasta el momento alcanza de los finales del

Pleistoceno Superior, aproximadamente 40.000 años, hasta la actualidad. En el Portalón está representados los períodos del Paleolítico Superior, Epipaleolítico, Neolítico, Bronce, Hierro, la época romana y la medieval.

El Mirador

Sólo hay hasta hoy un yacimiento en este complejo: la cueva del Mirador. En él se ha realizado un sondeo de seis metros cuadrados y cerca de diez metros de profundidad; en los niveles superiores se han recuperado registros del Bronce y del Neolítico; en la base del sondeo, materiales del Epipaleolítico.

Los yacimientos al aire libre

Los yacimientos al aire libre que actualmente está excavando e investigando el equipo son los tres que cito a continuación:

1) Valle de las Orquídeas; se encuentra en Valcuence, un valle que comunica el Norte con el Sur de la Sierra, al Oeste de la Trinchera. Ha suministrado materiales del Paleolítico Medio final-Paleolítico Superior de cerca 30.000 años de antigüedad, según indica su datación por termoluminiscencia. Se trata de piezas de sílex que en su mayoría fueron talladas en núcleos centrípetos, siendo retocadas algunas de las piezas.

2) El Hundidero está en el llano de escampa Colina. Allí realizamos un sondeo de unos dos metros de profundidad y localizamos industria lítica del Paleolítico Medio (80.000 años de antigüedad) con piezas talladas sobre cuarcita y sílex.

3) Hotel California está al final de Valondo; en él hicimos un sondeo de calibración y hallamos materiales pertenecientes al Modo 2 tallados sobre sílex y cuarcita.

4. APORTACIONES SIGNIFICATIVAS

Las aportaciones empíricas procedentes de los descubrimientos de la Sierra de Atapuerca son múltiples; por ello nos centraremos únicamente en describir de manera breve las más significativas.

En los yacimientos de Atapuerca hemos podido documentar de forma continuada la evolución de los homínidos casi desde los inicios del Pleistoceno Inferior hasta la época actual. Además, la importancia de los registros exhumados nos ha permitido conocer el contexto geológico y climático donde éstos tuvieron lugar.

Los trabajos de excavación de más de treinta años han aportado una valiosa información que, en síntesis, hace posible un avance estratégico en tres grandes áreas de conocimiento de la evolución humana. Los descubrimientos a los que nos referimos son, en primer lugar, el de una nueva especie de homínido, el *Horno antecessor;* el de las pruebas más antiguas, de la práctica del canibalismo en una especie de nuestro género y, finalmente, la posiblemente más antigua localización de acumulación antrópica de cadáveres conocida en la evolución de la humanidad además de la primera necrópolis no perteneciente a nuestra especie, el *Homo sapiens*.

4.1. El descubrimiento de una nueva especie

Localizamos al *Homo antecessor* en la campaña de verano de 1976, en el nivel TD6 de Gran Dolina (Trinchera del Ferrocarril); el descubrimiento constituye un hito en la investigación de la evolución humana en el continente europeo. Explicar la historia sobre cómo se llevó a cabo el hallazgo puede ser una forma de entender el desarrollo de la investigación arqueo-paleontológica en España en las dos décadas finales del siglo XX.

En 1994, entre las páginas 311 y 313 del número 369 de la prestigiosa revista *Nature,* apareció un artículo sobre los descubrimientos del yacimiento británico de Boxgrove. Lo más llamativo para mí fue la portada, un sugerente título en forma de interrogante: *The first Europeans?* El artículo trataba de los restos humanos craneales y postcraneales de homínido que se habían hallado asociados a una industria lítica de bifaces y otros elementos del Modo 2 o Achelense. Según las dataciones y el estudio de la microfauna, eran los restos humanos más antiguos que hasta el momento se había descubierto en el continente europeo (Roberts *et al.*, 1999).

El mismo número de la revista publicaba un protocolo en el cual, entre otras cosas, se afirmaba que en ningún yacimiento europeo existían pruebas científicas que asociaran con seguridad al micromamífero llamado *Mymomis savini* con la presencia humana. A través de

aquel planteamiento era evidente que los restos humanos de Boxgrowe podían ser los más antiguos hasta entonces. El micromamífero que asociaba a los restos británicos era la conocida *Arvícola kantiana*.

Obviamente, el protocolo de *Nature* podía servir para que el equipo de Atapuerca iniciara un proyecto rival para enfrentarlo con el descubrimiento de Boxgrove. Para ello, nuestro equipo sólo debía encontrar herramientas asociadas a *Mymomis savini* en los niveles inferiores de la Gran Dolina.

Entusiasmado con la idea, la expuse a los demás codirectores Juan Luis Arsuaga y José María Bermúdez de Castro. Enviaríamos a Atapuerca una avanzadilla constituida por un potente equipo de arqueólogos para que aceleraran el trabajo de un sondeo de seis metros cuadrados que habíamos empezado años atrás. La idea era que al empezar la campaña de campo anual pudiéramos trabajar sobre el nivel 6, lugar donde presumiblemente encontraríamos la asociación entre el micromamífero que nos ocupa y herramientas líticas en excavación.

Así se hizo. Un grupo de colaboradores, ahora doctores de la Universitat Rovira i Virgili y del Museo Nacional de Ciencias Naturales, trabajaron sistemáticamente para poder despejar los niveles superiores a TD6. En el mes de julio de 1994 excavamos el nivel 6 e identificamos los restos de *Mynomis savini* asociados a industria lítica del Modo 1. Habíamos, pues, demostrado la sincronicidad y Boxgrowe ya no era el yacimiento que se podía atribuir los homínidos europeos más antiguos. Sin embargo, lo más sorprendente fue que, además de demostrar la asociación homínido-industria, con el protocolo de *Nature* en la mano, habíamos descubierto los restos craneales y postcraneales de homínido más antiguos hasta entonces hallados en Europa.

Pero aún más sorprendente fue que los restos homínidos exhumados presentaban rasgos morfológicos desconocidos para las poblaciones europeas. En primer lugar, poseían depresiones suborbitales marcadas tal como ocurre con nuestra especie, su dentición era arcaica, con cíngulos y con granulación en el aparato dental entre otras características diferenciadoras. Eran caracteres modernos y arcaicos que permitieron presentar los restos como pertenecientes a una nueva especie que denominamos *Horno antecessor* (Bermúdez *et al.*, 1995).

Asimismo, planteamos la hipótesis de que dicha especie era la antecesora común del Neandertal europeo y del *Horno sapiens*

africano. Hipótesis que ha evolucionado y que aún debe ser contrastada.

a. *Las pruebas más antiguas de canibalismo humano*

Al descubrir los restos esqueléticos de *Horno antecessor*, uno de los hechos que más nos sorprendieron fue reconocer que, en un 60 %, presentaban impactos o marcas de procedencia antrópica; los habían golpeado con piedras y, según parecía, presentaban asimismo marcas de cortes causados por cuchillos de sílex y cuarcita (Fernádez Jalvo *et al.*, 1997). Identificamos impactos y marcas en el esqueleto craneal y en el postcraneal: los estigmas indicaban la existencia de descuartizamiento, troceo anatómico, extracción de carne, raspado de periostio, rotura de hueso para obtener tuétano e incluso hallamos el impacto que los dientes de homínidos habían producido en aquellas falanges.

Parece obvio que se trata de prácticas de canibalismo, dado que solamente los primates humanos usan sistemáticamente instrumentos para dichas operaciones. En una primera investigación, lo atribuimos a un canibalismo gastronómico pero, de confirmarse los descubrimientos más recientes, podríamos plantear la hipótesis de canibalismo cultural.

Mediante la excavación del perfil del yacimiento TD6, hemos localizado restos de homínido en toda la extensión de dicho nivel. Además, ha sido posible identificar restos esqueléticos en diferentes alturas del estrato Aurora, cosa que podría indicarnos que se trata sin duda de diferentes eventos sucedidos a lo largo del tiempo. De ser así, el canibalismo no habría sido un hecho esporádico sino sistemático y de competencia dada la importante carga demográfica de humanos que en aquellos momentos soportaba la Sierra de Atapuerca, un lugar privilegiado y de paso.

b. *¿Las primeras pruebas de ritual funerario?*

En el fondo de la Sima de los Huesos se han localizado restos de al menos veintinueve especímenes humanos pertenecientes a *Horno heildebergensis*. Dicha acumulación presumiblemente intencional de cadáveres, que ocurrió hace unos 450.000 años, permite que

por primera vez en la historia podamos estudiar una comunidad biológica de esta especie (Arsuaga *et al.,* 1997).

La representación anatómica de los individuos es completa porque tenemos el esqueleto craneal y postcraneal y poseemos además todo tipo de elementos esqueléticos, hecho que nos indica que llegaron completos al fondo de la Sima. Nuestra hipótesis es que sus congéneres les arrojaron al fondo con la intención de preservarlos allí, aunque otras hipótesis podrían indicar que los cadáveres fueron depositados en una sala y que cayeron posteriormente al fondo a causa de fenómenos hidráulicos y mecánicos (Carbonell *et al.,* 2003).

De todas formas, lo que sí se puede afirmar de acuerdo con las investigaciones tafonómicas actuales es que la acumulación es de tipo antrópico, puesto que hasta el momento no hemos encontrado ningún elemento que desmienta la aproximación que hemos deducido a través de un estudio interdisciplinar (Arsuaga *et al.,* 1997).

Una de les cuestiones que se plantean, y que deben ser explicadas con profundidad, surge del estudio de las edades de los individuos. El estudio de sus maxilares, mandíbulas y dientes permiten en primer lugar individualizarlos y, después, realizar una aproximación sobre las edades y el sexo de los fósiles.

El estudio de sus edades nos permite confirmar que más del 60 % de los homínidos acumulados no habían llegado a los 20 años en el momento de su muerte. La ausencia de niños y de mayores de 40 años es otro de los factores que hacen pensar que la acumulación de la Sima de los Huesos tiene un sesgo mientras que aún desconocemos por qué no existe en ella una representación normal de una población humana de cazadores recolectores (Bermúdez & Nicolas, 1997).

Resulta aún más sorprendente el que se haya hallado asociada a esta serie de restos esqueléticos una hacha de piedra labrada sobre una cuarcita veteada de color rojo y marrón, poco frecuente hasta ahora en los yacimientos pleistocenos de la Sierra de Atapuerca (Carbonell, *et al.,* 2003). La asociación de los restos de *Horno heildebergensis* a industria lítica del Modo 2 nos obliga a pensar que podría tratarse de una asociación intencional y que, en su conjunto, podría ser producto de un ritual mortuorio o funerario en el cual un grupo habría sido depositado en la Sima acompañado de objetos votivos de los que presumiblemente sólo se habría conservado el hacha de piedra (Carbonell *et al.,* 2006).

Los hábitos citados ya emergerían como costumbre en algunas poblaciones de Neandertal y es posible que tuvieran su origen en la Sima de los Huesos que es, en nuestra opinión, la primera acumulación de cadáveres intencional de la historia humana.

En conjunto, estos hechos nos indican que aquellos homínidos poseían ya un desarrollo de la conciencia considerable que se manifiesta en el hecho de asociar la muerte a un estado diferencial; intentar comprender el fenómeno desarrollaría una forma diferente de comportamiento psicológico y social, indicativo de la emergencia de la capacidad de abstracción en los primates humanos. Además de ello, los estudios realizados sobre el oído medio nos permiten llegar a la conclusión que la capacidad auditiva de estos homínidos a nivel de frecuencias era más próxima a la de nuestra especie que a la de otros primates (Martínez *et al.,* 2005).

Seguramente, el control del fuego al finales del Pleistoceno Inferior (Goren-Inbar *et al.,* 2004) y, más tarde, su socialización tuvieron un papel importante en la reorganización de las relaciones de aquellas poblaciones.

5. CONCLUSIÓN

Atapuerca nos ha aportado un gran caudal de información para el conocimiento biológico y cultural de nuestra especie. Los dos aspectos, en mi opinión, son fundamentales porque están en la base del concepto de coevolución que defiendo como la perspectiva que más se ajusta a la explicación del pasado, del presente y del devenir de nuestro género.

Es muy difícil encontrar explicaciones a los procesos de evolución y adaptación de nuestro género sin que haya una documentación empírica explicita y de valor empírico incuestionable. Solamente de esta forma se pueden abordar grandes cuestiones relacionadas con la especiación, con la extinción, con los comportamientos etológicos y con la manera en que la selección natural actúa sobre los organismos biológicos marcando su camino.

Los descubrimientos e investigaciones que se han publicado en centenares de artículos científicos aportan un material substancial para ensayar desde el *Horno sapiens* una comprensión única de la especies de nuestro género que vive en el planeta. Deben hacemos reflexionar sobre la cultura, la fisiología y el entorno en que vivie-

ron los antiguos pobladores, pero todo esto será vano sino tenemos un proyecto consciente de especie.

El desarrollo de una conciencia de especie, que nos incorpore de forma lógica a la comprensión de quiénes somos y qué queremos no será posible sin la socialización de la ciencia. Entre todos debemos contribuir a pensar a través del conocimiento; personalmente estoy convencido que Atapuerca y su equipo de investigación podemos ayudar a esta misión que nos debe servir para que nos humanicemos más rápidamente.

BIBLIOGRAFÍA

ARSUAGA, J.L.; BERMÚDEZ DE CASTRO, J.M.; CARBONELL, E. (Eds.) (1997): «The Sima de los Huesos Hominid Site» (special issue). *Journal of Human Evolution* **33**.

ARSUAGA, J.L.; MARTÍNEZ, I.; GRACIA, A.; CARRETERO, J.M.; CARBONELL, E. (1993): «Three new human skulls from the Sima de los Huesos Middle Pleistocene site in Sierra de Atapuerca, Spain». *Nature* **362**: 534-537.

BERMÚDEZ DE CASTRO, J.M.; NICOLAS, M.E. (1997): «Paleodemography of the Atapuerca-SH Middle Pleistocene hominid simple». *Journal* of *Human Evolution,* **33**: 333-335.

BERMÚDEZ DE CASTRO, J.M.; CARBONELL, E.; ARSUAGA, J.L (Eds.) (1997): «Gran Dolina Site: TD6 Aurora Stratum (Burgos, Spain)» (special issue). *Journal of Human Evolution* **37**.

BERMÚDEZ DE CASTRO, J.M.; ARSUAGA, J.L.; CARBONELL, E.; ROSAS, A.; MARTÍNEZ, I.; MOSQUERA, M. (1997): «A hominid from the lower Pleistocene of Atapuerca, Spain: Possible antecessor to Neanderthals and modern humans». *Science* **276**: 1392-1395.

CARBONELL, E.; ROSAS, A.; DÍEZ, C. (Eds) (1999): *Atapuerca: Ocupaciones humans* y *pa/eoecologia del yacimiento de Galería.* Zamora: Junta de Castilla y León (Consejeria de Educación y Cultura). *Arqueología de Castilla y León,* vol. 7.

CARBONELL, E.; MOSQUERA, M. (2006): «The Emergence of a Symbolic Behaviour: the Sepulchral Pit of Sima de los Huesos, Sierra de Atapuerca, Burgos, Spain». C.R. *Paleovol,* **5**, 155-160.

CARBONELL, E. (coord.), 2006: *Homínidos: las primeras ocupaciones de los continentes*. Ariel.

CARBONELL, E.; MOSQUERA, M.; OLLÉ, A.; RODRÍGUEZ, X.P.; SALA, R.; VERGÉS, J.M.; ARSUAGA, J.L.; BERMÚDEZ, J.M. (2003): «Les premiers comportements funéraires auraient-ils pris place a Atapuerca il y a 350.000 ans?» *L'Anthropologie* **107** : 1-14.

FERNÁNDEZ JALVO, Y.; DÍEZ, C.; CÁCERES, I.; ROSELL, J. (1997): «Human canibalism in the Early Pleistocene of Europe (Gran Dolina, Sierra de Atapuerca, Burgos, Spain)». *Journal of Human Evolution,* **3**7: 591-621.

GOREN-INBAR, N.; ALPERSON, N.; KISLEV, M.E.; SIMCHONI, O.; RELAMED, Y.;

BEN-NUN, A.; WERKER, E. (2004): «Evidence of Hominin Control of Fire at Gesher Benot Ya'aqov, Israel». *Science* **304**: 725-727.
MARTÍNEZ, I.; ROSA, M.; ARSUAGA, J.L.; JARABO, P.; QUAM, R.; LORENZO, C.; GRACIA, A.; CARRETERO, J.M.; BERMÚDEZ DE CASTRO, J.M.; CARBONELL, E. (2006): «Auditory capacities in Middle Pleistocene humans from the Sierra the Atapuerca in Spain». *PNAS* **101:** 9976-9981.
ROBERTS, M.B.; STRINGER, C.B.; PARFITT, S.A. (1999): «A hominid tibia from Middle Pleistocene sediments at Boxgrowe, UK». *Nature* **369**: 311-313.

INTERVENCIÓN

Prof. Nogales Espert

Quiero felicitar al Prof. Carbonell porque ha sido una conferencia espectacular y estamos todos encantados. Usted ha estado hablando todo el tiempo del desarrollo de la inteligencia. Ese desarrollo de la inteligencia que nos ha permitido alcanzar nuestra situación es lo que va a causar nuestra destrucción. ¿Es así?

PALABRAS FINALES DEL VICEPRESIDENTE

Creo que ha sido una sesión realmente interesante con dos temas que aparentemente no tienen nada que ver, que son totalmente diferentes uno y otro, pero creo que de alguna forma el Prof. Eudald Carbonell nos ha transportado a que el mismo debate que nos ha planteado el Prof. Nogales se podría haber producido hace un millón de años.

Creo que hay dos factores comunes que se desprenden y que de alguna forma han sido puesto encima de la mesa; por un lado, la utilización de herramientas como un grado de socialización y el grado de competencia que hay que desarrollar para utilizarla de una forma correcta. Son los dos puntos de unión que entendemos que hay en la sesión de esta tarde.

Prácticamente son iguales, pero lo que debatimos son problemas diferentes. Creo que la aportación que ha hecho el Prof. Nogales es muy importante y he propuesto que se lleve este tema a la Junta Directiva para que la Academia haga una reunión con algunos invitados externos para profundizar en este debate y que realmente supone el nuevo espacio europeo en la educación. Supone un cambio más cercano a la revolución universitaria de lo que creemos; van

a rodar intelectualmente muchas cabezas cuando nos acerquemos a la puesta en práctica de todo este sistema. Todo lo que es el cambio cuesta trabajo asumirlo y lo que hoy hace falta son personas que sean capaces primero de reconocer que existe el cambio, asumir el cambio y liderar el cambio.

Creo que se van a establecer nuevas vocaciones tanto en el profesorado como en el a1umnado y el papel del profesorado va a ser un papel totalmente diferente al que actualmente entendemos. Esta relación unipersona1 existirá, pero existirá aprovechando los espacios virtual es y todas las grietas que hoy día una sociedad de desarrollo tecnológico nos permite mediante el desarrollo de nuevos conceptos, conductas y habilidades. Creo que se trata de una aportación importante y no sabremos la trascendencia el año que viene ni dentro de dos años, sino que habrá que esperar a que todos, tanto profesores, estudiantes como la propia sociedad, asuman estos cambios y esta socialización de la que nos hablaba el Prof. Carbonell tan necesaria para poder ser humano.

Recuerdo cuando el Prof. Carbonell nos recibió tan amablemente en Atapuerca y cómo nos respondía a las preguntas que le hacíamos en relación con la inteligencia, si eran seres inteligentes o si eran muy primates. Nos comentó cómo el peso del contenido del cráneo había ido evolucionando, que se pensaba ya que tenía un peso superior a los 600 gramos y cómo, al hablar de la disposición de los cadáveres, existía el pensamiento abstracto en los sujetos de esa época. Realmente había una evolución muy importante y no sé si en ese momento guardaban o no las herramientas o guardar herramientas es un proceso posterior que forma parte de la socialización a la que nos ha hecho referencia.

La aportación del Prof. Carbonell, junto a los Sres. Arsuaga y Bermúdez de Castro, que son los tres directores del programa de Atapuerca, es verdaderamente espectacular y ha supuesto un cambio en muchos conceptos que actualmente no engranaban o no encajaban bien en todos estos movimientos para ver cual ha sido el origen y la evolución del ser humano. Si somos humanos o no somos humanos no lo sabemos. Da la impresión, por lo que dice o que lo deja entrever, que todavía no somos humanos, y la pregunta que flota en el aire es ¿llegaremos algún día a ser humanos?, el día que lleguemos a ser humanos ¿qué puede pasar? Se habla mucho de la deshumanización que nos lleva a la técnica; pienso que eso no es así. La técnica no nos deshumaniza, todo lo contrario, el desarrollo de la técnica nos hace hu-

manos. Vivimos movimientos muy diferentes los que ocurren ahora, como el móvil, Internet, la televisión o cualquier tecnología moderna, se desarrollan en muy poco tiempo, que no da tiempo a asumir ese cambio y antiguamente se desarrollaban de una forma tremendamente lenta y los cambios sociales eran mucho más lentos.

Se establece un problema también dentro de la universidad con el cambio sociológico fundamental, el de si tenemos que seguir primando o si tenemos que reducir el principio de la jerarquía, porque la jerarquía está movida por un capitalismo salvaje que nos lleva por un camino que es lo más enemigo que hay de ser competente. Una cosa es la competitividad que se establece por ese camino y otra cosa es la competencia.

Esta Academia, tanto en lo que ha dicho el Prof. Nogales como lo que ha dicho el Prof. Carbonell, nos lleva más a pensar que nuestra obligación, nuestra razón de existir, nos lleva más por el camino de la competencia que por el de la competitividad, que seguramente pueda ser nociva para el ser humano. Quiero agradecer en nombre de la Academia a los dos conferenciantes de hoy y a todos los Académicos que han intervenido.

Se levanta la sesión.

II SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 30 DE ENERO DE 2007

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

LEONARDO TORRES QUEVEDO: EL MÁS PRODIGIOSO INVENTOR DE SU TIEMPO

LEONARDO TORRES QUEVEDO: THE MOST PRODIGIOUS INVENTOR OF HIS TIME

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

Académico de Número

Resumen

Se describe la participación de Leonardo Torres Quevedo en «la conquista del Aire», tarea emprendida por la humanidad en las primeras décadas del siglo XX, destacando sus aportaciones originales en *dirigibles* —los «Torres Quevedo», los «Astra-Torres» y los «Coastal»— y *transbordadores* —Monte Ulía (San Sebastián) y Spanish Aerocar (Niágara, Canáda).

Abstract

Leonardo Torres Quevedo's contribution to «the conquest of the air», to which humanity devoted so much effort in the early twentieth century is describe and his original inventions on *dirigibles* –the «Torres Quevedo», the «Astra-Torres» and the «Coastal»- and *cable cars* – Monte Ulía (San Sebastián) y Spanish Aerocar (Niágara, Canáda) are emphasised.

INTRODUCCIÓN

El año 2007 se ha declarado «año de la Ciencia». Por nuestra parte, completando el lema formalmente oficial, hemos considerado oportuno introducir en el panorama cultural científico español el siguiente: **«Año de la Ciencia * 2007 * Año Torres Quevedo»**. Dos acontecimientos de importancia técnica tuvieron lugar en el año 1907 relacionados con la enorme capacidad inventiva de Leonardo Torres Quevedo (Santa Cruz de Iguña, Molledo, Cantabria, 1852; Madrid, 1936):

a) La botadura del **dirigible «Torres Quevedo»** en el Parque Aerostático Militar de Guadalajara; y

b) La inauguración del **Transbordador del Monte Ulía en San Sebastián**.

Estos dos hechos relevantes se sitúan en el proceso de la «**Conquista del Aire**», feliz logro de la humanidad, que caracterizó las primeras décadas del siglo XX. A los inventos del ingeniero español relacionados con dirigibles y transbordadores, aunque sea en forma muy sintética, se dedica esta comunicación.

Late, cronológicamente, 1907-2007, la idea de *conmemoración* centenarial, que entendemos al modo de Ortega: «Conmemorar es recordar con vistas al futuro».

De manera concreta en esta comunicación se pretenden dos objetivos.

Primero, servir de marco para la entrega de las publicaciones realizadas sobre Torres Quevedo, cumpliendo así, aunque sea tardíamente, el precepto tradicional de ofrecer a la biblioteca de la Academia las obras de sus miembros. La extensa bibliografía acumulada de carácter *personal* —como autor, director, coordinador y editor— se reproduce al final. Puede apreciarse por su extensión que D. Leonardo ha sido objeto de una especial dedicación.

Segundo, aproximar a la Academia la figura singular de Torres Quevedo, máximo ejemplo de la ingeniería española de todos los tiempos, y en general poco conocido, y por esta mediación contribuir a la difusión de su obra y de su papel en la historia de la ingeniería.

Pero otros inventos fueron tan relevantes o más que los correspondientes a estos capítulos de la Conquista del Aire y, sobre todo, de suma actualidad. Pueden recordarse con estos títulos: 1) máquinas de calcular analógicas; 2) la obra escrita, capital en la historia

universal de la ciencia y de la técnica, de índole teórica *Ensayos sobre Automática*; 3) la asociada a ésta de demostración práctica *El aritmómetro electromecánico*, cuya concepción y realización debe considerarse como el primer ordenador del mundo en el sentido actual; y 4) el *telekino*, primer dispositivo de mando a distancia[1].

El ingeniero español fue considerado «**el más prodigioso inventor de su tiempo**» por Maurice d'Ocagne, presidente de la Société Mathématique de France.

Este artículo, en el contexto de las normas de edición, se presenta como de divulgación, obligado a ofrecer síntesis extremas de numerosos trabajos precedentes. El lector interesado tiene desarrollos suficientes en las fuentes documentales que se ofrecen en la bibliografía final.

PRIMERA PARTE

LOS DIRIGIBLES DE TORRES QUEVEDO

A modo de frontispicio: «La historia universal de la aerostación no puede escribirse sin referencias destacadas y primiciales a la obra en dirigibles de Torres Quevedo»[2].

En 1900, Torres Quevedo ha alcanzado un lugar preminente en la ciencia española debido al notable reconocimiento de su capacidad inventora en la vecina y científicamente desarrollada Francia; de hecho, ha concluido el edificio teórico y las demostraciones prácticas necesarias de sus máquinas analógicas. Elige otro tema: los dirigibles, cuestión que, en aquellos momentos, es de suma actualidad. ¡Qué bien recuerda y describe Arrillaga[3] la coyuntura del problema y la actitud del inventor!:

> «No habíamos acabado de maravillarnos de ver mecánicamente determinadas las raíces reales e imaginarias de cualesquiera funciones algébricas, cuando se vieron solicitadas a la

[1] Perspectivas generales de sus obras e inventos, con numerosos documentos originales del propio Torres Quevedo, pueden verse en González de Posada (1992) y en la *trilogía* de libros de INTEMAC (1996), (2002) y (2006).

[2] Presentación de González de Posada en INTEMAC (2006).

[3] Arrillaga, F. de P. (1916), «Discurso», en *Discursos leídos en la Solemne sesión celebrada bajo la Presidencia de S. M. el Rey el día 12 de marzo de 1916*, págs. 35-54. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Madrid. (pág. 8).

> vez las Academias de Ciencias de París y de Madrid a entender en algo sobre Aeronáutica, que en los comienzos del siglo XX perseguían afanosamente los estudiosos y los técnicos del mundo entero y que con su genial capacidad también hubo de emprender Torres Quevedo penetrando, con paso firme, si así vale decir, en el dominio de los aires».

Puede afirmarse que a la *Aerostación* dedica D. Leonardo sus principales esfuerzos, con relativa continuidad, en las dos primeras décadas del siglo. Es cierto que no con exclusividad, pero sin lugar a dudas sí con perseverancia. En la primera década también presta atenciones especiales al *telekino* —complemento previsto inicialmente para sus dirigibles, con la finalidad de gobernarlos, al menos en pruebas, desde tierra, mediante *mando a distancia* evitando la tripulación y así las posibles pérdidas de vidas humanas[4]— y al transbordador; y, en la segunda, sobre todo, a la Automática, con los *ajedrecistas* y el *aritmómetro*, y al *transbordador del Niágara*; pero estos veinte años de dedicación a la Aerostación, en el contexto de la eficacia inventora en y desde la fama, se inician con la concepción de lo que sería el «Torres Quevedo», se alimentan con los «Astra-Torres» y las diferentes series de Airships Ltd. ('Coastal', 'Coastal Star' y 'North Sea'), y se concluyen con el «Hispania».

Los problemas de la Aerostación en 1900

La *Aeronáutica* tenía en el gozne del cambio de siglo dos campos de estudio e investigación: la *Aerostación*, que cobija los aparatos más ligeros que el aire; y la *Aviación*, que comprende los aparatos más pesados que el aire; una aerostación relativamente avanzada, floreciente y en auge, y una aviación, entonces en sus albores con un desarrollo insignificante (el primer 'vuelo' de los hermanos Wright no tendría lugar hasta 1904).

En 1900, entre los aparatos más ligeros que el aire —los *aeróstatos*, constituidos por una cubierta impermeable cuyo interior, dividido o no en compartimentos, se llena de hidrógeno u otro gas más ligero que el aire, que sostiene la barquilla, motores y apara-

[4] No debe olvidarse que la pasión por el peligro, por la emoción y por alcanzar fama había multiplicado las ascensiones trágicamente concluidas. La 'conquista del aire' ha sido entre las de la ciencia y la técnica la que probablemente ha costado mayor número de víctimas humanas. Esta cuestión estaba presente y operante al comienzo de siglo. Torres Quevedo pretende tenerla en cuenta.

tos complementarios— se habían desarrollado los *globos* y estaban en estudio los *globos dirigibles*; es decir, que aún lo sustantivo era el *globo* (ascensión, flotación) y que se comienza a adjetivar con *dirigible* para acabar más tarde sustantivamente como *dirigible*, es decir «que puede ser dirigido». El tránsito del *globo* a secas al *globo dirigible* tiene lugar cuando se inician los trabajos para dotar de *dirección* a los aeróstatos. Hasta muy avanzado el siglo XIX la atención de científicos e ingenieros se había centrado en la calidad de los globos: sistema de ascenso, mantenimiento, maniobrabilidad, gases utilizados y tiempo de permanencia en vuelo. Tres problemas fundamentales se presentan en este tránsito del globo al dirigible: 1) la *propulsión*, 2) la *dirección*, y 3) la *estabilidad*, en dos vertientes: geométrica (o de forma) y aeronáutica (o de vuelo).

De las primeras patentes (1902) a la botadura del «Torres Quevedo» en Guadalajara (1907)

El inicio 'formal' explícito público de la dedicación de Torres Quevedo a los *dirigibles* —«aerostatos»— se produce en 1902: el *Brevet français*, que es la patente primera, y, en este sentido, principal[5]. Solicitaba privilegio de invención en Francia por «Perfectionnements aux aérostats dirigeables» centrando su preocupación en el problema de la *estabilidad* cuando el resto aún seguía preocupado prioritariamente por el de la *propulsión*. Posteriormente solicita un *Certificat d'Addition*[6] y presenta unas primeras Memorias —«Nota sobre el cálculo de un globo dirigible de quilla y armaduras interiores»— con principios teóricos generales de la Aeronáutica y concepciones prácticas, a las Academias de Ciencias de Madrid (informada por Echegaray[7]) y de París (informada por Appell[8]), en las que

[5] Solicitada el 5 de mayo de 1902 y concedida, con el nº 320.901, el 23 de diciembre de 1902.

[6] El 10 de julio de ese año solicitó un «Certificado de Adición» a la patente principal que se le concedió el 30 de marzo de 1903.

[7] Echegaray, J. (1902), *Navegación aérea*. [Informe de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales acerca de la Memoria sobre la estabilidad de los globos presentada por Don Leonardo Torres]. Establecimiento tipográfico de los Hijos de J. A. García, Madrid.

[8] Appell, P. (1902), «Mémoire 'Sur un avant projet de ballon dirigeable à quille interieur'» [Presentado por Leonardo Torres Quevedo en la sesión del 26 de mayo de 1902], en *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, CXXXV, 141-146.

indica las causas de inestabilidad consecuentes con las posiciones y cantidades de las fuerzas presentes: peso, empuje ascensional, propulsión y resistencia del aire, que pueden originar momentos (pares de fuerzas) con tendencia a inclinar el globo y/o la barquilla, efectos que son tanto mayores cuanto mayor sea la velocidad.

Las ideas originales se refieren todas ellas al dominio de la Mecánica clásica y la considerada como principal —la introducción de una viga funicular con armaduras y tirantes en el interior del globo— un problema especial de concepción de una viga compleja como estructura mixta, rígida-flexible, de acero y cuerdas que se atirantan con el inflado del globo y se destensan con el desinflado, facilitando la recogida y guarda del dirigible. Su aportación ingenieril —gran novedad— consistió en introducir el armazón —la *viga*— en el interior del globo (así la barquilla puede ser pequeña y estar próxima al globo). Para mantener el equilibrio logra la estabilidad de forma y, sobre todo, en vuelo, mediante unos pares de tirantes en forma de triángulo isósceles con vértices en los extremos inferior y superior de la viga. La estructura interior está constituida por un conjunto de barras que hacen que unos triángulos sean rígidos y que otros sean flexibles que adquieren rigidez con la presión interior del gas, permaneciendo unidos por medio de tirantes. En la parte inferior del globo, unida a la viga interior, se proyecta un dispositivo rígido —la quilla— para sostenimiento de la barquilla.

Por Real Orden del Ministerio de Fomento de 4 de enero de 1904 se crea el Centro de Ensayos de Aeronáutica, dependiente de la Dirección General de Obras Públicas, *para* que lo dirija Torres Quevedo. En este año 1904 presenta un nuevo proyecto sobre «Globos atirantados» en el que vislumbra la posibilidad de eliminar todos los elementos rígidos de la estructura interior (viga) y la quilla, de acuerdo con el cual se comienza la construcción en 1905, con la colaboración del Auxiliar técnico del Centro Alfredo Kindelán, del primer dirigible de 640 m^3.

Este prototipo se ensaya en 1907 en el Parque Aerostático Militar de Guadalajara —hoy, popularmente, «Campo de los globos»—, detectándose la necesidad de cambiar las telas primitivas que habían resultado permeables al gas. Unas nuevas envolturas con las que, además, se aumentó el volumen a 950 m^3, permitieron, en 1908, demostrar la eficacia del sistema torresquevediano. A pesar del éxito tuvo que abandonar, con enorme disgusto por su parte, las instalaciones militares de Guadalajara.

En París: los dirigibles «Astra-Torres»

Tomó, una vez más, el camino de París, trayecto y estación que conocía tan bien. Alquiló un cobertizo a la Casa Astra en el Parque de Sastrouville, en los alrededores de la capital. En octubre de 1909 se infló de hidrógeno su dirigible, cuya experimentación inicial había tenido lugar en Guadalajara, con ligeras modificaciones. A pesar de unos señalados contratiempos —entre ellos, la aeronave quedó prendida en unos hilos telegráficos sobre una vía férrea de tráfico intenso— que restaron brillantez a la prueba, quedaron manifiestas las ventajas del sistema torresquevediano. La prestigiosa casa Astra —considerada como una de las tres empresas de construcción aeronáutica más importantes del mundo— solicitó al ingeniero español que le cediese la exclusiva para la explotación de las patentes del globo[9]. Previa autorización de 31 de diciembre de 1909 del Ministerio de Fomento (Dirección General de Obras Públicas), del que dependía administrativamente el Centro de Ensayos de Aeronáutica, se firmó el contrato con la sociedad Astra «con la condición de dejar libre la explotación en España de dicho sistema», cláusula *patriótica* que, desgraciadamente, no se utilizó.

En 1911, en Issy-les-Moulinaux —afueras de París, al sudoeste— se ensayó el primer dirigible de la casa Astra sistema «Torres Quevedo», el «Astra-Torres nº 1», de 1600 m^3 de capacidad. En 1913 se entregó al Almirantazgo inglés el «Astra-Torres XIV», de 8000 m^3 de capacidad, que superó la velocidad de 80 Km/h en los ensayos de recepción. En 1914 se construyó para el Ejército francés el «Astra-Torres XV», de 23.000 m^3, dimensiones análogas a los Zeppelin alemanes y con velocidades próximas a los 100 Km/h. En la Primera Guerra Mundial fueron utilizados, con éxito, por Francia, Bélgica y Estados Unidos, sobre todo en las tareas de vigilancia de costas y de seguimiento de los submarinos alemanes en el océano Atlántico y el mar Mediterráneo. Inglaterra, de manera análoga, utilizó sus «Airships» en el Mar del Norte y el Canal de la Mancha.

Aportaría otros tres inventos complementarios de los dirigibles: 1) un «poste de amarre» (1911) con plataforma superior pivotante diseñado especialmente para amarrar al aire libre los dirigibles de su sistema; 2) un «cobertizo giratorio» (1912) que: a) como en el

[9] Influencia capital en esta decisión de la casa Astra tuvo el relato y análisis de estas pruebas del Coronel Espitallier en *La Technique Aeronautique*. Existe traducción en *Revista de Obras Públicas* nº 1808, 233-237.

caso de las aeronaves torresquevedianas construidas, estaría formado por elementos flexibles y adquiriría su forma —y su rigidez— al inyectarle aire a presión; y b) es giratorio con la mera acción del viento, facilitando la entrada de las aeronaves; y 3) un nuevo tipo de buque denominado 'buque campamento' (1913).

El dirigible «Hispania»

Sus últimas aportaciones ingenieriles en este campo de la navegación aérea se centraron en el proyecto del dirigible «Hispania» (1919), transatlántico concebido para el servicio regular de viajeros entre España y América. La idea había sido propuesta por el ilustre ingeniero militar Emilio Herrera. El principio en el que se basaba la novedad de este nuevo proyecto consistía en repartir la carga (ahora se trataba de muchas personas y de un gran volumen de combustible) según la distribución del empuje ascensional.

Dos consideraciones finales sobre este tema: 1) Torres Quevedo desea estar presente, y a la cabeza, en la competición iniciada por la primacía del dirigible transatlántico. 2) Con su patriotismo, demostrado reiteradamente, decide llamarlo «Hispania», como símbolo de «mi deseo de que aquí nazca y prospere ... una invención en ciernes».

SEGUNDA PARTE

EL *TRANSBORDADOR*: PRIMER INVENTO DE TORRES QUEVEDO

Los primeros transbordadores torresquevedianos

La concepción de sus transbordadores probablemente había tenido lugar en sus viajes por los Alpes, sobre todo por Suiza, pero las primeras realizaciones técnicas, sin ninguna duda, se desarrollaron en Portolín (Molledo, Cantabria), en el corazón del Valle de Iguña. El que denominamos *transbordador de Portolín* lo construyó en el entorno de su casa, desde el prado de los Venenales, en la parte alta de levante, hasta la pradera frontal, situada unos cuarenta metros más baja, con una luz de unos doscientos metros y so-

brevolando el entonces camino vecinal a Silió. El motor era de tracción animal (una pareja de vacas) y la barquilla una silla. Así, **el transbordador fue el primer invento de Torres Quevedo**, al menos desde una perspectiva social y pública. El 'invento-espectáculo', entre demencial y circense, realizado por un hombre extraño que 'no trabajaba' en nada, ante los atónitos ojos de los montañeses circundantes, fue utilizado —según sus primeros biógrafos— por algunos de sus familiares. En todo caso, se trataba de un asunto privado. Posteriormente construyó otro, también en el Valle de Iguña, que denominamos *transbordador del río León,* de mayor envergadura, con una gran luz, motor mecánico y que, parece ser, fue utilizado exclusivamente para transporte de bultos.

La originalidad del sistema Torres Quevedo

Las *innovaciones* de Torres Quevedo pueden sintetizarse, a nuestro juicio, desde diferentes puntos de vista.

Primero. Desde el punto de vista de la finalidad. Concepción —y realización— para transporte de personas; es decir, como servicio público, por primera vez en el mundo. Hasta Torres Quevedo sólo existían como medio de transporte para materiales.

Segundo. Desde el punto de vista ingenieril. Uso de un sistema múltiple de cables-soporte liberando los anclajes de un extremo que sustituye por contrapesos; de este modo logra que la tensión en los cables-soporte, cables-carriles, se mantenga constante, independientemente de la carga, de la posición de ésta a lo largo del recorrido y de que se rompa uno (o más) de los cables. En esta hipótesis de rotura de un cable aumentaría la flecha de la trayectoria pero los restantes cables continuarían sometidos a la misma tensión. Así se logra un aprovechamiento óptimo de la capacidad resistente de los materiales, se reduce el coste y se obtienen mejores coeficientes de seguridad.

Tercero. Desde el punto de vista psico-social y técnico. Logro de unas condiciones de seguridad verdaderamente ejemplares que se pondrían de manifiesto a partir de veinte años más tarde, en sus éxitos finales con los *transbordadores del Monte Ulía* en San Sebastián, 1907, y *del Niágara* en Canadá, 1916, que sigue en funcionamiento desde entonces sin que se haya producido un solo accidente grave.

Los ensayos primiciales iguñeses tuvieron lugar entre los años 1885 y 1887. Satisfecho del éxito de su invención solicitó, en su condición de residente en Portolín, patente de invención en España el 17 de septiembre de 1887, con la memoria de título *Un sistema de camino funicular aéreo de alambres múltiples*. Solicitó también, al menos, títulos (certificados) extranjeros correspondientes a la patente española en Estados Unidos, Austria, Alemania, Francia, Reino Unido e Italia.

El *fracaso* inicial suizo

Suiza, por sus peculiaridades geográficas y por el turismo de montaña en auge por aquellas fechas, se convirtió en punto de referencia principal para Torres Quevedo. La *Exposé d'Invention* de la Confédération Suisse, que se presentó en Berna el 15 de febrero de 1889, se publicó el 17 de abril y se expidió con carácter definitivo el 8 de mayo.

En la memoria —*Nouveau système de chemin funiculaire aérien, à fils multiples*— de la patente, expone unas «consideraciones teóricas», realiza la «descripción» del sistema —sobre un ejemplo práctico, representado en unos gráficos, de 2.032 metros de luz y 283 metros de desnivel—, y explica el «funcionamiento de la línea». Es interesante destacar la importante distancia entre extremos, superior a 2 Km, y el desnivel de unos 300 metros que considera en el ejemplo (los de Ulía y Niágara son de pequeña luz y prácticamente horizontales; es decir, *transbordadores*). Por otra parte, reivindica Torres Quevedo como objeto distintivo de su invención un funicular aéreo caracterizado porque la carga a transportar está sostenida por varios cables, cuya tensión, independientemente del peso transportado, puede regularse a voluntad, y de forma que los cables se disponen de tal modo que la rotura de uno de ellos no aumenta sensiblemente la tensión de los otros ni, en consecuencia, su posibilidad de rotura. De manera especial, en cuanto al objetivo de su invención, destaca que el nuevo sistema presenta bastante seguridad para permitir el transporte de viajeros, aplicación que rendiría servicios de interés en los países montañosos, frecuentados por turistas.

En 1890, Torres Quevedo realiza un viaje a Suiza, medio turístico, medio científico. Uno de sus objetivos, presentar su proyecto de transbordador, con un diseño perfeccionado y con nuevos avan-

ces tecnológicos, no tuvo el éxito que esperaba: los científicos e ingenieros suizos rechazaron de plano el proyecto.

Fe, constancia y éxito: el *transbordador del Monte Ulía* (1907)

La duración máxima de la protección legal de la patente se extendía hasta el 15 de febrero de 1904. El *fracaso suizo* de 1890 impulsó, aparentemente al menos, a Torres Quevedo a olvidarse de este tema. La década 1890-1900 fue, también aparentemente al menos, de dedicación casi exclusiva a las *máquinas algébricas*: su producción escrita se refiere, prácticamente con exclusividad, a las máquinas de calcular analógicas. Alcanzada la fama de *inventor* reinicia el tema del *transbordador* y le dedica una especial atención, quizá para sacarse la espina del fracaso, psicológico y profesional, no superado, retomando el tema antes de 1904, año en que concluye el plazo de la protección legal de la patente suiza. En el «Archivo familiar Torres-Quevedo» existen unos planos bien significativos de los que puede deducirse que inicia 'por su cuenta' nuevos estudios de transbordadores en 1903: primero, el *transbordador del Monte Ulía*, con varias soluciones —entre ellas, una desde la base de Urgull hasta la cima de Ulía—; y, segundo, un *transbordador del Ebro* en Zaragoza.

En 1907 se construyó e inauguró el *transbordador del Monte Ulía* en San Sebastián. En esa fecha, todavía los funiculares aéreos se utilizaban exclusivamente para transporte de materiales; el problema de la seguridad paralizaba los intentos. A pesar de los diecisiete años transcurridos desde la visita a Suiza, éste del **Monte Ulía está considerado como el primero en el mundo para transporte público de personas**. Le sucedieron otros: Wetterhom, Chamonix, Tirol, Río de Janeiro, ... y, entre ellos y sobre todo, el *Spanish aerocar,* el transbordador torresquevediano canadiense.

El *Spanish Aerocar*: el Transbordador del Niágara

El éxito del transbordador donostiarra animó *patrióticamente* a implicarse en la *industria turística* mundial y en 1911 se inician las negociaciones para construir un funicular sistema Torres Quevedo en el lugar denominado Whirlpool del río Niágara, cerca —a unos

cuatro kilómetros— de las grandes cataratas. En 1913 se obtienen los permisos necesarios para la construcción y explotación del *transbordador del Niágara*. Las obras fueron dirigidas por Gonzalo Torres-Quevedo, hijo y colaborador de D. Leonardo, y el transbordador se inauguró, en pruebas, el 15 de febrero de 1916 y, oficialmente, el 9 de agosto de dicho año. **Proyecto español, técnica española, empresa constructora española, capital español, explotación inicial española.** ¿Quién lo diría? ¡En tiempos de ignorancia colectiva —y oficial— en España en materias científico-técnicas!

Maurice d'Ocagne, ya citado presidente de la Société Mathématique de France, en la *Revue des Questions Scientifiques* escribió lo siguiente, como loa y glosa del ingeniero español al que tanto había admirado y querido:

> «Es bastante significativo que sobre el suelo de ese nuevo mundo, cuyos ingenieros son famosos por lo atrevido de sus concepciones, este **alarde mecánico**[10] haya sido realizado por un hijo de la vieja España.»

Y ahí sigue, ya cumplidos sus 90 años de servicio, sin ningún accidente, el *Spanish aerocar* como atractivo turístico y cinematográfico surcando, en su corto recorrido, aires de Canadá y de Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA[11]

GONZÁLEZ DE POSADA, F. (1984): *Hacia la institucionalización del Premio Nacional de Tecnología Leonardo Torres Quevedo*. Aula Cultura Científica, nº 18. Santander: Amigos de la Cultura Científica.

— (1985): *Leonardo Torres Quevedo*. Catálogo de la exposición de dicho título. Santillana del Mar (Cantabria): Fundación Santillana.

— (1986): *Leonardo Torres Quevedo: europeo preorteguiano e ingeniero español universal*. Aula Cultura Científica, nº 27. Santander: Amigos de la Cultura Científica.

— (1986): *Leonardo Torres Quevedo: a la búsqueda de templo, ara y estatua*. Aula Cultura Científica, nº 28. Santander: Amigos de la Cultura Científica.

---

[10] El uso de negritas es nuestro.

[11] Colección de libros y artículos de revistas que se entregan en este acto a la Biblioteca de la Real Academia Nacional de Medicina. Por mediación de estas publicaciones puede conocerse con más detalles la obra de Torres Quevedo, sus correspondientes contextualizaciones históricas, y lo escrito sobre él por otros, ciertamente poco en contraste con lo aquí referido.

— (1987): *En la conmemoración del Cincuentenario de la muerte de Leonardo Torres Quevedo*. Aula Cultura Científica, nº 31. Santander: Amigos de la Cultura Científica.
— (1987): *En torno a Torres Quevedo*. Colección Ensayos, nº 4. Santander: Amigos de la Cultura Científica.
— (1989): *Los Premios «Leonardo Torres Quevedo». Homenaje a Leopoldo Rodríguiez Alcalde»*. Aula Cultura Científica, nº 36. Santander: Amigos de la Cultura Científica.
— (1989): *Conmemoración en Cantabria del Cincuentenario de la muerte (1936-1986) de Leonardo Torres Quevedo*. Colección Ensayos, nº 5. Santander: Amigos de la Cultura Científica.
— (1989): *Los Premios «Leonardo Torres Quevedo». Homenaje a Leopoldo Rodríguiez Alcalde»*. Aula Cultura Científica, nº 36. Santander: Amigos de la Cultura Científica.
— (1989): *Leonardo Torres Quevedo*. Catálogo bilingüe castellano-euskera de la exposición de dicho título. San Sebastián: Casa-Museo Oquendo.
— (1990): «Leonardo Torres Quevedo», *Investigación y Ciencia* (edición española de *Scientific American*, *166*, 80-87, julio 1990). [Reproducido, como capítulo independiente, en *Historia de la Técnica* (1994). Barcelona: Investigación y Ciencia].
— (1992): *Leonardo Torres Quevedo*. Madrid: Fundación Banco Exterior, Biblioteca de la Ciencia Española.
— (ed.) (2003): *Leonardo Torres Quevedo. Conmemoración del sesquicentenario de su nacimiento (1852)*. Madrid: Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales.
GONZÁLEZ DE POSADA, F.; ALONSO JUARISTI, P., y GONZÁLEZ REDONDO, A. (ed.) (1993): *Actas del II Simposio «Leonardo Torres Quevedo: su vida, su tiempo, su obra»*. Madrid: Amigos de la Cultura Científica.
GONZÁLEZ DE POSADA, F. y GONZÁLEZ REDONDO, F.A. (1991): *Leonardo Torres Quevedo en y desde Cantabria*. Catálogo de la exposición de dicho título exhibida en la Asamblea de Cantabria, Santander. Madrid: Amigos de la Cultura Científica.
— (ed.) (1999): *Actas del III Simposio «Leonardo Torres Quevedo: su vida, su tiempo, su obra»*. Madrid: Amigos de la Cultura Científica.
— (2004): «Leonardo Torres Quevedo (1852-1936). 1ª Parte. Las máquinas algébricas», *La Gaceta de la RSME*, Vol. 7.3, 787-810.
— (2005): «Leonardo Torres Quevedo (1852-1936). 2ª Parte. Automática, máquinas analíticas», *La Gaceta de la RSME*, Vol. 8.1, 267-293.
GONZÁLEZ DE POSADA, F.; GONZÁLEZ REDONDO, F. A. y REDONDO ALVARADO, M. D. (2002): «Leonardo Torres Quevedo y la Aerostación», *Revista de Obras Públicas*, 3.423, 55-66.
GONZÁLEZ DE POSADA, F.; GONZÁLEZ REDONDO, F. A. y TRUJILLO JACINTO DEL CASTILLO, D. (ed.) (2001): *Actas del I Simposio «Ciencia y Técnica en España de 1898 a 1945: Cabrera, Cajal, Torres Quevedo*. Madrid: Amigos de la Cultura Científica.
— (ed.) (2002): *Actas del I Simposio «Ciencia y Técnica en España de 1898 a 1945: Cabrera, Cajal, Torres Quevedo*. Madrid: Amigos de la Cultura Científica.

— (ed.) (2003): *Actas del III Simposio «Ciencia y Técnica en España de 1898 a 1945: Cabrera, Cajal, Torres Quevedo*. Madrid: Amigos de la Cultura Científica.

— (ed.) (2004): *Actas del IV Simposio «Ciencia y Técnica en España de 1898 a 1945: Cabrera, Cajal, Torres Quevedo*. Madrid: Amigos de la Cultura Científica.

GONZÁLEZ REDONDO, F. A. y GONZÁLEZ DE POSADA, F. (2002): «Ciencia aeronáutica y milicia. Leonardo Torres Quevedo y el Servicio de Aerostación Militar, 1902-1908». *Llull,* vol. 25, 643-676.

GONZÁLEZ REDONDO, F.A. y GONZÁLEZ REDONDO, A. (ed.) (1994): *Actas del I Simposio «Leonardo Torres Quevedo: su vida, su tiempo, su obra»*. Madrid: Amigos de la Cultura Científica.

HERNANDO GONZÁLEZ, A. (1995): *Leonardo Torres Quevedo, precursor de la Informática*. Tesis doctoral dirigida por F. González de Posada. Universidad Politécnica de Madrid.

TORRES QUEVEDO, L. (1996): *Ensayos Sobre Automática. El aritmómetro electromecánico*. Edición trilingüe español-inglés-francés. Madrid: INTEMAC. [*Ensayo introductorio* de González de Posada, F.].

— (2002): *Leonardo Torres Quevedo y los globos dirigibles*. Edición bilingüe español-francés. Madrid: INTEMAC. [*Ensayo introductorio* de González de Posada, F.].

— (2006): *El transbordador. Primer invento. Patentes de invención*. Edición bilingüe español-inglés. Madrid: INTEMAC. [*Ensayo introductorio* de González de Posada, F.].

III SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 6 DE FEBRERO DE 2007

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. HIPÓLITO DURÁN SACRISTÁN

LA NUEVA MEDICINA PREVENTIVA

THE NEW PREVENTIVE MEDICINE

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA

Académico de Número

Resumen

La finalidad de los Exámenes en Salud es describir la enfermedad prepatogénica. Se han obtenido éxitos importantes en la prevención de muchas enfermedades, como algunas metabolopatías congénitas, la tuberculosis, cánceres de mama y de útero, etc. Es posible actuar en una etapa anterior de la Historia Natural, la de la predisposición. Es la actual frontera de la Medicina Preventiva, cuyas características se desarrollan en el texto.

Abstract

The purpose of the Exams in Health is to describe the prepathogenetic illness. Important successes have been obtained in the prevention of many illnesses, as some congenital metabolic diseases, the tuberculosis, mamma cancer and uterus cancer, etc. It is possible to act in a stage previous of the Natural History, the predisposition. It is the current frontier of the Preventive Medicine whose characteristic are developed in the text.

ANTECEDENTES

Para evitar la presentación de la enfennedad, la Higiene clásica actuaba por la prevención primaria, identificando los factores de riesgo, especialmente los exógenos, para eliminarlos, alejarlos o modificarlos, mediante acciones no médicas, actuando fuera del organismo, por el saneamiento, la desinfección, la desinsectación, la desratización y aumentando la resistencia del organismo ante ellos por actividades médicas mediante vacunas y quimioterápicos.

FASES DE LA ENFERMEDAD

El proceso sanitario-social de la enfermedad se estructura en etapas que en conjunto fonnan la Historia Natural de la Enfermedad que como un continuo establecieron Leavell y Clark.

La Medicina Preventiva surgió como una sustitución y superación de la Higiene, considerada anticuada, transformación que tanto debe a mi maestro, el Prof. Piédrola Gil. Atendiendo a su nombre, la Medicina Preventiva pretende impedir que se presente la enfermedad, ejerciendo la prevención secundaria o detección de la enfermedad aún no manifiesta, mediante actos médicos efectuados en las personas, dirigidos a descubrir las alteraciones de la estructura y de la función, que no han llegado a traducirse en síntomas, es decir, en la fase patogénica, subclínica de la enfermedad mediante los Exámenes en Salud o de Salud (EES), también llamados cribado, tamizado, exámenes colectivos o periódicos, o chequeo, del inglés «chek up» o «screening», palabra inglesa derivada de *screan*, que significa «tamiz», «criba» o despistage. Es el proceso de identificar a las personas que, sin presentar signos ni síntomas de enfermedad relevantes, presentan una alteración de su salud, detectable por medio de pruebas. La «Commission on Chronic Illness» definió al cribado como «la identificación posible de una enfermedad o de defectos de salud en personas aparentemente sanas, por medio de pruebas, exámenes u otros métodos rápidos aplicables».

La finalidad de los EES es tratar las alteraciones de la salud, antes de que lo haya podido hacer la medicina asistencial. La utilidad de adelantar la detección de alteraciones en la salud se basa en la presunción, no siempre cierta, de que cuanto antes se tomen medidas de higiene, del estilo de vida, de la dieta en el sentido clásico, el ejercicio,

la serenidad espiritual, la quimioprotección mediante fármacos, etc., la curación o en su defecto la detención de la evolución y la mejora de la calidad de vida serán más fáciles, rápidas, seguras y baratas.

MODALIDADES DE LOS EES

Los EES pueden hacerse una sola vez, de forma ocasional o periódica, para asegurar el diagnóstico lo más precozmente posible, repitiendo los EES a partir de la edad en la que suelen aparecer los signos precoces y terminarlos cuando es poco probable que se presente menor la enfermedad para detectar la iniciación de ésta. Por esto a los EES también se les llaman «Exámenes periódicos». La frecuencia será tanto menor cuanto más largo sea el periodo presintomático detectable, en relación con curabilidad temporal de cada proceso. La radiografía semestral del tórax para descubrir el cáncer de pulmón no mejora el pronóstico, sobreviviendo a los cinco años menos del 10%. Se podría ingenuamente decir que cuanto más frecuentes sean los exámenes en Salud, mejor resultado darán. No es así.

Una repetición excesiva aumenta el costo, el cansancio de la población, puede provocar neurosis que en algunos casos se somatizan incluso ante hallazgos poco relevantes. Se podría causar una «medicalización» de la sociedad que sería nefasta.

Por ej., para los cánceres malignos con una fase presintomática muy breve, los EES deberían ser frecuentes, mientras que la medida de la densidad mineral ósea en lapsos memores de ocho años apenas beneficia la predicción de fracturas entre las mujeres postmenopáusicas, como confirmaron Richardson y cols. (2007) en 5.008 adultos mayores de 50 años, de los que 127 tomaban diariamente antidepresivos, que se asocia con aumento de caídas y, en consecuencia, de fracturas, y por Hillier (2007), quien midió la densidad mineral ósea de las caderas de 4.124 mujeres con 72 años de media entre 1989 y 1990; durante los ocho años siguientes, las mujeres cuya densidad ósea inicial era baja perdían un 0,59 % anual y se produjeron 275 fracturas no traumáticas de cadera, 340 de vértebras y 362 de otras localizaciones, siendo la densidad mineral ósea un buen predictor del riesgo de fractura de cadera y de las fracturas vertebrales morfométricas.

El EES puede estar dirigido a descubrir una alteración concreta de la salud, generalmente efectuado por equipos móviles, con oca-

sión de alguna actividad de salud, para detectar diabetes, hipertensión, insuficiencias vasculares etc. o haciendo a cada persona varias pruebas (examen o multifásico) para aumentar la rentabilidad. Pueden efectuarse exámenes secuenciales en los positivos a un test muy sensible a los que se somete a una segunda exploración con un test muy específico. V.g. los tests que detectan reaginas luéticas son muy sensibles, pero dan falsos positivos en colagenosis, leishmaniosis, etc., pero se hace altamente específico si a los positivos se les estudia los anticuerpos anti treponema. Operativamente se distinguen estas modalidades de EES:

1.° En la población general, a través de invitaciones públicas, estrategia llamada «examen o cribado de masas» (mass screening). Es el examen en gran escala de grupos de una población no seleccionados previamente, útil para estudios epidemiológicos.

2.° A las personas que por razones ajenas a la salud, como las que asisten a ferias, a acontecimientos deportivos, espectáculos, clientes de supermercados, etc., son fácilmente reclutables para los EES. También son chequeos de masas haciendo pruebas como la medida de la tensión arterial.

3.° A subgrupos poblacionales por edad, sexo, contexto clínico, situación epidemiológica, etc. en los que cada enfermedad es más prevalente, con lo que la eficiencia de los EES es mayor y además aumentan la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de las pruebas. Los grupos también se pueden obtener, de acuerdo con la mayor eficacia de las medidas a tomar o en los que produzcan menos importantes efectos adversos. Ej. de estos EES: mamografía en mujeres mayores de 35 años, una gota gruesa a los habitantes no febricitantes de áreas palúdicas (la inmunofluorescencia aumenta mucho la sensibilidad y evita la fatiga ocular de técnicos), la detección en los recién nacidos de la sordera, del hipotiroidismo, de la fenilcetonuria, etc.

4.° Búsqueda de casos («case finding»). Consiste en adicionar a la exploración clónica de enfermos tests de EES, irrelevantes para el diagnóstico de la enfermedad para la que consultan; por ej., tomando la tensión arterial a los enfermos que acuden a consultas de otorrinolaringología, de oftalmología, de dermatología o a mujeres aprovechando la revisión ginecológica anual para efectuar la citología. Esta modalidad no sirve para estudios epidemiológicos, pero es muy eficiente, ya que las personas que dan los tests positivos pasan directamente al sistema sanitario.

5.° A las personas sometidas a determinados factores de riesgo. Así se debe determinar la protoporfirina fecal y otras pruebas de saturnismo a los hijos de los trabajadores expuestos al plomo, con o sin saturnismo; coproporfirinas a los familiares de los enfermos que hayan sufrido accesos de porfiria aguda intermitente; búsqueda de huevos de oxiuros en la región perianal de los convivientes de niños parasitados; función respiratoria en fumadores activos y pasivos, etc.

6.° Cribado prescriptivo. Se trata de los exámenes en salud realizados a subgrupos en los que ciertas enfermedades son especialmente trascendentes; por ej., ECG en pilotos de aviones, infecciones por VHC, VIH, etc. en personal asistencial, investigación de salmonellas en heces de manipuladores de alimentos y la del antígeno Vi en su suero, a aspirantes a determinados trabajos que requieren aptitudes o capacidades específicas, entre ellos los aspirantes a ingresar en el ejército, policía, etc.; otra modalidad es la aplicada a inmigrantes que pueden padecer enfermedades transmisibles o no que pueden repercutir en la sociedad de acogida. Se pueden incluir los exámenes efectuados a emigrantes.

7.° En los voluntarios aceptados para ensayos clínicos.

8.° Candidatos a seguros de vida, o solicitantes de una hipoteca, en los que la prima está relacionada con la perspectiva de vida.

9.° A donantes de sangre, de células y de órganos. Actualmente es imprescindible detectar el VIH y el VHC y para donantes procedentes de Latinoamérica el Ortho TT cruzi Elisa, que reconoce los anticuerpos anti Trypanosoma cruzi. Aunque es poco frecuente, el Trali (por sus siglas en inglés), síndrome pulmonar agudo, causa principal de muerte asociada a transfusiones, que mata a unas 75 personas anuales en USA, causado por ciertos anticuerpos presentes en la sangre de mujeres que durante un embarazo quedaron sensibilizadas.

PRUEBAS

En los EES es muy importante la selección de las pruebas que se introducen en el programa de cribado, según la edad, el sexo y los factores de riesgo.

Las pruebas utilizables en los EES no tienen que ser necesariamente diagnósticas, bastando con que sean indiciarias de existir una

alteración de la salud. Al seleccionar las pruebas debe tenerse en cuenta el problema de salud que se desea detectar.

Pueden ser: Bioquímicas de sangre y orina. Constituyen actualmente el eje de los EES. La automatización de las técnicas ahorran sangre y reactivos; el uso de micrométodos sobre papel son imprescindibles. Determinación de la concentración de los hematíes, de la hemoglobina, el hematocrito; recuento de los leucocitos y su distribución, lo que llamamos fórmula leucocitaria y en algunos casos pruebas bacteriológicas. Es muy prometedor el empleo de las técnicas de imagen sobre todo cuando se abaraten. Las nuevas técnicas de imagen especialmente la TAC (Tomografia Axial Computarizada) y el PET (tomografia de emision de positrones) van a tener un importante papel en los EES. Por ej., la tomografia computerizada multidetectores proporciona imágenes radiológicas de cualquier parte del cuerpo con resolución submilimétrica. Esto es muy útil para diagnosticar anomalías cardiovasculares anatómicas y funcionales, congénitas y adquiridas, los depósitos de calcio de las arterias coronarias, etc., reduciendo significativamente las técnicas más agresivas como el cateterismo. El escáner multidetectores es muy efectividad para detectar valores predictivos negativos de la patología de las coronarias y es muy eficaz en el diagnóstico de lesiones cardíacas que antes podían pasar inadvertidas. Las pruebas además de los requisitos propios de los métodos diagnósticos deben ser:

Sencillas, de modo que sean factibles por personal técnico. En los EES se incluyen sistemáticamente por su ap1icabi1idad pruebas de laboratorio automatizables o empleables por microtécnicas sobre papel. Por ej., utilizar para sangre y orina métodos de «química seca» a base de un soporte de plástico que dispone de bandas conteniendo medio de transporte de la muestra, sin requerir ser tratadas previamente y bandas reactivas que pueden reaccionar secuencialmente para ser leídas visualmente o por aparatos lectores. Actualmente las tiras reactivas y los autoanalizadores permiten trabajar con muestras muy pequeñas y con poca cantidad de reactivos, lo que abarata el examen con resultados válidos.

Rápidas. Para permitir su empleo en numerosas muestras. Glucemia útil como test para diabetes mientras curva de glucemia no.

Baratas. El costo debe ser proporcional al coste global que supondría la enfermedad sin modificar su evolución. Hay que tener en cuenta los costos del propio EES, los del tratamiento de los enfermos detectados, las pérdidas de horas de trabajo, etc.

Seguras. Su inocuidad debe ser patente. En clínica se puede aceptar un determinado nivel de riesgo en las pruebas porque es superado por las ventajas de diagnosticar una enfermedad, pero en los EES no se actúa sobre enfermos. Por esa razón no se deben utilizar en EES la radioscopia de tórax, ni la foto seriación, que se practicaban en los medios escolar y en el laboral según el Reglamento de Servicios Médicos de Empresa (Orden de 21 de noviembre de 1959, BOE del 27), aceptables y útiles cuando la prevalencia de tuberculosis era alta. La Comisión Internacional de Protección Radiológica introdujo los conceptos de justificación, optimización y limitación de dosis que se tuvieron en cuenta en el Reglamento de Protección Sanitaria contra las Radiaciones ionizantes, aprobado por Real Decreto 2519/1982, de 12 de agosto (BOE del 8 de octubre), y modificado por Real Decreto 1753/ 1987, de 25 de noviembre (BOE de 15 de enero de 1988), que traspusieron a nuestra legislación las Directivas Comunitarias 80/836 y 84/466-467/EURATOM que llevaron a suprimir, en el área de la Medicina e Higiene Escolar, las exploraciones sistemáticas radiológicas (Orden del Ministerio de Sanidad de 12 de julio de 1982 (BOE de 2 de agosto). El artículo 40.5 de la Ley General de Sanidad 14/1986, de 25 de abril, basándose en los principios de «unidad del sistema sanitario» y de «garantía de igualdad de todos los españoles en su derecho a la salud», suprime las exploraciones radiológicas sistemáticas en los exámenes de salud de carácter preventivo admitiéndose sólo cuando estén médica o epidemiológicamente justificadas y no existan medios de diagnóstico alternativos que impliquen menor riesgo para la salud, y aun la Orden de 18 de octubre de 1989 (BOE número 252, de 20 de octubre de 1989) aplica el artículo 149.1.16. de la Constitución, suprime las exploraciones radiológicas sistemáticas en los exámenes de salud de carácter preventivo, salvo que la intensidad y la duración de la exposición sean insignificantes. Se han desarrollado técnicas radiológicas muy seguras lo que debería ser tomado en cuenta por la legislación. Los avances en la seguridad radiológica son impresionantes. Es posible hacer mamografias con radiaciones del orden de teraherzios; y una densitometría ósea sólo irradia 10 microsieverts. La tomografia computarizada da una excelente imagen pero la dosis de radiación que emite es de 1.000 a 1.1000 micro-sieverts. Si se acopla un dispositivo de software que registra el ritmo cardíaco, cortando la radiación cuando el estado de contracción miocárdica, no es útil para el diagnóstico, se reduce mu-

cho la radiación. El tomógrafo de 64 cortes reduce un 70 % la dosis de radiación en los escáneres para el diagnóstico cardíaco y con 256 cortes, la radiación sólo es el 7%. La reducción de la exposición radiológica se puede hacer por miniaturización de los equipos, el diagnóstico molecu1ar, la integración de los resultados en los sistemas de información y, en último extremo, llevando las pruebas diagnósticas y la historia clínica a la tarjeta sanitaria del usuario.

Aceptables por los posibles usuarios en cuanto a que el horario les sea cómodo, compatible con sus obligaciones, de corta duración, que no se le cause dolor, náuseas (la glucosa usada en las pruebas de sobrecarga es desagradablemente dulce), aunque este criterio debe compararse con los beneficios. La aceptabi1idad de la citología vagina1 varía según los países. La sigmoidoscopia no es aceptable para descubrir un cáncer de colon en el RU aunque sí lo es en USA. La gastroscopia para diagnosticar el cáncer de estómago era útil en Japón antes del descubrimiento del papel del H. pylori. La aceptabi1idad se puede aumentar modificando el método y con adecuada información.

NUEVA MEDICINA PREVENTIVA. LA PREDISPOSICIÓN

Proponemos que a las fases de la Historia Natural de cada enfennedad de Leavell y Clark se anteponga una nueva fase, la de la predisposición, es decir, la probabilidad de que se produzca la enfermedad: ésta se produce por la intervención conjunta de la predisposición y de factores de riesgo. Es muy difícil separar lo que es sólo predisposición de lo que pudieran ser estadios iniciales de la enfermedad. La predisposición *sensu stricto* no es un «fatum», una fatalidad, un equivalente de la predestinación, sin que implique necesariamente que se vaya a desarrollar la enfermedad, sino el grado de probabi1idad de que surja en cada persona, en el transcurso de su vida, cada pato1ogía. Si la predisposición es muy pequeña es muy poco probable que la persona padezca la enfermedad salvo que esté sometida a muchos, persistentes o intensos factores de riesgo; si la predisposición es grande, padecerá la enfermedad y ésta será grave y de peor evolución y aparecerá a edades más tempranas, aunque los factores de riesgo a los que haya estado expuesto sean poco relevantes.

La predisposición es una característica muy constante, esencial-

mente inmodificable; interviene antes de la fase prepatogénica y en todas las fases de la historia natural de la enfermedad considerada, sea cual fuere la edad del sujeto. Aunque es independiente de la exposición a factores de riesgo, puede estar modificada a lo largo de la vida, por el ambiente en e1 que la persona se ha desarrollado el cual además de aportar factores de riesgo y de protección, interviene en la expresión de los genes de los que depende la predisposición. La identificación y cuantificación de las predisposiciones, será el objetivo de los exámenes en salud del futuro. Cada persona, incluso desde antes de nacer, dispondrá de una tarjeta electrónica, en la que además de su identificación basada en el genoma y en el análisis de la huella de los diez dedos de la mano, como ya se hace para identificar a los penados, conste su predisposición a cada uno de los procesos que en cada época consideren conveniente las autoridades sanitarias, la cual servirá de guía para evitarle los factores de riesgo específicos y para utilizar las células o los genes de cada persona, para efectuar las terapias celular, génica, proteómica etc. La predisposición podrá orientar los tratamientos, al deducir la previsible respuesta a los fármacos, y concretamente a preveer reacciones adversas especialmente ante tratamientos largos. Por ej., la sinvastatina (Colemin) causa en consumidores crónicos una dermatomiositis autoinmune, con edema subcutáneo, livedo en brazos causado por la disolución muscular, incapacidad para sostener objetos, etc.

El conocimiento de las predisposiciones es básico para el asesoramiento genético, permite hacer la selección genética de embriones, con el fin de que el niño al que dará lugar pueda actuar como donante de células madre umbilicales o aún mejor amnióticas para salvar la vida de un hermano con enfermedades como la beta talasemia mayor.

Los predispuestos pueden ser vigilados más estrechamente que la población general, para la enfermedad a la que son sensibles. Por ej., aplicar la PET, la TC o la RM y aún mejor con la fusión de las imágenes de la RM y de la TC con la PET técnica que amplía enormemente la capacidad diagnóstica y, sobre todo, la imagen molecular capaz de visualizar moléculas de señales específicas, de enfermedades como los cánceres o las demencias. Alguna forma del polimorfismo de repeticiones del triplete CTG del exón 5 del gen MICA, situado en la región HLA, entre los genes TNF-alfa y HLA-B predisponen a varias patologías autoinmunes entre ellas la diabetes 1, la enfermedad de Adisson y la celiaca.

INVESTIGACIÓN DE LA PREDISPOSICIÓN

La predisposición se puede deducir por: A) Los antecedentes familiares. Aunque la base genética de la mayoria de las enfermedades es poligénico al menos algunas son monogénicas, por mutaciones en un solo gen que se hereda mendelianamente haciendo que la enfermedad adquiera una manifestación familiar, en todas las generaciones. Así ocurre con la diabetes, con el cáncer, procesos en los que la enfermedad anticipa su presentación en las sucesivas generaciones, haciéndolo muy precozmente o, caso del cáncer de mama, que sea bilateral o con varios focos. La diabetes tipo 2 es poligénica y están predispuestos a tener diabetes las personas cuyos dos progenitores son diabéticos, o sólo uno pero el otro con antecedentes familiares de diabetes y el hermano gemelo univitelino de diabético. Los familiares de primer grado de los celiacos tienen una probabilidad de desarrollar la enfermedad clínica o subclínicamente del 8 al 10 %. En el caso del cáncer de mama se conocen familias en las que se han presentado tres o más casos, en cada generación. Muchos diabéticos 1 son monogénicos, cargando mucho a su descendencia con este proceso). Los familiares de enfermos con poliposis intestinal tienen elevada predisposición a padecer esta enfermedad, por lo que se les debe vigilar endoscópicamente. La celiaca se presenta en el 5 a 15 % en los descendientes de celiacos y en el 70 % de los gemelos univitelinos.

B) Características morfológicas y funcionales. Por ej., la mujer que da a luz un niño que pesa más de cuatro kilos, está predispuesta a diabetes II: las personas con pecas y lunares lo están a tener melanomas. Las mujeres con exceso de estradiol y aquellas cuyas células mamarias tienen receptores estrogénicos, tienen alta predisposición a tener cáncer de mama, antes de la menopausia.

C) Presencia de proteínas anómalas. Seria una fase proteómica, previa a la patogénica. El proteoma es el conjunto de proteínas que codifica el genoma de un organismo. Cada ARNm de los 250.000 del hombre, codifica una proteína que podemos considerar matriz, la cual se puede fosforilar, glicosilar, acetilar, sulfatar y plegar tridimensiona1mente, dando lugar a más de un millón de proteiínas, de las que el plasma contiene casi 1.500, 341 unidas a la albúmina, encontrándose en el cerebro humano unas 12.000 (Meyer y cols., 2003). Las proteínas interaccionan entre sí, y funcionan en respuesta a estímulos. Las proteínas tisulares se pueden separar y cuantifi-

car por electroforesis bidimensiona1 o 2-D electroforesis en geles, por cromatografía líquida y por la espectrofotometría de masas, en sus versiones MALDITOF y SELDITOF que identifican las secuencias de los aminoácidos y las modificaciones post-traduccionales. Las técnicas macro-CALI y micro-CALI, anagramas de «chromophore-assisted laser inactivation» se basan en utilizar un anticuerpo u otro ligando específico de la proteína en estudio que, conjugado con una molécula de verde malaquita o de fluoresceína, se transforma en un reactivo. La radiación del complejo con luz láser de longitud de onda adecuada libera radicales libres de corta vida media, que alteran los aminoácidos inactivando a la proteína. La proteómica diferencial compara las proteínas expresadas en una muestra de células procedentes del sujeto de estudio con las expresadas por tejidos de enfermos de cada proceso. Hay que tener en cuenta que, a diferencia de los perfiles genéticos, los proteicos varían continuamente.

La proteómica constituye un medio extraordinario para identificar predisposiciones, por ej. las personas, cuyo HLA es B27, están muy predispuestas a desarrollar espondilitis anquilopoyética. Además, permite señalar dianas proteicas para fármacos y para descubrir los cambios en la expresión proteica bajo la influencia de la enfermedad o el tratamiento con fármacos.

La proteína PKC eta, de la familia de la proteíncinasa C (PKC), codificada por el gen PRKCH, adiciona grupos de fosfatasas a otras proteinas modificándolas. Una variante vuelve a la enzima más activa y hace que se exprese abundantemente en distintas células de los ateromas y su expresión aumenta a medida que la placa crece llevando al ictus.

En el corea de Huntington, proceso neurodegenerativo, está disminuida la proteína polimorfa BDNF, factor neurotrófico, imprescindible para la pervivencia de las neuronas, en el aparato de Golgi. La disminución es más destacada en las personas cuya BDNF tiene la variante Val66Val o ValBDNF, que tiene el 60 por ciento de la población. Los enfermos con la variante Val66Met de la BDNF, que presentan el 40 % de las personas, sufren una enfermedad menos grave y de aparición más tardía. El factor BDNF se transporta intracelularmente dentro de vesículas, transporte regulado por la huntingtina. La recuperación de la BDNF en ratones a los que se indujo el Huntington, mejora el cuadro (del Toro y Alberch, 2007). En las neuronas del corea de Huntington y en las cultivadas de esa procedencia está disminuida la huntingtina.

Las proteínas Ras y la p38-alfa MAPK, de la familia de las cinasas, detectan el estrés oxidativo presente cuando ya algunas células han activado sus oncogenes, empezado a transformarse y a perder el control, por lo que su detección podría ser un marcador de cancerogénesis.

El cáncer de mama epitelial, que es el 27 % de los tumores mamarios (más frecuente en las mujeres premenopáusicas afroamericanas), diagnosticado por una mamografia rutinaria, resiste al tamoxifeno y a la herceptina, ya que carece de receptores de estrógénos, de progesterona y el Hera, a los que son sensibles los demás cánceres de mama. En cambio, si se detecta por el hallazgo de grandes cantidades de nestina, proteína estructural, presente en el 87 % de este cáncer (Direnzo y cols., 2007), el tratamiento es más precoz y puede tener éxito. La nestina se constituye en nuevo biomarcador precoz de este tumor.

En el Alzheimer es importantísimo el diagnóstico preclínico, pues si éste se basa en la presencia de alteraciones cognitivas, las funciones no se recuperan, por lo que es importante disponer de biomarcadores precoces, pues cuanto más precoz sea el diagnóstico de este proceso, es más probable conservar las funciones del paciente.

El uso de los biomarcadores en el diagnóstico del Alzheimer tiene un importante papel, sobre todo en la fase precoz de la enfermedad en la que los «olvidos» se atribuyen a menudo a la edad, a una depresión/ansiedad o a otras demencias, que retrasa el diagnóstico clínico una media de 3 años y, como consecuencia, no se aplica oportunamente un tratamiento con células madre autólogas que estabilice y aun que se revierta el proceso por el que ya, cuando un paciente pierde una función cognitiva, es muy difícil recuperarla.

Son positivas en el Alzheimer las proteínas tau y la β-amiloide, pero sus niveles en el Alzheimer se solapan con los hallados en otras demencias. Los niveles de la proteína fosfo-tau, principal componente de los ovillos neurofibrilares presente en las placas de amiloide, son más específicos del Alzheimer, pero la obtención de fosfo-tau, requiere punción lumbar, no factible en EES. Ira Goodman (2007) introdujo como marcador biológico la Proteína de la Cadena Neura1 (NTP, sus siglas en inglés), que parece asociada a la patogenia de la enfermedad. La NTP es una proteína cerebral relacionada con la reparación y regeneración de las neuronas. La NTP está elevada en cerebro, LCR y muy importante en la orina de pacientes con Alzheimer, en relación con controles sanos o con otras demencias

pareados por edad. Patológicamente, esta proteína puede interferir en las señales de supervivencia neurona1, relacionada con la insu1ina y parece localizarse en la neurona junto con la proteína «fosfo-tau». Goodman encontró en la orina del 91 % de los pacientes diagnosticados de «probable» A1zheimer niveles elevados de NTP y en el 91 % de los catalogados como «definitivo» no Alzheimer, las concentraciones fueron similares a los de 122 sanos, pareados por edad, siendo variables los valores en la orina de 168 pacientes diagnosticados de probable, de posible Alzheimer, o con Deterioro Cognitivo Leve, los cuales pueden representar casos precoces de Alzheimer. Un paciente catalogado de «definitivo» no Alzheimer que tenía niveles elevados de NTP considerado inicialmente como falso positivo, desarrolló más tarde un cuadro de Deterioro Cognitivo Leve. En varios pacientes diagnosticados de probable Alzheimer con niveles elevados de NTP, la autopsia confirmó el Alzheimer (mutación presenilina-1). La determinación de la NTP en orina es un test sencillo, no invasivo, que puede constituirse como un método de cribado para Alzheimer en personas mayores, y en las que tienen antecedentes familiares o con frecuentes olvidos.

En la corea de Huntington está dismimuida la proteína polimorfa BDNF, factor neurotrófico, imprescindible para la pervivencia de las neuronas en el aparato de Golgi. La disminución es más destacada en las personas cuya BDNF tiene la variante Val66Val o ValBDNF que tiene el 60 por ciento de la población. Los enfermos con la variante Val66Met de la BDNF que presentan el 40 % de las personas, sufren una enfermedad menos grave y de aparición mas tardía.

La telomerasa ha sido tradicionalmente una de las proteínas básicas en el estudio del cáncer. Los telómeros regulan su longitud y están unidos a 6 proteínas específicas, los TRF, que forman un complejo denominado sheltin que, a modo de escudo, están protegiendo a los telómeros.

La provocación en ratones transgénicos de la sobreexpresión de la TRF2 se presenta en distintos carcinomas humanos, fundamentalmente sólidos, los de mayor inestabilidad cromosómica, como los de pulmón e hígado. Los ratones con niveles aumentados de TRF2 carentes de telomerasa, situación parecida a la de los tejidos humanos, promueve la rápida aparición de carcinomas e induce una elevada inestabilidad y aberraciones cromosómicas (Blanco y cols., 2007). Es un potente oncogén que inicia y promueve al tumor y que además induce unos mecanismos denominados «alt», basados en la

recombinación de telómeros y que facilitan el mantenimiento de los telómeros en las células tumorales incluso en ausencia de telomerasa (Blanco y cols., 2007). No es deseable en los tumores humanos que sobreexpresen la proteína TRF2, que se inhiba la actividad telomerásica. (la TRF2 podría constituir una posible diana antitumoral).

A la proteómica debemos añadir la citómica que es la Ciencia que integra los conocimientos de la genómica y la proteómica con la función dinámica de los sistemas celulares complejos, es decir, de los citomas mediante el análisis de células aisladas. La citómica se relaciona con el control de los genes y el proteoma con la estructura celular. Si bien el genotipo permite clasificar a los pacientes en grupos fenotípicos, no permite predecir la predisposición individual que muestra grandes diferencias intragrupo. La citómica define el fenotipo molecular a nivel de cada célula. El fenotipo resulta de la interacción entre el genotipo con los factores internos y con los ambientales. El fenotipo cuantifica la actividad metabó1ica real del paciente, por lo que tiene un mejor carácter predictivo y es más factible en clínica. La citómica constituye el nexo de unión entre la biología molecular y la celular y su desarrollo ha sido posible gracias a las nuevas y potentes tecnologías citofotométricas, especialmente la citometría de flujo y la microscopía confocal, basadas en el análisis multiparamétrico de células individuales. La integración de estas técnicas unida a los análisis bioinformáticos constituye una poderosa herramienta para el estudio de la funcionalidad celular de especial relevancia para el descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas, así como para investigar y predecir efectos a nivel celular de los fármacos en tejidos normales y enfermos.

D) Por el análisis del genoma. En la mayoría de las enfermedades como en el Alzheimer, demencia senil, parkinson, cáncer, ateromatosis, etc., la predisposición se debe a las interacciones de múltiples genes, es decir, son poligénicas y multifactoriales. Esas mutaciones suelen ser heredadas y por tanto antiguas, aunque han podido ocurrir en la misma persona, que en estos casos se suelen expresar más clara y precozmente. Las mutaciones pueden modificar, inactivar o eliminar a genes, con las consecuencias de ser un importante método para descubrir la predisposición a un gran número de enfermedades. La genómica, término acuñado por McKusick en 1987, estudia la estructura, la función y las interacciones de los 40.000 genes que tiene cada persona. La genética y la genómica

analizan y usan la información genética para predecir las causas genéticas subyacentes en la diversidad de respuestas ante los factores de riesgo. Hay que tener en cuenta que no todas las mutaciones son detectables y algunas son difíciles de interpretar.

Muchas enfermedades géneticas, afortunadamente poco prevalentes, son monogénicas, cuyos genes codifican enzimas y receptores en las que basta un gen mutado para que se produzca la enfermedad o que esté predispuesto a ella, especialmente si son homocigotos. La enfenrmedad sólo se hace patente, en la mayoria de los casos, con la intervención del ambiente, v.g., la idiocia fenilpirúvica sólo se presenta si la dieta tiene fenilalanina.

Entre otras muchas, destacamos una serie de enfermedades en las que es posible detectar la predisposición por el estudio de su genoma. Así: Frogue1 y cols. (2007) han obtenido un mapa genético de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 muy detallado, comparando el perfil genético de 700 diabéticos de tipo 2, con otros tantos controles. El perfil contiene cuatro SNP (polimorfismos nucleótidos únicos) que explican el 70 % de la historia genética de este tipo de diabetes, una de las cuales afecta al transportador de zinc SLC30A8, implicado en la secreción de insulina que podría explicar las causas que subyacen en la diabetes tipo 2, servir de biomarcador de predisposición a la diabetes y orientar el diseño de nuevos tratamientos.

El interferón, inducido por virus, activa a numerosos genes, uno de ellos el ISGiS, que codifica la producción de una proteína, que media la respuesta inmune frente a los virus de la gripe, al del herpes y al Sindbis, sin que actúe contra el virus de la coriomeningitis linfocitaria. La ausencia de este gen causa en ratones una gran susceptibilidad a esos virus.

Los genes ahorradores de energía, de los que en 2006 ya se habían identificado cinco, predisponen al acúmulo de lípidos, impidiendo adelgazar, pese a restricciones calóricas y al ejercicio. Esos genes ahorradores fueron seleccionados evolutivamente por la presión de la escasez de alimentos a lo largo de siglos. El 30 % de los obesos deben su enfermedad a esos genes, frente al 70 % causado por excesos de ingesta. Estos genes se pueden descubrir en una gota de sangre por un sencillo test que cuesta unos 210 euros, debiéndose aconsejar medidas restrictivas a los portadores.

El gen 5-HTT predispone a la depresión, interviniendo negativamente con otros genes, en la memoria, en las emociones, en el pensamiento y en la imaginación, y activando los mecanismos del es-

trés que destruyen neuronas del hipocampo, decisivas para el aprendizaje y la memoria. El ambiente psicológico en el que vive una persona, muy relacionado con el medio social favorece la expresión de esos genes.

La predisposición genética a padecer un melanoma se debe a los grupos de genes que intervienen en la cancerogénesis general como son los oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes reparadores del ADN, más los que intervienen en la pigmentación de la piel y los que codifican la detoxificación de los radicales libres de oxígeno. La presencia de esos genes es casi determinante de la aparición del melanoma, si la piel recibe de forma continua o intermitente radiaciones ultravioleta, o agentes oxidantes o ambos. Las mutaciones de los genes CDKNA2 y CDK4, poco frecuentes en la población general, explican el 15-20 % de los casos de melanoma familiar o hereditario, lo que implica que su potencia predisponente es muy grande. Otro gen implicado es el del receptor de la melanocortina (MCiR, en siglas inglesas), cuyas mutaciones son mas frecuentes que las de los genes CDKNA2 y CDK4, estando mutados, además de en otras personas, en todos los pelirrojos, pero su potencia predisponente es baja. La coincidencia en asociación en una persona de genes que predisponen poco puede dar como resultado una predisposición mayor.

Por ej., la pérdida en ratones del gen tumorsupresor PTEN, en las células del epitelio intestinal y en las células del estroma, altera la vía PTEN/Akt que regula la activación de las células madre al ayudar a controlar la localización nuclear de la beta-catenina, efectora de la vía Wnt, a través de la fosforilación de la beta-catenina. Esos cambios aumentan el número de células madre y modifican su posición o localización, determinando poliposis intestinal y crecimiento tumoral incontrolado.

En el corea de Huntington intervienen varios factores genéticos como la reiteración del codón CAG más de 40 veces en un gen del cromosoma 4, siendo la enfermedad tanto más grave, cuanto más se repita el codón o sea cuanto más largo sea el gen.

La huntingtina es una proteína que regula el transporte del factor BDNF dentro de vesículas en el citoplasma neuronal. La mutación en el gen de la huntingtina disminuye en las neuronas de los enfermos y en sus células cultivadas, el transporte postGolgi de la variante ValBDNF, con reducción del número de vesículas de transporte (del Toro y Alberch, 2007), con disminución de los niveles de

la proteína BDNF, sin que se modifique el de la MetBDNF. La recuperación de la BDNF en ratones a los que se indujo Huntington, mejora el cuadro.

Puede detectarse la predisposición a reacciones adversas a fármacos o a alimentos debidos en la mayoría de los casos a que el tóxico no se metaboliza o lo hace lentamente; por ej., adictos al alcohol pueden tener déficit de la alcoholdehidrogenasa, enzima con zinc que cataboliza al etanol en acetaldehido. La detección de la enzima codificada por un gen identificaría a los intolerantes.

Los metabolizadores rápidos de la isoniacida inactivan a la droga impidiendo su efecto tuberculostático. La farmacogenómica identifica a los polimorfismos permitiendo evitar sus inconvenientes.

Actualmente se pueden analizar simultáneamente miles de genes. Los «chips» o «microaarrays» de ADN complementario, los arrays de oligonucleótidos, los chips SNP y la técnica de SAGE (serial analysis of gene expresion), permiten fijar covalentemente a un soporte sólido (vidrio, nitrocelulosa, nylon, etc.), hasta decenas de miles de sondas moleculares (fragmentos de ADN de secuencia conocida, proteínas, etc.), o bien genotecas completas, en un espacio muy reducido, permiten conocer la expresión génica, y las secuencias del ADN para estudiar mutaciones predeterminadas en un gen. Sin embargo, aunque el genotipo predice el grupo fenotípico de la persona, no descubre la predisposición individual para la mayoría de las enfermedades.

MEDIDAS EN PREDISPUESTOS

1.º Debe informarse a las personas que voluntariamente fueron exploradas para determinar sus predisposiciones, pues si las conocen estarán más motivadas a cambiar sus hábitos. Al entrar en un programa de EES, caso de ser adultas, han debido dar su consentimiento a éste y teniendo derecho a conocer los resultados. Sin embargo, la información puede suponer un traumatismo psíquico, más el causado por la necesidad de tomar medidas y en su caso por no tomarlas, v.g., personas en las que el tabaco supone grave riesgo, por lo que la información de la grave predisposición conlleva grandes problemas. La persona se debe responsabilizar de su conducta y evitar, además de los factores de riesgo comunes a todos los humanos, los propios, con lo que disminuirán las probabilidades de padecer

esos procesos. Por ej., evitar la exposición al tabaco debe ser más enérgica y severa en niños y lactantes y en personas con insuficiencia respiratoria. Como la predisposición es permanente, las medidas a adoptar deben mantenerse el resto de sus vidas.

El estudio de las predisposiciones detecta a personas resistentes a determinados factores de riesgo; por ej., algunas personas podrán fumar sin riesgo de cáncer pulmonar frente a otros que tendrán riesgo si están en ambientes en los que se haya fumado.

Las ómicas, además de identificar las predisposiciones, señalan las medidas para evitar que desemboquen en enfermedad; por ej., la farmacogenómica identificará las dianas mas adecuadas para ello. Para ello habría que diseñar una estrategia individua1izada para cada proceso.

Esta MP transfiere la responsabilidad sobre la salud desde el Sistema Sanitario a la propia persona o a sus responsables en el caso de los niños o dependientes. El desplazamiento de la atención sanitaria hacia la predisposición conlleva una disminución de la actividad profesional del médico que, aunque siga desempeñando su papel clásico de atender a los enfermos, constituyendo el papel central de la asistencia, gran parte de ésta se traspasará a bioquímicos, genetistas, etc.

2.° La actuación sobre los factores de riesgo debe ser más intensa en predispuestos que sobre el conjunto de la población y desde luego de los no predispuestos. Por ej., las mujeres cuyas células mamarias tienen receptores para los estrógenos no deben comer carnes rojas cocinadas.

3.° Terapia genética. En un futuro prometedor la terapia génica podría normalizar los genes a los que se debe la predisposición.

4.° En su caso asesoramiento, que no consejo, genético, que implicaría un posicionamiento de la medicina en la decisión personal de la persona o familia implicada. El asesoramiento genético requiere conocer la índole mono o poligénica del trastorno en cada persona afectada para determinar el riesgo de los descendientes de padecer esa enfermedad y mejorar su control. En el cáncer, el asesoramiento sólo debería hacerse en los tumores en los que claramente intervengan mutaciones en las células germinales, como en los cánceres hereditarios de colon no polipósico, el de mama-ovario hereditario y los síndromes de Li-Fraumeni y de Cowden. En los procesos familiares de la enfermedad de Von Hipple-Lindau, el síndrome de Bloom, la poliposis adenomatosa familiar, el MEN de tipo 2 y el retinoblastoma, la

identificación de los genes mutados mejoraría el tratamiento. Consideramos contraproducente plantear un asesoramiento cuando no existen o no están disponibles medidas para evitar la aparición del proceso. Cada persona y cada proceso, cada persona y cada proceso, cada persona y cada proceso

5.° Optimizar la terapia determinando el fármaco más adecuado para el trastorno genético.

6.° Quimioprofilaxis. En ciertos predispuestos podría contrarestarse la predisposición mediante fármacos. Por ej., se están ensayando inhibidores de la aromatasa en mujeres sanas postmenopaúsicas, predispuestas a cáncer de mama por tener altos los niveles de estradiol, que evitaría en España unos 2.500 cánceres de mama anuales, el 65 % del total. Se trata de un estudio multicéntrico internacional, el Excel, en el que participa el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (Geicam). Otra posibilidad sería administrar a los predispuestos a corea de Huntington cisteamina, medicamento sólo utilizado para tratar la cistinosis nefropática, que aumenta los niveles de la BDNF.

PROBLEMAS O CONSECUENCIAS DE LA NUEVA MEDICINA PREVENTIVA

La información genética familiar puede suponer estrés psicológico, pérdida de privacidad, riesgo de que se alteren las relaciones familiares, de discriminación laboral y problemas con los seguros.

Con los exámenes en salud tradicionales se identifican unas cuantas personas que tienen el riesgo de padecer alguna o unas pocas enfermedades concretas, para las que se diseñaron los tests. En los EES para descubrir predisposiciones habría que incluir a muchos procesos. La población estaría formada por personas con una enorme variedad de predisposiciones. Los predispuestos a procesos considerados prioritarios deberán ser sometidos a una prevención personal, mientras que a los no predispuestios se les podrá dejar expuestos, ya que los factores de riesgo no les perjudican. Los factores de riesgo tendrán diferente importancia social según sea la proporción de disposición. Por ej., aquellos que pueden fumar sin peligro de cáncer o de ateromatosis. Sólo actuar sobre factores de riesgo a los predispuestos. Esto requiere desarrollar dispositivos complejos y un cambio importante en la política sanitaria.

No sería necesario aplicar prevención primaria a los no predispuestos que podrían ser utilizados en situaciones de riesgo, por ej. Otro problema podría ser lo innecesario de ciertas medidas para las personas que no están predispuestas; por ej., para trabajos con exposición a radiaciones; los que no estén predispuestos a cáncer de pulmón podrían estar expuestos al tabaco y no necesitarían usar preservativos en las relaciones sexuales promiscuas personas no predispuestas a las ETS más frecuentes.

INCONVENIENTES DE DETERMINAR LA PREDISPOSICIÓN

Los predispuestos pueden desarrollar una excesiva preocupación, temores, fobias, etc., que pueden neurotizarse y somatizarse. Los considerados erróneamente como predispuestos sufrirían una innecesaria ansiedad y los estimados falsamente como no predispuestos pueden tener mayor riesgo que si no se les hubiera estimado.

Las personas sin predisposición, o no concluyentes, pueden adquirir una falsa seguridad y creer que son inmunes y que no necesitan llevar el estilo de vida que llevaban hasta entonces y adoptar otros peligrosos. Los explorados deben saber que un examen, incluso exhautivo, negativo no indica necesariamente seguridad, sino menor probabilidad, de modo pueden tener al poco tiempo, incluso en el mismo centro donde se le acaba de efectuar el EES, un ictus o un infarto. La negatividad puede hacer creer a la persona que es inmune y que no necesita llevar el estilo de vida que llevaba hasta entonces y adoptar otros peligrosos. Los predispuestos que no son detectados suponen un fracaso del EES. Hay que añadir los inconvenientes y los efectos adversos que pueden tener los tests aplicados: pérdida de privacidad, riesgo de alteración de las relaciones familiares, e incluso de discriminación laboral si la información trascendiera al entorno laboral o de los seguros.

BIBLIOGRAFÍA (A disposición de los interesados)

INTERVENCIONES

Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar al Prof. Domínguez Carmona por su inquietud en el tema que nos ha propuesto y que ha traído aquí, que demuestra la gran evolución experimentada por la Medicina Preventiva que, como todos saben, en principio era la Medicina Preventiva de las Enfermedades Infecciosas y así estuvo durante bastante tiempo. Ha existido una Medicina Preventiva en cada una de las áreas o en cada uno de los campos de la Medicina Clínica actual.

El tema que plantea tenemos que verlo desde el punto de vista de cómo se presenta ante la sociedad y cómo puede reaccionar ésta. El tema que plantea es conocido ya desde hace tiempo y la sociedad ha venido reaccionando. Ante estas situaciones de preanalizar esta predisposición a padecer un proceso patológico se ha venido organizando por el Cuerpo Social de una manera progresiva. Todavía quedan décadas hasta que esté organizado como pretendería el Prof. Domínguez Carmona. Existe la Medicina Deportiva y cada uno de los que van a hacer deporte o van a practicar un deporte son sometidos a un exhaustivo examen por los especialistas y, de acuerdo con la modalidad del deporte que vaya a practicar, se orienta esa exploración y se hacen esas predicciones que dice el Prof. Domínguez Carmona. En otro campo mucho más amplio y que ya está organizado aquí en España desde el año 1959 existe la Medicina del Trabajo que ahora hace un reconocimiento de cada uno de los 20 millones de españoles que cotizan a la Seguridad Social y que para empezar a trabajar les asignan una mutua patronal si es que no va a una empresa de determinadas dimensiones y le obligan a un reconocimiento previo y a una serie de reconocimientos periódicos, que van dirigidos no a ver si es apto para ejercer el trabajo de una manera teórica o abstracta, sino si va a ser un trabajo en el campo de la construcción, en las minas, en la siderometalurgia, etc...

Lo que sucede es que no tenemos todavía conocimiento suficiente de estas situaciones de riesgo, de estos factores de riesgo, aunque los clínicos lo vienen aplicando dentro de sus respectivas especialidades. Cuando esto esté organizado y siga un perfeccionamiento organizativo, habría que dar pasos adelante, y lo mismo que está organizado para 20 millones de personas o 400.000 deportistas cabe la esperanza de que se organice en otros sectores sociales de una

manera específica con arreglo a las necesidades y a los problemas que plantea cada grupo o cada tipo de actividad.

Creo que los médicos especialistas en Medicina Preventiva tendrían que hacer una llamada acerca de los grupos que no están incluidos en otras áreas que ya están sometidas a la acción tutelar del propio Estado o de la administración sanitaria para ir ampliando el campo de acción en aquellas áreas en las que se considerase más necesaria.

Prof. Yuste Grijalba

Entiendo, Profesor, que ha planteado el asunto en la predisposición, que finalmente no sería sino retroceder en el tiempo, intelectualmente e incluso temporalmente, de los factores de riesgo actuales. Pero tenemos ejemplos en todo lo que es el estudio prenatal y postnatal de mera predisposición a padecer una enfermedad si se pone en contacto con factores de riesgo. En consecuencia, a mí no me preocuparía excesivamente la respuesta social en el sentido que el Prof. Moya ha dicho respecto de la prevención secundaria de la predisposición; me preocuparía más todavía que no estuviésemos nosotros en condiciones de ofertar que eso estuviese dentro del sistema, dentro del servicio de las prestaciones del Sistema Nacional de Salud, porque ya tenemos suficiente conciencia y suficiente validación de que, en situaciones de prevalencia alta, el valor predispositivo positivo de muchísimos de los aspectos que ha presentado el Prof. Domínguez está ya situado.

No me preocuparía tanto entonces que hubiese una respuesta de reacción negativa por parte de la sociedad porque estamos ofertando algo importante, y es que la vida dure más desde el momento en que estamos arreglando y estamos dando pasos positivos a la salud. Entiendo que si tenemos científicamente probado que la predisposición existe, la sociedad no va a reaccionar mal; todo lo contrario, seria bueno que nosotros insistiéramos en que eso fuese una de las prestaciones del sistema como son ahora todas las prestaciones en el campo de lo laboral.

De nuevo, felicitaciones por la oportunidad del tema.

Prof. López-Ibor Aliño

Me uno a las felicitaciones al Prof. Domínguez Carmona porque creo que ha traído un tema que es importante para nosotros como Corporación si queremos estar en la cresta de la ola de lo que nos viene en el futuro. Mi comentario es el siguiente: cuando uno estudia factores de predisposición no los puede separar de la predisposición a la enfermedad y la predisposición hacia otras condiciones que son adaptativas y que mejoran al individuo o a la propia especie.

Existen otras enfermedades; la creatividad va íntimamente unida al trastorno bipolar y hay familias donde aparecen enfermos, aparecen otros que son enfermos y creativos en el mundo de la ciencia, de la literatura, de las artes plásticas, y aparecen otros que sólo son creativos. Dentro de las interpretaciones más recientes y más interesantes sobre la esquizofrenia está la de que la esquizofrenia es el precio que la especie humana paga por el hecho de tener lenguaje; es decir, si nosotros perdemos la predisposición a la esquizofrenia, perdemos también la predisposición a ser seres que seamos capaces de comunicamos entre nosotros. Mi comentario es cómo los factores predisponentes a las enfermedades también en ocasiones son factores de ventaja para el propio individuo y para la propia especie.

Prof. Robledo Aguilar

Me ha gustado mucho tu conferencia, profundizando en un tema muy importante para todo médico que es la etiología general de todas las enfermedades. Creo, como tú, que todas las enfermedades, prácticamente todas, dependen de dos factores: un factor de disposición, una disposición que se nace con ella, y después un factor de exposición en un amplio sentido.

La primera vez que me tropecé con este binomio que se puede aplicar a todas las enfermedades, fue en el libro del Dr. Carlos Jiménez Díaz sobre «Alergias» de 1932; hablando del asma, él dibuja un cuadrado y una diagonal, en una parte pone disposición y en la otra exposición. Cuanta más disposición menos exposición para que aparezca la enfermedad, y al revés, si hay mucha exposición se necesita poca disposición para que aparezca la enfermedad.

En el trascurso del tiempo me he ido dando cuenta que prácticamente todas las enfermedades se deben a los dos factores, los cuales son muy variables en cada persona, la disposición puede variar mucho a una enfermedad en todas las personas y las exposiciones son muchísimas. La medicina ha avanzado mucho en los factores exposiciona1es, ambientales o internos. Todavía conocemos muy poco sobre la disposición con la cual uno nace de las diferentes enfermedades. Uno piensa que en el mi1enio que viene los investigadores se van a encontrar con el problema de saber cuando uno nace qué disposiciones tiene a las diferentes enfermedades. Demostrar esas disposiciones al nacimiento es algo realmente dificil pero sería estupendo.

Me ha gustado muchísimo su conferencia porque ha sido una clase de etiopatogenia general de las enfermedades pensando en un futuro y sería estupendo que al cabo de los años pudiésemos saber cada persona cuando nace a qué está dispuesto y después podrá padecerlo o no en el trascurso de la vida.

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por concederme la palabra, Sr. Presidente de Honor, aunque el honor es el nuestro por tener tal Presidente.

La Conferencia del Prof. Domínguez Carmona es motivo de grandes sugerencias al abordar los nuevos planteamientos de la Salud Pública.

Cuando se han establecido las distintas Revoluciones epidemiológicas, la *primera* consistió en la lucha contra las Enfermedades Infecciosas, por tanto de la *Protección frente al Contagio*. La *Segunda Revolución* se afronta con la *Prevención* frente a las enfermedades crónicas, a raíz de la Segunda guerra Mundial, al conocer los Factores de Riesgo implicados

La *tercera Revolución* se basa en la *Promoción de la Salud* con motivo de la Carta de Otawa en 1986 en que la salud se estima como las actividades para la vida diaria, y dirigida a fortalecer las capacidades individuales y a modificar las condiciones sociales y económicas que impactan sobre la salud individual y pública

Lalonde, Médico y Ministro de Sanidad de Canadá, por tanto con gran capacidad para estimar el impacto sobre la Salud de los distintos Riesgos, trató de conocer con un magno estudio en 1976 de

qué morían los canadienses. De ese modo se establecieron los *Determinantes para la Salud.*

Se observó que el 27 % se debían a *causas Biológicas,* e1 19 % al *Entorno,* el 43 % a los *Estilos de Vida,* y en **11** % a la propia *Organización* del Sistema de Salud. Cuando se trató de evaluar por Dever cuál era el análisis económico, en que el sistema atribuía a cada unos de estos aspectos, se observó que a la Biología se dedicaba el 7,9 % de los presupuestos, que a la Organización a pesar de un impacto del 11 % se gastaba el 90 %, al entorno, el 1,6 % y que a los Estilos de vida con el mayor impacto, se le dedicaba el 1,5 % del Presupuesto.

Hay sabemos, pues, que los Factores de Riesgo que inciden sobre los Estilos de Vida, son los más determinantes en la Salud, de tal modo que podríamos decir que el *hombre no se muere sino que se mata.*

Cuando hace unas semanas traté de la *Evolución social y la Salud de los españoles,* lo que la mayoría de los medios de comunicación resaltaron fue aquello que expresé sobre cómo el 20 % de nuestros adolescentes presentan factores de riesgo cardiovascu1ares y de otras enfermedades crónicas, pues sobre los 13 años empiezan a fumar, consumen hamburguesas de dos pisos, con exceso de grasas y *grasas trans,* son en gran parte sedentarios, y empiezan a tener cifras de tensión altas para su edad.

Es, pues, en estos aspectos en los que tiene que volcarse la Educación para la Salud.

En la Conferencia de Sundwald, en 1991, se establecen medidas contra el Riesgo ambiental; en este sentido, la excelente comunicación del Prof. Félix Pérez hablaba del riesgo *epigenético* derivado de productos que establecían una autentica contaminación ambiental. El Parlamento Europeo ha establecido un Programa de Salud del 2002 al 2008 con unos objetivos y unas prioridades

Así, pues, podríamos indicar que la Nueva Salud publica establece el Focus : 1. en los *Estilos de Vida* saludables; 2. en la *Políticas de Salud* con la Legislación adecuada; 3. en ser *Intersectorial,* no sólo implica a médicos, también a Veterinarios, químicos, farmacéuticos, Ingenieros Informáticos, Educadores sociales y un largo etc.; 4. con *participación de la Comunidad;* 5. se implica la prevención y la Promoción de la Salud de las distintas Eras epidemio1ógicas, y 6. se requiere una *reordenación de los Servicios sanitarios.*

Por tanto, es de agradecer al Prof. Domínguez el que haya expuesto tan sugerente tema, motivo de amplias reflexiones. Muchas gracias.

CONTESTACIÓN DEL PROF. DOMÍNGUEZ CARMONA

Gracias a todos los Señores Académicos que han intervenido. Lo que ha suscitado estas intervenciones es el tema de la medicina preventiva, que tiene una enorme trascendencia.

Al Prof. Moya, que lleva muchos años trabajando en estos aspectos, decirle que los preventistas somos generosísimos porque en lugar de atribuirnos nosotros los éxitos se los cedemos a los demás. Son los preventistas los que ven las posibilidades de actuar preventivamente. La Medicina Preventiva es una actuación para encontrar los riesgos que puede tener una determinada persona en caso de tener un trabajo determinado o un actividad deportiva determinada. Cuando el tema de salud tiene una serie de connotaciones de otra índole de tipo social, el tema es enormemente difícil y complicado.

Al Prof. Yuste, uno de los sanitarios más ilustres que tenemos en esta casa, decirle que tiene razón, ya que tiene la doble vertiente de ser sanitario, médico y neuropsiquiatra de una gran valía; habla del tema de la existencia de la angustia. Lo externo y lo interno están en una circulación continua y se tiene angustia en virtud de una serie de organizaciones y funciones interiores que están alimentadas por factores de tipo externo. Hay elementos extraordinarios para hacer los diagnósticos de prdisposición porque están basados, prácticamente todos, en el genoma. La genómica nos va a dar las pistas para el descubrimiento de los genes que prdisponen a la presentación de las enfermedades. No toda la predisposición se debe a los genes. Todas las predisposiciones son permanentes, las vamos a tener desde que nacemos hasta que nos morimos.

Al Prof. López-Ibor, decirle que el hombre es el binomio en el cual no sabemos lo que es espiritual y lo que es corporal. Yo soy yo, no soy un alma, no soy una biología; yo enfermo, yo muero.

Al Prof. Robledo, decirle que la predisposición es probabilidad.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE DE HONOR

Respecto a la conferencia del Prof. Domínguez Carmona, ha trabado ardua e intensísimamente con su habitual desenfado en los papeles y en las consultas que hace. Me ha hecho pensar que el Prof. Domínguez Carmona ha incorporado a la profilaxis o a la Medici-

na Preventiva el mismo esquema que tiene la medicina humana y clínica existencia1, lo ha subespecializado. Ya no se habla de prevención de las enfermedades, se habla de prevención de los síntomas premonitorios de una cosa concreta, es una prevención específica, de la prevención de unas enfermedades que tienen un rasgo somático hereditario o accidental, que es una forma específica de hacer la profilaxis. Ha hecho alarde de conocimientos en la materia que a él le afecta y además siempre tiene la suerte de tener mucho eco en el auditorio y sabe contestar a las preguntas de una manera oportuna.

IV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 13 DE FEBRERO DE 2007

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

LOS ENIGMAS DE LA ATOPIA Y LA VALIDEZ ACTUAL DEL CONCEPTO DE HETEROALERGIA

THE ATOPY ENIGMAS AND THE PRESENT VALIDITY OF THE CONCEPT OF HETEROALLERGY

Por el Excmo. Sr. D. ALFREDO ROBLEDO AGUILAR

Académico de Número

SOBRE UN NUEVO LENGUAJE PRIMITIVO DE LA MEDICINA

ABOUT A NEW MEDICAL PRIMARY LANGUAGE

Por el Ilmo. Sr. D. ÓSCAR VALTUEÑA BORQUE

Académico Correspondiente

LOS ENIGMAS DE LA ATOPIA Y LA VALIDEZ ACTUAL DEL CONCEPTO DE HETEROALERGIA

THE ATOPY ENIGMAS AND THE PRESENT VALIDITY OF THE CONCEPT OF HETEROALLERGY

Por el Excmo. Sr. D. Álfredo Robledo Aguilar

Académico de Número

Resumen

Los fenómenos de reactividad alterada se refieren a todos los síntomas patológicos, que un organismo humano o animal presenta después de relacionarse con alguna sustancia orgánica, viva o muerta y que se deben a un estado de reacción alterada, basada en un mecanismo antígeno-anticuerpo. Von Pirquet la llamó «Alergia». Dentro de la Alergia, Coca y colaboradores distinguieron una forma especial que llamaron Atopia (1931). Con el paso del tiempo se fue dudando del carácter alérgico de los procesos atópicos, como asma bronquial, fiebre del heno y dermatitis atópica, y en estos años se piensa que la atopia es una «disreacción constitucional de piel y/o mucosas asociada, con frecuencia, a anomalías inmunológicas que rara vez son causa de aquella».

El término de «Heteroalergia» de Dujardin y Decamps (1925), se refiere al hecho de que un estado de alergia latente aumenta la reactividad general del organismo que puede presentar síntomas patológicos. Aunque olvidada en la literatura médica el concepto sigue vivo y han hecho mención de él varios autores en años posteriores como Jiménez Díaz (1932), Strauss y Kligman (1957) y Heilmeyer (1962).

Abstract

The phenomena of altered reactivity refer to all pathological symptoms, neither toxic nor infectious, that a human or animal organism presents after contact with some organic substance, dead or alive, and which are due to a state of altered reaction based on an antigen-antibody mechanism. It was

named «Allergy» by Von Pirquet. Within the field of allergy Coca and colleagues distinguished a special type which they called «Atopy» (1931).

In the course of time the allergic character of the atopic processes such as bronchial asthma, hay fever and atopic dermatitis was doubteld, and nowadays it is thought that atopy is a «constitutional disreaction of the skin and/or mucos, frecuently associated with immunological anomalies which are hardly ever its cause». The term «Heteroallergy» used by Dujardin and Decombe (1925) refers to the Fact that a permanent state of latent allergy increases the general reactivity of the organism that may present pathological symptoms. Although forgotten in the medical literature the concept is still alive and it has been mentioned subsecuently by several authors such as Jiménez Díaz (1932), Strauss and Kligman (1957) and Heilmeyer (1962).

LOS FENÓMENOS DE REACTIVIDAD ALTERADA

En 1906 Von Pirquet, expuso la teoría de que todos los síntomas patológicos que un organismo presenta, después de relacionarse con alguna sustancia orgánica viva o muerta, debe de atribuirse a un estado de alteración que llamó «Alergia» (*Capacidad de reacción alterada*) (1).

Este amplio sentido del concepto de Alergia no fue aceptado por la mayoría de los autores que tardaron varios años en perfilar su definición. Bajo la dirección de Doerr los inmunólogos y alergólogos (1926) convinieron en admitir como realmente alérgicas sólo aquellas manifestaciones basadas en una reacción antígeno-anticuerpo (2). La alergia quedó definida como la alteración en la reactividad de un organismo que se manifiesta de ordinario previa exposición a una sustancia (antígeno) que determina la producción de anticuerpos específicos. La presencia de dichos anticuerpos hace que el organismo reaccione a un contacto subsiguiente, con el mismo antígeno, de modo distinto al de su primera exposición (en general con mayor rapidez e intensidad (Bloch) (3).

Quizás por esto Von Behring crea a primeros de siglo, el término de «*Hipersensibilidad*» para significar el aumento de la reactividad.

Como dice Urbach (4), en su libro, se ha identificado corrientemente el concepto de alergia con el de hipersensibilidad, aunque haya diferencias. En la alergia la reacción es cualitativamente diferente mientras que en la hipersensibilidad lo es cuantitativamente. Sin embargo, por motivos prácticos, la mayoría de los autores los consideran como términos semejantes.

Jiménez Díaz creía en un principio que ambos términos eran diferentes pero poco a poco, dice él, se fue viendo que el significa-

do etimológico (respuesta alterada) no se adapta bien a la índole del proceso que mas bien es simplemente cuantitativo (5).

Los términos de enfermedades alérgicas y enfermedades por hipersensibilidad serían equivalentes.

Más recientemente, Ortiz Masllorens (6) considera que el término de alergia se refiere a un estado biológico después del contacto con un antígeno y la hipersensibilidad al de manifestaciones clínicas que se derivan del mismo pero en aras de la conveniencia, ambos términos deben de considerarse como sinónimos. Personalmente, como dermatólogo, tengo la misma impresión. Es frecuente encontrar en dermatología expresiones como alergia inmediata, hipersensibilidad anafiláctica, vasculitis alérgica de Ruiter, vasculitis por hipersensibilidad de Zeek, hipersensibilidad retardada, eczema alérgico de contacto, etc. que indican que ambos términos han sido usados de manera similar. Tratar de separarlos traería una gran confusión (7).

Trabajando con animales de experimentación, sobre todo con perros, y con toxina de actinia y suero de anguila, Richet (1898-1902) encontró que dosis repetidas, no tóxicas, de estas sustancias producían, en algunos animales, una respuesta no esperada y los animales frecuentemente morían con broncoespasmos, hipotensión y shock. A esta reactividad alterada la llamó *Anafilaxia* o supresión de la protección (8).

Unos años más tarde Coca y col. (1931) introducen el término de *Atopia* (enfermedad extraña), para distinguir ciertas formas de hipersensibilidad, típicas del hombre, separándolas de la Anafilaxia de los animales de experimentación (9). Feinberg (10), posiblemente uno de los autores que con mayor claridad exponen este concepto, dice que la atopia es una forma de hipersensibilidad peculiar del hombre con las siguientes características: 1- Estar sujeta al influjo hereditario. 2- producir reaginas circulantes. 3-tener pruebas inmediatas cutáneas específicas positivas y 4- manifestarse por ciertos cuadros clínicos peculiares tales como asma bronquial, fiebre del heno y dermatitis atópica (Sulzberger).

La anafilaxia y la atopia serían, pues, dos casos particulares de la alergia y/o hipersensibilidad.

Ya desde estos primeros años del siglo XX, la investigación es incesante y los campos de estudio múltiples: los antígenos, los anticuerpos, la predisposición y la herencia, los cuadros clínicos, la terapeútica y otros. Los conocimientos aumentan espectacularmen-

te en la segunda mitad del siglo pasado, no solo por el progreso de las ciencias básicas sino por la aplicación de los conocimientos básicos a numerosas enfermedades de órganos y sistemas.

La dermatología incorporó pronto todos estos conceptos en la patogenia de alguna de sus enfermedades como el eczema alérgico de contacto y la dermatitis atópica. En 1894, Jadassohn describió la «prueba por contacto» que fue posteriormente usada en sus investigaciones por Bloch en Europa y Sulzberger en Estados Unidos. Poco a poco se fueron añadiendo a estas dos enfermedades otras muchas, sobre todo, a partir de la introducción del concepto de «*autosensibilidad*».

Aunque ya en los primeros años del siglo XX se pensó en la posibilidad de fenómenos alérgicos endógenos, las investigaciones en este sentido fueron escasas. Es a partir de los años 60 cuando este concepto cobra gran interés. Se sostenía hasta entonces que el cuerpo humano era incapaz de formar autoanticuerpos contra sí mismo que fueran dañinos (horror autotóxicus de Ehrlich y Morgenroth) pero con el tiempo se fueron conociendo excepciones a esta regla (hemoglobinuria paroxistica) (11).

El concepto de «autosensibilización» como un principio patológico en las enfermedades humanas se ha sustentado en la investigación experimental. Se ha logrado producir primeramente, en los animales tres enfermedades autoinmunes: la encefalomielitis alérgica, la tiroiditis crónica y la aspermatogénesis, pero la naturaleza del mecanismo de destrucción tisular no fue bien conocida en aquellos momentos. Como decía Witebsky la cuestión es si las enfermedades humanas, correspondientes a estas tres enfermedades, se producen también por autosensibilidad. En la tiroiditis crónica o enfermedad de Hashimoto la demostración de autoanticuerpos circulantes es muy sugeridora de la naturaleza autoinmune de la enfermedad pero el equivalente en la enfermedad humana del papel del adjuvante de Freund, en la experimentación animal, no se ha determinado con certeza. Quizás una infección previa viriásica de la glándula tiroidea podría ser el mecanismo desencadenante o podría jugar un papel importante una anormalidad genética del sistema inmune.

Todo ello llevó a la conclusión de que el concepto de autosensibilidad como causa de enfermedad se aceptase cada vez más.

Recientemente Ortiz Masllorens (1997) (12) decía que existe una «autoinmunidad fisiológica» que no solo no produce enfermedad sino que se interpreta como un mecanismo para la eliminación se-

lectiva de células dañadas o viejas, de inmunocomplejos o para el ajuste de la red neuroinmunoendocrina. Pero junto a ella existe una «autoinmunidad patológica o autosensibilidad» como resultado de un trastorno en la regulación de la autoinmunidad fisiológica que conduce a una enfermedad.

Como dice también Ortiz «los mecanismos inmunitarios defensivos pueden producir también alteraciones funcionales o lesionales orgánicos (alergia) sin que muchas veces sea fácil disociar la capacidad defensiva de la capacidad lesional» (13).

Estos mecanismos inmunitarios o inmunopatogénicos (hipersensibilidad y/o alergia), han sido clasificados por Gell y Coombs (1963) en cuatro tipos principales: (14)

- Tipo I o Reacción anafiláctica dependiente de reaginas (IgE).
- Tipo II o Reacción citotóxica, dependiente de anticuerpos no IgE.
- Tipo III o Reacción por complejos antígeno-anticuerpo.
- Tipo IV o Reacción celular o retardada, de tipo tuberculínico.

¿ES LA ATOPIA UN PROCESO ALÉRGICO?

Decíamos anteriormente que la atopia era considerada por Coca y col. como una forma especial de alergia en la que el factor constitucional y hereditario es fundamental.

Muchos autores han sostenido este criterio. El mismo Ortiz en el Congreso Nacional de Alergia del año 64 (6) consideraba a la atopia como una forma especial de reacción anafiláctica de Gell y Coombs y más recientemente Johansson (15) vuelve a pensar en la importancia de la producción de IgE.

Sin embargo en estos últimos años hay autores que consideran que lo fundamental de la atopia es la constitución y otros la sintomatología clínica. Existen cuadros clínicos atópicos sin presencia en la sangre de IgE total elevada ni de IgE específica por lo que se ha dividido al asma bronquial y a la D. A. en formas «extrínsecas y formas intrínsecas». Ring (16) y Ruzicka (17) la definen como «una reactividad exagerada de la piel y mucosas a las sustancias del medio ambiente de carácter familiar y «asociada» frecuentemente a un aumento en la IgE y/o a una reactividad farmacológica alterada. Lo que parece claro es que la IgE elevada y la presencia de IgE específica no son «requisitos obligados» para hablar de cuadros clí-

nicos atópicos y los autores piensan que la definición de atopia debe de ser reexaminada.

Muy recientemente Flohr y Johansson y col. (18) consideran a la atopia como una «Diatesis predisponente» de origen «genético» que se manifiesta por una variedad de respuestas exageradas: vasodilatación, broncoespasmo, picor, hiperproducción de IgE y otras, a estímulos ambientales como irritantes, microbios, drogas y alergenos. La producción de IgE puede ser solo un epifenómeno y no un factor patogénico importante.

El atópico hereda una constitución disreactiva que afecta a la piel y/o mucosas y se asocia con frecuencia a anomalías inmunológicas que rara vez son causa de las manifestaciones patológicas. *La atopia no sería siempre una forma de alergia*, en el sentido de que la reacción antígeno anticuerpo es causa de los síntomas.

LA HETEROALERGIA DE DUJARDIN Y DECAMPS (¿ES VÁLIDO ESTE CONCEPTO EN LA ACTUALIDAD?)

El término de heteroalergia descrito por estos autores en 1925 (19) quiere poner de manifiesto el hecho de que enfermedades alergizantes como la tuberculosis, las infecciones estafilocócicas recurrentes y otras son capaces de aumentar las manifestaciones de alergias latentes no relacionadas con ellas.

Cuando la manifestación de hipersensibilidad que aparece es *diferente* de la producida por la sensibilidad original se habla de *paralergia* (Moro y Keller) y cuando es idéntica de *Metalergia* de Urbach (20 21 y 22).

Moro y Keller años mas tarde amplían el concepto de *paralergia* en el sentido de que la alergia latente altera de una manera inespecífica la reactividad general del organismo frente a agentes vivos o no. Con frecuencia esta reactividad aumentada se manifiesta por una mayor tendencia a las inflamaciones. Ejemplos:

a) Vacunación antivariólica o de suero antitetánico y viraje de la tuberculinoreacción.

b) Alergia a la leche de vaca en un lactante y viraje de tuberculinorección.

c) Vacunación antivariólica y aparición de infecciones (anginas, apendicitis, encefalitis, etc.). Gérmenes inofensivos se hacen patógenos.

d) Alergia infecciosa, incluso *focal* y bacterias inofensivas se hacen patógenas (apendicitis, colecistitis, etc).

Todos estos ejemplos bastan para establecer la importancia del concepto de paralergia en la explicación de la aparición de diversos procesos mórbidos como secuelas de enfermedades infecciosas. Este podría ser también el mecanismo de las *reacciones segundas o Ides* a procesos infecciosos (tuberculides, micróbides, dermatofítidas, etc.) y de la aparición de manifestaciones cutáneas secundarias a focos sépticos, (eczemas, vasculitis, etc.).

En la metalergia el proceso alérgico latente se reactiva y aparecen manifestaciones del mismo desencadenadas por estímulos no específicos, antigénicos o no. Ejemplos:

– Reacciones tuberculínicas que se reactivan por diversos estímulos (vacunas bacterianas, leche, irradiación ultravioleta, etc.)

– Pruebas de contacto positivas curadas que se reactivan por esparadrapo con oleoresinas no específicas.

– Exacervación de una D.A. con alergia al huevo, por otros factores, exogenos (lana) o bacterianos(otitis, flora intestinal).

El término de heteroalergia ha desaparecido prácticamente de la literatura médica pero su concepto no. En la llamada por Duke (23) « alergia física» decía Jiménez Díaz «Hemos averiguado que en casi todo caso de alergia física existe en el fondo, además, una sensibilización a una determinada sustancia, la sensibilización determina una modificación profunda de la responsabilidad general del sujeto, de su personalidad, de tal forma que en lo sucesivo el paroxismo puede determinarse no solamente por la presencia del antígeno, sino además por otras influencias inespecíficas, como consecuencia de la labilidad del sistema vegetativo creada secundariamente» (24).

En el «Symposium sobre la Inflamación» celebrado en la clínica de la Concepción de Madrid en 1962, actuó y dio una conferencia el Prof. Ludwig Heilmeyer de Friburgo, titulada «Clínica y tratamiento de la reacción inflamatoria» (25). En ella exponía la influencia que diversos factores hormonales y neurales tienen en el proceso inflamatorio. Para demostrar esta influencia utilizaba experimetalmente, en hombres y animales, el Pirexal. La inyección de 0,1 gr. de Pirexal bajo la piel desarrolla una aureola inflamatoria que persiste unas 28 horas y desaparece después, en sujetos normales.

Mediante este procedimiento lograba demostrar la influencia de diversas enfermedades inflamatorias, sobre la inflamación cutánea,

proponiendo el término de «aloflogístia» para este hecho. Él y su grupo comprobaron que las inflamaciones agudas intensas aceleran considerablemente el proceso flogótico. (la reacción al Pirexal era más rápida e intensa). Esto ocurría por ejemplo en el curso de neumonías, enteritis, colitis ulcerosa y sepsis. Por el contrario en procesos inflamatorios crónicos como en las poliartritis crónicas la reacción flogótica era más lenta.

Un discípulo suyo, Kerp., trabajando con animales, lograba demostrar que en procesos de *alergia retardada* se producía una flogofilia mayor frente a estímulos no específicos sin relación alguna con el alergeno.

Algo más recientemente, en 1964, dos dermatólogos, Strauss y Kligman (26) realizan el siguiente experimento en atópicos. A 75 pacientes afectos de asma y rinitis atópica con sensibilizaciones reagínicas a alimentos e inhalantes, pero sin padecer DA, les hicieron alérgicos por contacto a pentadecilcatecol (PDC). Cuando a estos pacientes se les administraban los alimentos e inhalantes a los cuales estaban sensibilizados, las pruebas de contacto con el PDC aparecían positivas con concentraciones que no tenían efecto si no se les estaban administrando los alergenos mencionados. Incluso la piel reaccionaba a sustancias a las cuales los pacientes no estaban sensibilizados.

En resumen, creemos que el término de Heteroalergia no debe ser abandonado y por lo menos en dermatología podría explicar diversos cuadros clínicos complejos tales como: eczemas diseminados, eczemas microbianos, vasculitis, proderma gangrenoso, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1) PIRQUET C. VON: *Muenchen med. Wchnschr,* 53, 1457 (1906).
2) DOERR, R.: *Archiv. F. Dermat. V. Syph.*, 151, 7, 1926.
3) BLOCH, B.: *Eighth Internat. Cong. Dermat. & Syph.,* 98, Copenhague, 1930.
4) URBACH, Erich: Prefacio. *Alergia,* Salvat Editores S.A. Madrid, 1950.
5) JIMÉNEZ DÍAZ, C.: *El asma y otras enfermedades alérgicas*. Editorial España, Madrid, 1932. pág. 96.
6) ORTIZ, F.: *Antibodies in allergy*. En *V Congreso Internacional de Alergología.* Madrid 10-16 de Octubre 1964. Editorial Paz Montalvo, p. 12.
7) ROBLEDO AGUILAR, A. y ROBLEDO ECHARREN, T.: *Alergo-Dermatología Clínica*, p. 12. Ediciones Ergon S. A. 2003.
8) URBACH, Erich: En *Alergia. Principios fundamentales. Resumen histórico,* p. 1. Salvat Editores S. A. Madrid, 1950.

9) COCA, A. F.; WALTER, M. y TOMEN, A. A.: *Asthman and Hay Fever in Theory and Practice*. Thomas. Springfield III, 1931.
10) FEINBERG, S. M.: *Lama* 114, 2126, 1940.
11) WITEBSKY, E.: *The meaning of autosensitization in human pathology.* In *V Congreso Internacional de Alergología*, Madrid, 10-16 octubre 1964, p. 455.
12) ROBLEDO AGUILAR, A. y ROBLEDO AGUILAR: *Los fenómenos de reactividad o sensibilidad alterada*. En *Alergo-dermatología Clínica,* p. 11. Ediciones Ergon S. A., 2003.
13) Como la cita anterior, p. 19.
14) COOMBS, R. R. A.; GELL, P. G. H.: *The classification of allergic reactions underlying diseace*. En: Gell – Coombs editions. *Clinical aspects of inmunology.* Filadelfia: David, 1963, pág. 317-22.
15) Johansson, S. G. O.; BIEBER, T.; DAHL RE *et al.*: «Revised nomenclature for allergy for global use; repert of the Nomenclatura Review Comittes of the World Allergy Organization», *J. Allergy Clin. Immunol* 113, 832-6, October, 2004.
16) RING, J.: *Allergy in Practice.* Springer: Heidelberg, 2004.
17) RUZICKA, T.; RING, J.; PRZYBILLA, B., eds.: *Handbook of Atopic Eczema*. Springer, Heidelberg, 2005.
18) FLOHR, C.; Johansson, S. G. O.; Wahlgren, C.-F.; Williams, H.: «How atopic is atopic dermatitis?». *J. Allergy Clin. Immunol.,* 114; 150-8, 2004.
19) DUJARDIN, B. y DECAMPS, N.: *Arch, internat. De Méd. Exper.* 1, 539, 1925.
20) MORO, E.: *Monatschr. F. Kinderh*., 34, 193, 1926.
21) KELLER, W.: *Deutsche med. Wehnschr.,* 54, 1928, 307-45.
22) URBACH, E.: *Klin, Wchnschr.,* 13, 1417, 1934.
23) DUKE: *Arch. Of. Int. Med*. Tomo XLU, p. 206, 1930.
24) JIMÉNEZ DÍAZ, C.: *El asma y otras enfermedades alérgicas.* Editorial España, Madrid, 1932, p. 33.
25) HEILMEGER, L.: *Clínica y Tratamiento de la reacción inflamatoria.* En Jiménez Díaz, C.: *Symposium Inflamación.* Clínica de Ntra. Sra. De la Concepción. Madrid, 30 Nov.-1 Diciembre 1962, p. 55.
26) STRAUSS, J.; KLIGMAN, A. M.: «Relationship of atopic allergy and dermatitis». *Arch. Derm.* 75, 806-11, 1957.

INTERVENCIONES

Prof. Casado de Frías

No sé si felicitar al conferenciante o felicitarme a mí mismo porque me ha parecido extraordinariamente interesante y sugerente la presentación que nos ha hecho el Prof. Robledo. Se lo agradezco mucho porque es un terreno donde estoy en una profundísima confusión.

Tengo experiencia de algunas observaciones curiosas a lo largo

de mi vida profesional. He visto algunas familias en las cuales, con cuatro o cinco miembros, la madre tiene una fiebre de heno, uno de los hijos tiene edemas angioneuróticos y fiebre del heno, otra de las hijas tiene una vasculitis que se repite en el curso de algunas infecciones virales, otro de los hijos tiene unos cuadros respiratorios no propiamente asmáticos, pero sí inflamatorios de las vías respiratorias que se acompañan al mismo tiempo de un cuadro de inyección conjuntival. Todos estos casos han sido reaginas negativas en la misma familia. No acabo de entender bien cuál es el mecanismo patogénico de la alergia intrínseca. Los sujetos que tienen cuadros alérgicos de esta naturaleza los tienen sobre la base de la existencia de unas reaginas, de unos anticuerpos IG que son susceptibles de ocasionar estos trastornos. ¿Cuál es el denominador común en esta familia que estoy comentando que sufre esta serie de trastornos?

Otro cuadro que ha aludido el Prof. Robledo es la agammaglobulinemia, de la que tengo cierta experiencia. Siempre había pensado que los cuadros de colagenosis estaban producidos por unos auto anticuerpos, la artritis reumatoide, las dermatomiositis, he visto casos de niños afectos de distintas formas de agammaglobulinemia, algunas de ellas de tipo Bruton, donde se afecta sólo inmunidad humoral mientras la inmunidad celular se encuentra preservada, y otras con agammaglobulinemias donde existe una participación de los dos sectores rectores de la inmunidad, de la bolsa de Fabrizio y del timor responsables del trastorno inmunológico vario. En estos casos he visto manifestaciones típicas como dematomiositis en niños que no tenían agammaglobulinemia; oros con cuadros de poliartritis múltiples o supuradas, poliartritis puramente inflamatorias, las articulaciones de las rodillas sumamente hinchadas, líquido sinovial aumentado con calor. En estos niños no existían inmunoglobulinas, es decir, con una deficiencia absoluta de los anticuerpos que somos capaces de detectar.

Prof. Poch Broto

Felicito al Prof. Robledo porque ha dado una charla llena de sugerencias donde analiza el fenómeno de la alergia o de los fenómenos de reactividad alterada. Cuando nace una especialidad como es la alergología se sustenta sobre cuatro reacciones básicas. La clí-

nica es particularmente tozuda, es decir, hay muchos cuadros en la patología humana que no responden a ninguno de estos cuadros, no son identificables alergológicamente, pero clínicamente tienen todo el matiz de la reactividad alterada.

La alergia o la reactividad alterada tal como la entendemos dermatólogos, otorrinolaringólogos, neumólogos, digestólogos... es un grupo entero de afecciones que tienen órganos diana, que son la piel y las mucosas. Poco a poco la realidad clínica va abriéndose paso. Existen muchos más cuadros de aspecto típicamente alérgico que no responden a los paradigmas habituales de diagnóstico. En nuestra especialidad hay cuadros como las sinusitis micóticas donde se distinguen dos grandes cuadros, cuadros estrictamente alérgicos a la infección fúngica y otros cuadros muy agresivos como la infección por múcor en determinadas situaciones. Tenemos síndromes en los cuales existen alergias a medicamentos que se manifiestan solamente cuando se ingiere el medicamento pero que tiene otras manifestaciones, por ejemplo, el síndrome de Vidal, la poliposis es independiente de si se toma o no la aspirina, pero la crisis asmática sí que lo es. Se pueden señalar rinitis no alérgicas que no responden a ningún criterio diagnóstico típicos de los de la alergia.

Las reflexiones y las sugerencias que nos ha traído son de extraordinaria importancia porque vemos cómo a lo largo de un siglo se han venido identificando cuadros que se intentaban colocar dentro de lo que se conoce como alergia y que respondían a fenómenos de reactividad alterada.

SOBRE UN NUEVO LENGUAJE PRIMITIVO DE LA MEDICINA

ABOUT A NEW MEDICAL PRIMARY LANGUAGE

Por el Ilmo. Sr. D. Óscar Valtueña Borque

Académico Correspondiente

Resumen

Al introducirme en la Universidad de Madrid, luego de medio siglo de práctica médica, en el estudio de la Teoría e Historia del Arte, me he encontrado con un *lenguaje* fascinante, inédito y original tanto para los profesionales de la Medicina como para la Historia del Arte, que a través de sus manifestaciones artísticas deseaba llamar la atención sobre los dos grandes males que afligían a la humanidad: la enfennedad y la muerte.

Para su demostración he elegido el palimpsesto de las culturas mesoamericanas anteriores a su conquista, por estar al margen de toda influencia cultura o artística conocida.

Abstract

The author, Medical Doctor from half a century, because his interest in Art, has studied Art Philosophy and History at the Madrid University. He found among the primary civilizations many pictures and sculptures with illness showed as Art, but not included in the books of History of Medicine.

In this paper he shows a palimpsest to demonstrate that the four Mesoamerican cultures, before the arrival of Spaniard, without cultural or artistic influences, pictured a lot of congenita1 ma1formations and illness. The author exposes his original point of view to exp1ain these findings.

«Podemos llamarles primitivos ateniéndonos a las reglas de la razón, pero no respecto a muchas otras cosas».

MICHEL DE MONTAIGNE, 1580.

Luego de haber estudiado Medicina siendo ya aficionado al Arte, y ejercido la profesión médica durante medio siglo, en el que he visitado todos los museos, exposiciones y manifestaciones artísticas de todos los lugares por donde ha pasado y de haber leído y reflexionado todo cuanto me ha sido posible sobre arte, mi interés y fascinación por el arte me han llevado a estudiar Teoría e Historia del Arte. En la actualidad estoy pergeñando mi tesis doctoral acerca del lenguaje del Arte en su relación con la Medicina.

No creo exista otra profesión científica que ame tanto al arte como la de médico, como me ha sido posible observar en mi larga trayectoria profesional y en centenares de libros, artículos y conferencias, e incluso pinturas y esculturas de autoría médica.

Muchas han sido las veces que me he preguntado, luego de no haber encontrado una respuesta satisfactoria en los tratadistas del tema, si el lenguaje humano precedió a la enfermedad. A mi juicio, la respuesta es obvia por la observación de lo que sucede en la escala animal: la enfermedad precedió al lenguaje humano, incluso al más primitivo. Inmediatamente surge la cuestión de qué fue primero en la larga travesía de la Humanidad, si la enfermedad o su expresión artística. Parece lógico pensar, si bien sólo sea como hipótesis de trabajo y a través de mi formación médica y artística, que fue primero la enfermedad y luego la mensajería de su expresión, es decir, el primer atisbo de lo que llamamos Arte. Sólo después de la enfermedad llegó la magia, la brujería, el chamanismo, la Medicina en suma, que hubo obligadamente de basarse en un lenguaje descriptivo muy primitivo para tratar de mostrar la realidad existente.

El arte más primitivo no tuvo porqué precisar de conocimientos retóricas para cumplir su papel de mostrar la realidad existente: sólo precisó de una capacidad artística innata, para dibujar, pintar o esculpir. Por el contrario, la Medicina, incluso la más primitiva, exigió la adquisición de unos conocimientos para su aplicación: no todos los individuos pueden ser brujos, magos o chamanes sin ser influidos exteriormente; pero los que tienen capacidad para ello pueden expresarse artísticamente de una forma totalmente espontánea.

El arte primitivo no tiene porqué concentrarse en temas bellos o atractivos. Muchos de los dibujos y esculturas que se exponen en la actualidad no se concibieron para ser disfrutados por los espectadores, sino que se ejecutaron con otros propósitos que residían en el pensamiento y la mente de quien los creó en primer lugar y, posteriormente, de quienes los vieron. Ya Aristóteles escribió que el arte procede de las cosas que están en el alma de los individuos. Y posteriormente Sócrates insistió en que se deben representar los movimientos del alma. Cuanto más retrocedemos en la historia del pensamiento humano más dificil nos es investigar cuáles fueron los propósitos por lo que se ejecutaba el arte. En todo caso es posible afirmar, con un pensamiento lógico, que en un comienzo las pinturas y las esculturas no fueron concebidas como obras de arte, para ser admiradas, sino como objetos con una función definida, en muchas ocasiones ambiguamente para tratar de mostrar los dos principales castigos que afligían al hombre: la enfermedad y la muerte.

Denominamos primitivos a los pueblos no porque aparentemente sean más simples que nosotros, no obstante poseer en la mayoría de los casos unos procesos de pensamiento y de sentimientos muchos más complejos que los nuestros, sino porqué se hallan más próximos a una fase o estadio del cual surgió la humanidad actual. En otras palabras y en el contexto de lo que tratamos, sus manifestaciones artísticas fueron ejecutadas y empleadas con fines mágicos mucho antes que artísticos. No podemos esperar comprender estos comienzos del arte a menos que tratemos de introducimos en el espíritu y la realidad existentes en los pueblos más primitivos y descubrir qué clase de experiencias fueron las que llevaron a imaginar y producir su arte como objeto de empleo. Fueron, a mi juiciio, sobre todo la enfermedad y la muerte, ya que la expresividad de supervivencia mediante la lucha contra animales no reflejan, en último término, más que una de estas dos circunstancias: lucha contra el hambre y los enemigos de satisfacer las necesidades individuales y colectivas.

En esta comunicación deseo mostrar algunos de los yacimientos de ese lenguaje primitivo de la medicina en su larga lucha frente a la enfermedad y la muerte, plasmada artísticamente a través de las primitivas civilizaciones mesoamericanas, es decir de lo que actualmente constituye los países de Méjico, Guatemala, Belice, Honduras y El Salvador, sin abrumar al lector con pormenores, pero con

un orden inteligible dentro de la abundancia de nombres, épocas y estilos con que se estudian en la Historia del Arte. He elegido el arte o las manifestaciones artísticas mesoamericanas, entre otros muchos temas de los que podría tratar en relación con el lenguaje más primitivo de la Medicina, porque no existe rigurosamente ninguna razón científica demostrada para llegar a pensar que sus artífices tuvieron influencia extrañas: es decir, fueron completa y totalmente originales, pues en la actualidad no conocemos nada de sus orígenes. Pero, si queremos comprender la historia de su arte, debemos suponer que sus manifestaciones artísticas precedieron, si bien fueran segundos en el lento progreso de su civilización, a su medicina o magia, y que solamente después llegó el lenguaje. Otras civilizaciones descubiertas en tiempo más o menos reciente también nos ofrecen modos de arte primitivo que no han evolucionado desde sus orígenes.

Este aislamiento de los primitivos pueblos mesoarnericanos hace que sea especialmente atractivo el conocimiento de su concepción del universo, mediante el análisis de ciertos testimonios artísticos emocionantes de en qué consistió su cotidianeidad. Las obras artísticas mesoamericanas siguen una ley universal que reflejan las concepciones cosmogónicas y las creencias de quienes las ejecutaron, si bien cuanto más retrocedemos en la historia del pensamiento más dificiles de investigar nos son los propósitos de quiénes las hicieron. En todo caso, repetimos que el objeto nacido por y para el arte entre los mesoamericanos debe considerarse corno una excepción, puesto que sus ejecutores deseaban perseguir con su creación un fin utilitario, ya se refiriera a los vivos, los enfermos o los muertos.

Por otra parte, parece lógico pensar existía una figuración de seres superiores que acusan una mitología ignorada por nosotros en la actualidad. Siempre existen hechos por descubrir que hacen variar nuestros conceptos del pasado. Recordemos que hasta el desciframiento de la *piedra roseta,* por Jean François Champollion a mediados del siglo XIX, se ignoraba la mayor parte de la historia del arte egipcio, incluso sus dinastías; y que la gran parte de la escritura mesoamericana todavía no ha podido ser interpretada.

Como médico pediatra, me voy a permitir insistir en algunos detalles de mi especialidad dentro de las culturas mesoamericanas, que probablemente fueron tomadas como signos de las divinidades que propiciaban la fertilidad de sus campos, sobre todo de maíz, y

las apaciguaban cuando les atormentaban en forma de volcanes, terremotos, maremotos, tormentas, sequías o inundaciones.

Desde el punto de vista de la Historia del Arte, las civilizaciones mesoamericanas se dividen en los cuatro siguientes culturas mayores, totalmente aisladas unas de otras:

1. *O1meca,* diseminada por toda Mesoamérica, entre el 1800 a. C. al 200 d. C.
2. *Teotihucanana*, en el Oeste de Méjico, del 200 al 900 d. C.
3. *Maya,* contemporánea con la teotihucana, si bien en el este de Mesoamérica y a mucha distancia de las anteriores.
4. *Azteca,* en Méjico central, aislada de las anteriores, desde el 900 al 1571 en que llegaron los conquistadores.

A continuación voy a mostrar un palimpsesto, obligadamente resumido, del lenguaje médico primitivo utilizado por cada una de estas culturas mesoamericanas.

CULTURA OLMECA: 1800 a. C. - 200 d. C.

Calificada por la Historia del Arte como la *madre de todas las culturas mesoamericanas* por ignorarse su origen, insiste en sus figuraciones pictóricas y escultóricas halladas hasta ahora, en una serie de enfermedades y malformaciones congénitas, cuya frecuencia en relación con el resto de los escasos restos encontrados sobrepasa ampliamente la prevalencia que se conoce actualmente para una población numéricamente superior a la olmeca, por lo que cabe preguntarse si se trataba de fantasías realizadas para ahuyentar o para protegerse de estas enfermedades o de realidades, de frecuencia rara y hasta excepcional.

A este respecto se han encontrado hasta la fecha:

– seis representaciones de bicéfalos, uno de ellos un adulto femenino, cuatro con micromelia en miembros superiores y macromelia en los inferiores, de frecuencia 1 por cada 3 o 4 millones de nacidos (fig. 1);

– cinco representaciones de turricefalias infantiles;

– cinco de facies mongoloide, tres asociadas con turricefalia.

No obstante ser el origen de todas las culturas mesoamericanas, los olmecas conocían la utilización de la rueda, como lo muestra el hallazgo de juguetes con ruedas en las excavaciones más recientes (fig. 2).

CULTURA TEOTIHUCANA: 200 - 900

Su capital, Teotihucan, con una población superior a la que era su contemporánea Pompeya, muestra en la Calzada de los Muertos la exactitud de su trazado de Norte a Sur, con una anchura el doble del *decumanus* de Pompeya y una arquitectura antiseísmos.

Se han hallado cinco formas artísticas de acondroplásicos adultos (fig. 3), anomalía congénita cuya frecuencia es de 1 por cada 10.000 nacimientos, falleciendo 8 de cada 10 el primer año de la vida. Posteriormente insistiremos en el tema de los acondroplásicos en las civilizaciones primitivas y su representación plástica.

La pintura al fresco hallada en una cueva en la población de Cacatxla, conservada debido a unas excepcionales condiciones de temperatura y humedad y a unos pigmentos ignorados, junto con las repetidas figuraciones pictóricas del dios del agua, para las que no se han encontrado una explicación lógica, especialmente respecto a las manos en actitud de saludar, me llevan a pensar en la posibilidad de su ejecución bajo la influencia de alucinógenos como la mescalina, derivado del cacto peyote, de amplia utilización entre la población teotihucana. Esta interpretación se fundamenta en el análisis de pinturas abstractas realizadas en el siglo XX por pintores adictos a los alucinógenos.

A este respecto no deja de ser admirable una escultura teotihucana datada en el siglo V digna de una autoría de Picasso (fig. 4), quien escribió que la escultura primitiva nunca podría ser superada.

CULTURA MAYA

Contemporánea de la teotihucana, si bien muy alejada de la anterior. Muestra un extraordinario conocimiento astronómico, pues era una cultura en la que el sol y la luna dirigían la vida y la muerte, con un calendario de días, semanas, meses de 20 días (13 meses databan la duración de un embarazo) y años de 365 días, estudios que se plasmaron en la pirámide de Monte Albán o *pirámide de los muertos*.

El estudio de diversas pinturas mayas me lleva también a pensar en los efectos de alucinógenos, como la mescalina, probablemente de utilización espontánea como hacían los teotihucanos, o de la bebida alcohólica *baché* para ahuyentar los pavorosos efectos de las

eclipses de sol, origen de la desgracia y la muerte y, una vez pasados, de la vida que recomenzaba.

Se han encontrado, como sucedía con los olmecas, figuraciones de polidactilia en la cultura maya, tema que fue retomado en el Renacimiento por Rafael de Sanzio en sus cuadros *Los desposorios de la Virgen* (Pinacoteca Brera), en el pie de San José; y en la *Virgen del Prado* (Kunshistorische, Viena), en el pie del Niño Jesús, sin que los historiadores del arte se hayan ocupado de esta interesante circunstancia pictórica. Digamos a este respecto que la cultura maya representó por vez primera una figura en escorzo, siglos antes de que Paolo Ucello estudiase esta técnica pictórica.

De nuevo encontramos en la cultura maya figuraciones de acondroplásicos adultos, en forma de terracotas. Otras enfermedades artísticamente mostradas fueron, a mi juicio, *la larva migrans* (fig. 5); la cifosis dorsal y, posiblemente el *síndrome de Marfán*.

Los mayas fueron capaces, no obstante los desastres naturales que les amenazaron en forma de seísmos, tormentas e inundaciones, de construir altas edificaciones con 70 grados de inclinación, que han permanecido hasta la actualidad, y cuya agrupación constituía ciudades-estado semejantes a las descritas por Homero.

Desde el punto de vista médico, la explicación más plausible que he encontrado para las hemorragias que se producían los mayas con la perforación de la lengua (fig. 6) o del pene sea el tratamiento empírico del mal de altura.

En la actualidad sólo se ha podido descifrar una mínima parte de la escritura maya. Esperamos que cuando se interprete más ampliamente se puedan conocer muchas circunstancias actualmente ignoradas, como sucedió con la escritura demótica hasta que Jean François Champollion la descifró en el siglo XIX en la *piedra roseta*.

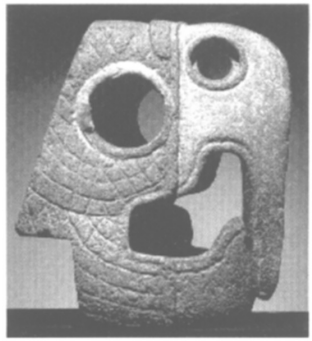
CULTURA AZTECA

Aislada de las anteriores, se data desde el 900 hasta que los conquistadores llegaron a Méjico central en 1571, viéndose sorprendidos por su alto grado de conocimientos arquitectónicos y urbanísticos, superiores a los europeos, con una religión que paradójicamente dependía de los sacrificios humanos exclusivamente de varones, en parte para obviar la falta de proteínas, pues practi-

1

2

3



4

5

6

FIGURAS 1 a 6.—1: Cultura olmeca (1800 a.C.-200 d.C.): Bicéfalo, dibraquio con micromelia en extremidades superiores y macromelia en inferiores. 2: Juguete de la cultura olmeca con cuatro ruedas. 3: Cultura teotihucana (200-900): Acondroplásicos adultos. 4: Cultura teotihucana: Máscara realizada bajo el posible efecto del alucinógeno mescalina. 5: Cultura maya (200-900): Terracota que posiblemente muestra una *larva migrans* facial en el lado derecho. 6: Cultura maya: Perforación de la lengua con una soga para producirse una hemorragia, como tratamiento empírico de la policitemia producida por el mal de altura.

caban la antropofagia, sin que se haya planteado hasta la actualidad la pregunta del porqué sólo se sacrificaban varones.

El lenguaje primitivo de la Medicina en la cultura azteca se encuentra en esculturas como *el adolescente,* con varias deformidades; y *el viejo,* representación de la decrepitud senil realizada a *la manièra* de Miguel Ángel de una sola pieza.

La cultura azteca, como se produjo por el arte vanguardista del siglo XX, representó el cuerpo humano troceado, sin que se conozcan exactamente sus motivaciones.

BIBLIOGRAFÍA

AIMI, Antonio*: Mesoamérica*. Mondadori. 2003. 143 pp., figs. n. c.

ARIES, Philippe y DUBY, Georges: *Historia de la vida privada*. T. 1: El Imperio Romano. Taurus, 1987. p. 20-533, figs. n.

CARMICHAEL, Ann G. and RATZAN, Richard M. (ed.): *Medicine. Literature and Art*. Köneman, 375 pp. y 235 figs. en n. y c.

CIUDAD, A. e IGLESIAS, M.ª Josefa: *El arte precolombino*, Historia 16, Madrid, 2002, 161 pp. y figs. n. c.

COURY, Charles y GIROD, Laurence: *La Medicina de los actuales pueblos primitivos*. En LAÍN ENTRALGO, *Historia de la Medicina,* T. I, pp. 41-66.

ESCOHOTADO, Antonio: *Historia general de las drogas. Fenomenología de las drogas*. Espasa, 1998. 1542 pp., 230 f. n., 20 lám. color.

GRUBE, Nicolás (edit.): *Los mayas*. Köneman, 2001, 480 pp., figs. n. y color.

HUYGHE, René: *El arte antes de la historia*. En *El Arte y el Hombre*. T. I, pp. 21-37. Planeta, 1957, figs. en n. y lám. en color.

JIMÉNEZ, José: *Teoria del arte*. Tecnos/Alianza. Madrid, 2002, 281 pp.

LAÍN ENTRALGO, Pedro (Ed.): *Historia de la Medicina*. Masson, Barcelona, tomos I-VII, figs. n y c.

LÓPEZ PIÑERO, J. M.: *La Medicina en la historia*. La esfera de los libros, Madrid, 2002, 719 pp., lám. y figs.

LUCENA SALMORAL, Manuel: *El arte en la América precolombina*, Anaya, 96 pp. y figs.

LYONS, A. S. y PETRUCELLI, R. J. :*Historia de la Medicina*. Doyma, Barcelona, 1978, 615 pp. y 1.020 figs. n. y c.

MADARIAGA, Salvador de: *Hernán Cortés*. Espasa Calpe, 1986, 586 pp.

MILLER, Mary Ellen: *El arte de mesoamérica*. Thames and Hudson, 1986, 239 pp. y 185 figs. n.

MOULIN, Raoul-Jean: *Sources de la Peinture*. Editions Rencontre, Lausanne, 1965, 208 pp. y figs. en c. y n.

SUTCLIFFE, J. y DUIN, N.: *Historia de la Medicina*. Blume Barcelona, 1992, 255 pp. y figs.

VV.AA. : *Crónica de la Medicina*. Plaza y Janés. 2001; 640 pp. y figs. n y c.

WARKANYI, Josef: *Congenital Malformations*. Year Book Medical Publishers, 1971, 1309 pp., 122 figs.

INTERVENCIONES

Prof. Sánchez Granjel

Ante todo mi felicitación más sincera al Prof. Valtueña por la conferencia que nos ha presentado. Conferencia de una tremenda complejidad, que desde el punto de vista histórico-médico, que es el mío, no resulta muy fácil de comentar. Creo que hay una fase médica, de interés, y una fase cultural muy bien presentada. Creo que en este aspecto, el Prof. Guerra es el médico español que ha hecho un estudio más completo de la medicina precolombina.

Hay una cosa que es cierta y que quiero reseñar; en primer lugar, el arte es una de las vías de penetración de la historia de la medicina, como es la literatura. Siempre he sido partidario de utilizar los estudios de tipo literario y de tipo artístico para conocer las manifestaciones médicas de todos los tiempos. En esta presentación hay culturas muy diversas, hay cultura precolombina, cultura antigua de nuestro mundo europeo y hay magníficas expresiones del arte y de la cultura europea hasta nuestros días.

A la hora de valorar la expresión estética como una vía de penetración sorprende extraordinariamente en todos los tiempos las anomalías, las monstruosidades y eso es lo que atrae más a la representación y está presente en los dibujos, en las esculturas, en las pinturas e incluso en otras manifestaciones artísticas.

Recuerdo que en la «Historia de la medicina española» presenté dibujos del siglo XVII en libros médicos que no tenían valor patológico ni médico, pero que representaban la sorpresa y la extrañeza ante algo que racionalmente no se comprendía. Creo que las manifestaciones de las monstruosidades y las anomalías tienen un valor histórico relativo; en cambio, sí lo tiene el de la expresión humana en diferentes manifestaciones como la juventud, la niñez, la vejez, los estados de embarazo porque están reflejando en qué medida el arte está plasmando lo que es una preocupación.

Lo que más me ha ratificado de su conferencia es que ha puesto el punto de interés en el valor del arte en sus distintas manifestaciones como una vía de acceso al conocimiento de los problemas médicos en distintas culturas. El amplio estudio del Prof. Guerra sobre las culturas precolombinas le serviría para completar cuál es la interpretación desde el punto de vista histórico-médico de lo que ha presentado desde el aspecto puramente estético y artístico, tan-

to en la representación de una cultura y en la ideología de una cultura, porque la cultura precolombina no tiene nada que ver con las culturas mediterráneas, de donde nace la cultura europea. Si hay una identificación, nos encontraremos ante un problema, que es explicar por qué hay hechos similares artísticos en culturas que histórica y geográficamente no tienen punto de contacto.

Ha sido una conferencia altamente interesante y creo que es una vía de estudio que nos aproximará a una valoración más amplia de lo que es la enfermedad y lo que es la actitud del hombre, del ser humano, o de la colectividad ante aquellas manifestaciones que no corresponden a lo habitual.

Prof. Rubia Vila

Quiero felicitar al Prof. Valtueña por la interesante conferencia, que me ha provocado un par de comentarios. A mí me preocupa el hecho de que cuando los europeos escriben sobre culturas tan lejanas puedan interpretar desde el punto de vista europeo otras culturas. El hecho de que en la cultura olmeca se observen tantas cabezas turiencefálicas ¿no es posible que fuesen producidas artificial y ritualmente siguiendo criterios de belleza que a nosotros nos son lejanos?

Se suele decir que el descubrimiento de la perspectiva es un hallazgo del Renacimiento, pero recuerdo haber leído que un antropólogo griego, Marinatos, un gran especialista en la cultura minoica, descubrió en los frescos de la isla Tera, hoy Santorini, una batalla naval donde se observa perfectamente la perspectiva. ¿No es posible que la perspectiva se haya reinventado varias veces a lo largo de la historia de la humanidad?

Prof. Rodríguez Rodríguez

El Dr. Valtueña ha expuesto magníficamente su conferencia y nos ha deleitado con ella. Naturalmente tenemos una idea muy clara de los espartanos, sobre todo de la segunda parte o etapa de los espartanos, cuando en el monte destruyen aquellos que nacen con una malformación, etc ... En la primera época espartana se dedicaban fundamentalmente a la cultura del cuerpo. El Dr. Valtueña ha ha-

blado de la gran representación que hay al contrario, de los que tienen malformaciones, monstruosidades. En esa gran Mesoamérica y antes de los mayas lo que se valora fundamentalmente como buenos augurios es la existencia de seres con malformaciones, augura bunas cosechas, augura lluvias; es un buen elemento identificador. Hacen esculturas varias zonas sobre alguien que ha existido y lo mantienen, lo vivifican, lo expresan en ese arte porque precisan de ellos y porque es un buen augurio.

Prof. Casado de Frías

Quiero felicitar al Prof. Valtueña porque nos ha hecho una presentación que nos ha entretenido a todos y nos ha divertido extraordinariamente. En las culturas antiguas lo que le preocupaba a la gente eran los anómalos, los anormales. Esto ha pasado en Mesoamérica, en la cultura olmeca, donde hemos visto una serie de monstruos dobles con el tórax unido, otros con la cabeza. Pintaba esto porque les llamaba la atención lo anómalo.

Esto también está representado en el pueblo de Caracena, en la provincia de Soria, la Iglesia de San Pedro tiene un canecillo que no está descrito, pero que es curiosísimo donde aparecen unos monstruos cefalópacos, que a mí me llamó la atención que tienen tres ojos, un ojo a cada lado y uno central, y con dos córneas. Yo he visto esto mismo en la realidad clínica, he visto algún monstruo cefalópaco exactamente igual al que se encuentra en la iglesia de San Pedro, en Caracena, del siglo XII. Los que tallan individuos con acondroplasia es que han visto acondroplásicos y les ha llamado la atención. Lo que les preocupaba era ciertamente lo que era anómalo.

PALABRAS FINALES DEL VICEPRESIDENTE

Esta tarde hemos asistido a dos magníficas conferencias, muy diferente una y otra, pero de enorme calado y enorme altura en función del estudio y de la valoración que han hecho los propios ponentes de sus trabajos.

El Prof. Robledo, como siempre, nos tiene acostumbrados desde esa humildad que le caracteriza, de esa ingenuidad que trata de exponer, siempre no exenta de una gran profundidad y sobre todo

de una carga de reflexión en cuanto a los conocimientos que él plantea. Valiéndose de la palabra enigma plantea algo que, quizás de alguna forma, la propia historia de la medicina del siglo XX ha ido comprendiendo mejor; evidentemente, todavía permanecen muchas zonas oscuras en relación tanto con la atopia como con la heteroalergia. Estos conceptos, que aparentemente hoy no se utilizan, o se utilizan de forma irregular, pero que conforman un todo completo para poder, de alguna forma, conceptuar lo que está pasando en el organismo en relación con el medio externo con el que tenemos que convivir. El núcleo inicial de todo es la existencia de alergenos que puedan dar lugar a reacciones alérgicas, y esto es algo que se fragua desde que el feto está dentro del vientre de la madre. Determinadas reacciones alérgicas están ligadas a determinadas inmunoglobulinas, en este caso a la IG, y como otras alergias tienen más de hipersensibilidad retardada y están ligadas más a los linfocitos T que a una propia reacción inmediata. Creo que a lo largo de este siglo hemos ido conociendo muchas más cosas de la alergia, muchas más cosas de la atopia, aún cuando hay algunas que permanecen en el máximo misterio.

Hay tantas cosas nuevas y tantas cosas que no sabemos, a pesar de lo que ha pasado en todo el siglo, con independencia de los conceptos. Cuando habla de los estudios de Jiménez Díaz, que estaban basados básicamente en una medicina experimental; tienen un valor extraordinario por su capacidad de conceptuar, pero luego en los años 70 y 80 empiezan a haber delimitaciones y conocimientos fisiopatológicos y etiopatogénicos. ¿Por qué en este momento están apareciendo tantas atopias en el adulto? Las atopias y las alergias en los niños y en los recién nacidos muchas veces son transitorias y al cabo de los años desaparecen, y lo curioso es que están apareciendo en los adultos. Pienso que todo esto está en relación con el medio ambiente donde vivimos, en las comodidades, en las maquetas, en el tipo de vida que llevamos, en los alimentos ... Toda una cantidad de factores exógenos que antes existían de otra forma y que ahora estamos conviviendo de mucho poder y de mucha intensidad con ello. Es un problema, un enigma tremendamente importante y que no está resuelto desde el punto de vista de la inmunología, ni de la medicina interna ni de todas las especialidades que convergen en este problema.

Conjuntamente con la palabra enigma tenemos la conferencia del Prof. Oscar Valtueña. En esta Academia todos conocemos muy bien

cuáles son las inquietudes que tiene tanto en el área de la medicina, en el área de la pediatría, en el área de la cooperación internacional, una persona que ha visitado tantos países y que ha hecho tantos trabajos altruista, y sobre todo en el mundo de la cultura, en el mundo de las inquietudes culturales tanto del arte como de la pintura. Creo que es una persona que no necesita presentación y el que nos diga que está estudiando la carrera y preparando su tesis doctoral nos llena de satisfacción a todos los que somos sus compañeros en esta Academia.

¿Por qué aparece todo lo que él ha estudiado en la cultura olmeca, maya y azteca y que ha comparado con otras culturas fuera de toda Mesoamérica? Yo creo que es un enigma, es algo que no se sabe. Nos ha hecho reflexionar a todos y la prueba es que ha habido intervenciones y algunas coincidentes, cosa que nos debe hacer pensar a todos. A mí personalmente me llama la atención el por qué en este tipo de cultura nada más se hace hincapié en lo que son las malformaciones; algunas son malformaciones que sabemos que no existen, la bicefalia y la polidactilia sí existen, pero hay algunas polidactilias que ha expuesto que son de 7 y 8 dedos, y yo dudo que existan esas malformaciones. ¿Son realmente todo malformaciones, o son todo creaciones del individuo como medio de vincularse a creencias de algún tipo? ¿Por qué en estas culturas no se hace prácticamente ninguna mención a lo que son las enfermedades? Hay enfermedades que tienen unas manifestaciones externas tremendamente importantes, por ejemplo, el bocio. ¿En aquellas culturas no había bocio? Todavía se ve en algunos pueblos gente con unos bocios tremendos que son casi de libro. ¿Por qué no aparecen sujetos o esculturas con acitis? ¿No existían estas enfermedades en aquellos sitios, o con anasarcas, es decir, con enfermedades cardiacas, o simplemente con amputaciones, o con una hemiplejia?

Llama mucho la atención que estas culturas nos reflejan la incidencia en la malformación, en ocasiones seguramente exagerada, que sin embargo no se centra en la enfermedad. ¿Es primero la enfermedad y luego el arte, o es el arte y después la enfermedad? El Prof. Valtueña ha dicho que primero es la enfermedad y luego el arte, es la secuencia lógica. Posiblemente en estas figuras haya un contenido de exageración con algunos otros fines que somos incapaces de comprender. Acabo con una reflexión sobre los acondroplásicos, que han sido motivo de utilización por parte de las diferentes culturas, tanto para el arte, para el estudio, para el dis-

frute, para el jolgorio, para todo lo que son manifestaciones de cualquier tipo por parte de las diferentes civilizaciones.

Es curioso que durante el último siglo, salvo para determinados espectáculos, el acondroplásico ha pasado a un segundo lugar; el acondroplásico no tiene la presencia en las manifestaciones pictóricas o en las manifestaciones artísticas que ha tenido a lo largo de la historia. Ha habido muchos Académicos que nos han deleitado a lo largo de estos años sobre la pintura y el arte en relación con la medicina.

No me queda sino felicitar al Prof. Robledo y al Prof. Valtueña por las dos magníficas conferencias que han traído hoy a la Academia, que tanto ha interesado a todos y que, a la vez, nos han estimulado a seguir trabajando y a seguir pensando que en el desarrollo de la medicina tenemos mucho que decir en esta Real Academia.

Se levanta la sesión.

VI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 27 DE FEBRERO DE 2007

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

ESTRÓGENOS ¿AMIGOS O ENEMIGOS?

ESTROGENS: FRIENDS OR FOES?

Por el Excmo. Sr. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ*

Académico de Número

Resumen

Tras la realización de varios estudios clínicos randomizados a finales de los 90, no se confirmaron los efectos positivos del tratamiento con estrógenos en la mujer menopaúsica sobre el sistema cardiovascular y si se confirmó su efecto negativo sobre el cáncer de mama. En esta comunicación se analizan críticamente dichos resultados y se aportan datos que confirman los efectos beneficiosos de los estrógenos a nivel vascular, óseo, dérmico e inmunitario.

Abstract

After carrying out several clinical randomized trials at the end of the 90 ties,positive effects of the treatment with estrogens on the cardiovascular system were not confirmed in the woman. The negative effect on mammary cancer was confirmed. In this paper results have been critically analized and data are presented ,which confirm the beneficial effects of estrogens at vascular, bone, skin and immune systems.

---

* Con la colaboración de C. ARIZNAVARRETA y A. F. TRESGUERRES.

ESTRÓGENOS

Los estrógenos son hormonas esteroides de 19 átomos de carbono, con el anillo A fenólico producidos en las células granulosas del folículo y en las luteinicas del cuerpo lúteo (Tresguerres et al 2000).

Sus acciones se ejercen no sólo sobre los caracteres sexuales secundarios, sino también sobre los vasos sanguíneos y corazón, sobre los lípidos plasmáticos, sobre el hueso y sobre el SNC, donde ejercen una acción neuroprotectora (Palacios *et al.*, 2000; Garcia Segura *et al.* 2001).

Según la teoría más en boga actualmente, para la biosíntesis del estradiol se requiere la interacción de las células de la teca interna y las granulosas del folículo. La secreción del estradiol al plasma es variable a lo largo del ciclo menstrual, con unas concentraciones de alrededor de 30 pg/mL (110 pmol/L) en la fase folicular temprana, 300 pg/mL (1.100 pmol/L) en la fase periovulatoria y 200 pg/mL (730 pmol/L) durante la fase lútea.

El otro estrógeno destacado es la estrona, que si bién no desempeña un papel importante durante el ciclo menstrual, se convierte en el estrógeno predominante durante la menopausia. Procede de la conversión periférica del propio estradiol y de la androstenodiona producida en las células tecales ováricas o en las glándulas suprarrenales.

Generalmente, los estrógenos como el resto de las hormonas esteroides, circulan unidas a proteínas específicas que les sirven de vehículo. La misma hormona puede circular unida a más de una proteina transportadora. En el plasma, el 40 % del estradiol circula unido a la proteína transportadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin*, SHBG), que es la misma que utiliza la testosterona, aunque con mayor afinidad. El 58 % del estradiol se une a la albúmina y el 2-3 % circula libre y, por tanto, en forma activa.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las hormonas esteroides como hemos dicho antes, difunden libremente a través de la membrana plasmática con lo que tienen acceso a los receptores intracelulares. Una vez que se unen a su receptor, bien esté localizado en el citosol o directamente en el núcleo, se va a producir la unión del complejo hormona / receptor

al genoma activando la biosíntesis de proteínas que generarán la acción biológica. La dimerización del receptor es necesaria para la unión con la doble hélice de DNA. Una vez dimerizado, el complejo hormona receptor se une con el DNA por medio de los denominados dedos de zinc ricos en cisteina. La unión ocurre entre aminoácidos y residuos de guanina de la secuencia del DNA (Díaz Chico *et al.*, 2000), en los denominados elementos de respuesta hormonal del gen (ERH).

La formulación teórica de E. Jensen realizada en 1968 sobre el mecanismo de accion de los estrógenos se conoce como la teoría de los dos pasos. Se pensaba que los receptores estrogénicos cuando estaban sin ocupar se encontraban en el citosol celular (Tresguerres, 1992) y cuando se unían al esteroide se formaba un complejo que se traslocaba al núcleo lo que le permitía interactuar con el DNA, para modificar la expresión génica (Jensen, 1987).

Estudios más recientes han permitido constatar la existencia de receptores no ocupados presentes en el nucleo que aparecen unidos a otras estructuras proteicas como las proteinas HSP 90, 59 y otras, que no permiten su interacción con el DNA (Pratt, 1993), y por lo tanto, que actúen como factores de transcripción. Además, el dominio de unión al esteroide está bloqueando los dedos de cinc impidiendo su interaccion con el DNA.

Cuando se une el esteroide al receptor, se produce un cambio conformacional que "expone" los dedos de cinc, se libera de las proteínas HSP y el receptor adquiere afinidad por el DNA (Tresguerres 92, Díaz Chico *et al.* 2000), con lo que le permite iniciar su acción biológica.

El reciente descubrimiento de la existencia de receptores α y β para estrógenos en donde los α tienen una afinidad mucho mayor por el estradiol que los β y donde la relación α/β puede incluso considerarse como una especie de relación agonista/antagonista, ha venido a complicar más la situación (Kuiper *et al.* 1997,1998;Greco *et al.* 2001). La concentración de receptores α o β es distinta para cada tejido de forma que los efectos estrogénicos pueden ser igualmente distintos.

Tambien está descrita la existencia de mecanismos de acción no genómicos de los estrógenos que podrían explicar algunos de los efectos sobre SNC, incluyendo los euforizantes (Levin, 1999) probablemente ejercidos, a través de receptores de membrana, mientras que también se ha descrito la capacidad de otros ligandos, distin-

tos de los estrógenos, para actuar a través de los receptores nucleares normales (Demay *et al.* 2001, Scheikhofer *et al.* 2001).

MENOPAUSIA

A partir de los cuarenta años los efectos de la reducción de la reserva folicular ovárica son evidentes.Los escasos folículos que quedan responden de forma inadecuada al estímulo gonadotrópico hipofisario, con lo que el número de ovulaciones disminuye progresivamente. La menopausia se produce por el agotamiento definitivo de la reserva folicular ovárica hacia los 50 años, lo que supone la pérdida de la capacidad reproductiva, y además como la producción hormonal de la gónada femenina está ligada a las células del folículo, el agotamiento de estos conlleva la disminución de los niveles estrogénicos, que son insuficientes para mantener el retrocontrol sobre las gonadotrofinas hipofisarias, lo cual implica un aumento paralelo de FSH y LH. Ambas hormonas alcanzarán sus máximos valores 2-3 años después de la última menstruacion.

Tanto las cifras de FSH como las de LH se mantienen en niveles superiores a los que se alcanzan en cualquier momento del ciclo menstrual, incluidos los picos ovulatorios, durante varios años después de la menopausia. A pesar de que la concentración de FSH en sangre es superior a la de LH, es sólo esta última la que tiene repercusión funcional por su estimulación sobre las células de las células biliares ováricas, determinando la producción de testosterona por el ovario postmenopáusico.

El déficit de estrógenos y progesterona, principales hormonas antiandrogénicas, condiciona un aumento de la actividad de la androstendiona y la testosterona sobre sus receptores. Por este motivo, es frecuente encontrar durante la postmenopausia una relativa androgenización.

La disminución de estrógenos así como la reducción del número de receptores, determinan alteraciones a nivel de los distintos tejidos efectores. El déficit estrogénico tiene una presentación gradual y sus efectos pueden dividirse en función del tiempo de aparición: a corto, medio o largo plazo.

Cuando, a partir de los 50 años, se agota la población de folículos ováricos y aparece la menopausia, todos los tejidos antes mencionados sufren la carencia estrogénica, por lo que desde hace

varias décadas se realizan tratamientos de sustitución son estrógenos, bien sea por vía oral (desde el principio) o transdérmica recientemente (Palacios *et al.*, 2000).

Tratamiento de la menopausia

El tratamiento se propone como forma de resolver la sintomatología clínica, en primer lugar (sofocos, depresión, algias articulares, calidad de vida, incontinencia urinaria, sequedad vaginal)y en segundo lugar tiene que ser capaz de limitar la aparición de problemas óseos (osteoporosis) y cardiovasculares (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares u otros).

El tratamiento que ha venido utilizándose desde hace muchas décadas es el denominado tratamiento de sustitución hormonal (THS) con estrógenos solos o bién estrógenos combinados con progestágenos.

Ambos compuestos se pueden administrar por vía oral o transdérmica. En el caso de los estrógenos, se utilizan los estrógenos conjugados equinos (Equin0,6) por vía oral o diversos parches transdérmicos con estradiol.

En el caso que la mujer no tenga útero, porque este haya sido extirpado por miomas o cualquier otro motivo, el tratamiento se realiza con estrógenos solos y de forma continua, ya que la razón más importante para la administración secuencial con progestágenos es precisamente evitar la hiperplasia del endometrio y su posible ulterior malignización.

Los beneficios a corto y a largo plazo del THS (disminución de sofocos, de las enfermedades cardiovasculares o de fracturas osteoporóticas) suponían uno de los principales avances preventivos aportados por la medicina de los últimos años, con lo que los principales autores venían recomiendando su uso en «todas las mujeres que presenten algún estigma de deprivación estrogénica», y propugnando la «profilaxis hormonal contra la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular».

Hasta hace poco tiempo los datos científicos existentes dejaban bastante claro que los beneficios del tratamiento conTHS eran francamente superiores a los posibles riesgos,sin embargo tras la publicación de los estudios HERS y WHI los datos no son tan claros y conviene adoptar una postura más cauta (Lemay 2002, Harman *et*

al. 2005) individualizando cada paciente en función de su relación riesgo/beneficio, pero de ninguna manera proscribir su uso.

A. Tratamiento de las alteraciones vegetativas

Los sofocos están relacionados con la deprivación estrogénica y el THS contribuye a su desaparición lo que repercute de forma positiva en los trastornos del sueño y en la calidad de vida de la mujer.

El THS repercute sobre las enfermedades mentales durante la postmenopausia. La demencia y la enfermedad de Alzheimer ocurren menos frecuentemente en usuarias de terapia estrogénica

C. Manifestaciones atróficas

La prevención de las manifestaciones atróficas del aparato genitourinario constituye una de las principales indicaciones del THS. La práctica totalidad de ellas se beneficia tras su administración, por cualquiera de las posibles vías, aunque en el caso de que sea el único motivo para recomendar la terapia, se suele recurrir a la vía vaginal.

La administración de estrógenos determina el incremento de receptores a nivel de la vagina, uretra y vejiga. En menos de un mes, se observa una disminución de la sequedad vaginal y un aumento de la lubrificación que contribuyen a la desaparición del prurito o escozor y de molestias en las relaciones sexuales. La mejor irrigación de las mucosas favorece el aumento de grosor de la mucosa vaginal.

El tratamiento estrogénico determina un aumento del espesor de la mucosa uretral con lo que disminuye la incontinencia urinaria.

D. Osteoporosis: prevención y tratamiento

El THS frena la pérdida de masa ósea por lo cual previene la osteoporosis. Con la terapia estrogénica se reduce el riesgo de fractura de cadera en un 50-60 %.

Se recomienda el tratamiento estrogénico lo más temprano posible tras la deprivación hormonal. Su efecto sobre el hueso se

mantiene mientras haya niveles estrogénicos adecuados en sangre. Estos niveles se ha visto que pueden disminuirse de forma importante sin que se comprometa su acción positiva (Garcia Perez et al 2006)

Se recomienda su asociación con un suplemento de calcio de hasta 1500 mg/día. El tratamiento produce también una mejora en la absorción intestinal de calcio, que hace posible la suplementación con dosis mas bajas. Las mujeres que no están sometidas a tratamiento hormonal también necesitan durante la menopausia suplementos de calcio.

E. Prevención y tratamiento del riesgo cardiovascular

Los estrógenos poseen un efecto antioxidante y antiaterogénico en la pared vascular, inhibiendo el acúmulo de LDL-colesterol. Además, inhiben la agregación plaquetaria y favorecen la vasodilatación arterial, actuando sobre factores endoteliales como el óxido nítrico o las prostaciclinas. Se venía cosiderando que el tratamiento hormonal sustitutivo era capaz de reducir el riesgo cardiovascular entre un 45 y un 63 % mediante sus efectos beneficiosos tanto sobre el perfil lipídico, como a través de sus acciones sobre la pared vascular. De hecho se consideraba que la protección contra las enfermedades cardiovasculares era el mayor beneficio del THS.

Se habían visto valores más elevados de HDL-colesterol con este tratamiento en multitud de estudios observacionales y una mayor protección ante la oclusión de arterias coronarias medida por angiografía. La disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular se había calculado que suponía alrededor de un 56 % para mujeres con edades inferiores a los 70 años, y en 44 % para las de edades superiores. También parecía disminuir en un 46 % el riesgo de muerte por infarto incluso en mujeres hipertensas o fumadoras.

Aunque todos los datos experimentales confirman el efecto beneficioso de los estrógenos sobre los vasos sanguíneos, aumentando su capacidad de dilatación, disminuyendo su capacidad de constricción, disminuyendo las placas de ateroma y disminuyendo también los niveles de lípidos plasmáticos, en los dos ensayos clínicos doble ciego mencionados y con una población elevada el HERS (2.800 mujeres con manifestaciones previas de alteraciones vasculares) y el WHI (16.000 mujeres) no ha podido constatarse el

efecto beneficioso en este terreno. Más aún, se ha observado una mayor incidencia de problemas lo que ha dado lugar a un replanteamiento de dicho tratamiento.

En ambos estudios la administración de estrógenos y progestágenos se hizo utilizando estrógenos conjugados equinos por vía oral y progevera (acetato de medroxiprogesterona)como progestageno, administrados de forma conjunta permanente, con lo que algunos de los problemas encontrados podrían deberse precisamente a esta circunstancia. De hecho, los datos de la rama del WHI que utilizan los estrógenos solos por tratarse de mujeres histerectomizadas no muestran esas tendencias negativas (Lyytinenen *et al.* 2006).

También hay que tener en cuenta, que no es lo mismo comenzar un tratamiento THS, en fase perimenopausica, que 10 años más tarde, y la aparición de problemas cardiovasculares ha sido mayor precisamente en el grupo de comienzo tardío (Harman *et al.* 2005b).

Lo cierto es que la comunidad médica ha disminuido su énfasis en la utilización de THS .

F. Efectos secundarios

La posible relación entre el uso del THS en la postmenopausia con el incremento en la incidencia de cáncer de mama nos aporta datos contradictorios; mientras algunos autores han descrito un aumento de la aparición de quistes y displasias mamarias, con un riesgo que oscila entre 1,1 y 2,5 veces según los trabajos, en otros estudios no se ha observado una mayor aparición de cáncer de mama, incluso tras 20 ó 22 años de THS (Voigt *et al.* 1991 y Colditz *et al.* 1995, Nelson *et al.* 2002).

Los meta-análisis realizados parecen revelar un ligero incremento del riesgo relativo (aproximadamente 1,3) de la incidencia de cáncer de mama aunque en ningún caso, de la mortalidad por este hecho. Tambien aparece un mayor incremento de cancer endometrial pero sólo cuando se hacen tratamientos estrogénicos sin oposicion gestagénica en mujeres con útero.

Debemos considerar pues obligatoria la vigilancia de la mama, mediante un control mamográfico anual y tener siempre en cuenta la relación riesgo-beneficio. Sin embargo tenemos que tener en cuenta que no es lo mismo el tipo de tratamiento que se lleva a cabo en EEUU con estrogenos equinos orales y progestágeno de síntesis

(Progevera) que el que se realiza actualmente en Europa con parches transdermicos de estradiol y progesterona natural micronizada. Este ultimo tipo de tratamiento no parece que lleve aparejado riesgos adicionales de cáncer de mama mientras que el primer tipo si lo hace. El efecto de primer paso a nivel hepático y las características del progestágeno parecen jugar un papel preponderante puesto que no aparecen con estrógenos solos o con progesterona micronizada.

La vía percutánea en parches es la de elección hoy día, ya que evitan el efecto de primer paso por el hígado con lo que afectan menos la función hepática con la correspondiente síntesis de proteínas relacionadas con la coagulación. Concretamente hay datos de incremento de proteina C reactiva con el uso de estrógenos por vía oral que no aparecen cuando se usa la vía transdérmica (Ho *et al.* 2006, Fait *et al.* 2006). El progestágeno que se prefiere hoy es la progesterona micronizada a una dosis de 200-400 mg/día por vía vaginal u oral, durante los 10-12 días finales de cada ciclo estrogénico. También pueden administrarse conjuntamente con los estrógenos y de forma continuada, siendo en este caso menor la dosis de progestágeno que se utiliza (200mg/día). La administración cíclica conduce a hemorragia mensual, mientras que con la administración continua no suele producirse. La administración de progestágenos puede obviarse en ausencia de útero.

ACCIONES DE LOS ESTRÓGENOS

Entre las mujeres premenopaúsicas, la enfermedad coronaria es extremadamente rara, incluso en poblaciones de alto riesgo, y la incidencia de complicaciones cardiovasculares es mucho menor en las mujeres que en los varones de la misma edad. De hecho, la disfunción endotelial asociada al envejecimiento y la aparición de enfermedad cardiovascular tiene lugar en las mujeres a una edad más avanzada que en los hombres (de 5 a 10 años más tarde). Tras la menopausia, este menor riesgo cardiovascular de las mujeres respecto de los varones se va perdiendo gradualmente, presentando las mujeres postmenopáusicas una incidencia de enfermedad cardiovascular mayor que las premenopáusicas. Además, se ha descrito incluso la aparición de problemas vasculares coronarios en un varón con mutación deletérea en el gen del receptor estrogénico (Krisnanku-

tty *et al.* 1997). Estos datos sugieren un papel protector de los estrógenos endógenos en las mujeres premenopáusicas frente a la enfermedad cardiovascular. La disminución de la secreción de estrógenos durante la menopausia determina una alteración del perfil lipídico y un aumento de las alteraciones cerebro-vasculares.

Los estrógenos modifican el perfil lipídico, reduciendo los niveles plasmáticos de LDL e incrementando las HDL. Los trastornos que tienen lugar durante la menopausia pueden paliarse mediante el tratamiento sustitutivo con estrógenos que parecen tener un efecto protector frente a los efectos del envejecimiento. Es necesario mencionar el papel de los estrógenos como agentes antioxidantes, ya que pueden prevenir la oxidación de las LDL, disminuyen la producción de O_2^- y peroxinitritos, y mejoran la biodisponibilidad de NO. De hecho, al igual que ocurre con la especie humana, en la rata también las hembras tienen una supervivencia mayor que los machos (Borras 2003) que se acompaña además de unos niveles mas altos de antioxidantes en mitocondrias y de un grado de oxidación menor en los tejidos.

EFECTOS CARDIOVASCULARES

Heberden refirió la existencia de diferencias sexuales en la incidencia de angina pectoris ¡hace más de 200 años, en 1803! y hay numerosas referencias a la menor incidencia de ateroesclerosis coronaria en necropsias de mujeres premenopáusicas (Levy y Boas 1936, Master *et al.* 1939, Clawson 1941). También se había visto que dicha menor incidencia desaparecía en mujeres que presentaban una menopausia precoz (Oliver y Boyd 1959, Robinson *et al.* 1959).

Existen evidencias, clínicas y experimentales desde hace mucho tiempo que sugieren que en mujeres posmenopáusicas los estrógenos ejercen un efecto vasoprotector y quizás cardioprotector por sus acciones vasodilatadoras coronarias y antagonistas del Calcio (Nabulsi *et al.* 1993).

Losordo *et al.* (1994) demostraron la existencia de receptores estrogénicos en el músculo liso de arterias coronarias humanas y observaron un mayor número de los mismos en las mujeres premenopáusicas, lo que sugiere su papel funcional en la protección aterógena coronaria.

Por un lado existe una modificación favorable del patrón lipídi-

co (Walsh *et al.* 1991) y se inhibe la hiperplasia endotelial (Fisher *et al.* 1981). La acción vasodilatadora de la acetilcolina es un índice de la integridad funcional del endotelio vascular, y éste se encuentra alterado tanto en la ateroesclerosis (Gordon *et al.* 1989), como en mujeres posmenopáusicas (Reis *et al.* 1994) Ademas la administración de estrógenos es capaz de revertir la vasoconstricción inducida por acetilcolina en monos cinomologus ovariectomizados (Williams *et al.* 1992).

Es precisamente en los vasos coronarios donde las variaciones en la producción de NO pueden tener consecuencias muy importantes.

Nuestro grupo ha podido constatar cambios en la estructura vascular y en el funcionalismo de las ratas viejas castradas, que sirven como modelo de menopausia (Castillo *et al.* 2003, 2005). Hemos podido ver como el tratamiento con estrógenos restituye la estructura juvenil y, aumenta la vasodilatación y disminuye la vasoconstricción con lo que se consigue una mejoría evidente del funcionalismo. Tambien en humanos se ha observado un efecto positivo sobre estructura y funcion carotidea utilizando parches transdérmicos (Sumino *et al.* 2005). Probablemente los efectos no favorables encontrados en los estudios HERS y WHI podrían deberse al hecho que el tratamiento comienza tarde con lo que ya ha podido instaurarse la arterioesclerosis, con aparición de placas de ateroma. Cuando los estrógenos empiezan a hacer efecto éstas podrían liberarse como consecuencia paradojica de la mejoria vascular y dar lugar a problemas cardio o cerebrovasculares.

ACCIONES SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO

Existe un dimorfismo sexual natural en la respuesta inmunitaria tanto en animales de experimentación como en humanos. Las hembras presentan una respuesta inmunitaria tanto celular como humoral mucho más vigorosa que los machos. Los datos existentes sugieren que los niveles fisiológicos de estrógenos estimulan la función inmunitaria, mientras que la testosterona ejerce el efecto opuesto. Hay estudios recientes en varios modelos experimentales que demuestran que los estrógenos juegan un papel importante en la capacidad inmunitaria y más concretamente en la respuesta de las células T y la liberación de varias citoquinas. La deprivación de los mismos afecta negativamente a dicha función, observándose por

ejemplo una disminución de la actividad NK tras la eliminación de los estrógenos en la mona rhesus (Keller *et al.* 2001). Hay datos experimentales que demuestran cómo las hembras tienen una mejor capacidad inmunitaria que los machos y que esta ventaja se pierde con la castración.

Si tenemos en cuenta que un buen sistema inmunitario es predictor de longevidad, la mejor respuesta inmunitaria de las hembras podría explicar su mayor esperanza de vida (Borras *et al.* 2003).

Los cambios asociados a la edad que sufre el sistema inmunitario pueden estar relacionados con el aumento de la morbi-mortalidad asociada al incremento de susceptibilidad a la infección, cáncer y enfermedades autoinmunes. Las funciones del sistema inmunitario más alteradas con la edad son aquellas relacionadas con los linfocitos T. También se producen cambios en las células Natural-killer (NK). Existen diferencias en la función inmunitaria de machos y hembras, probablemente debido a la acción de las hormonas sexuales.

Nuestro grupo en colaboración con el de la Dra. M. de la Fuente ha estudiado la evolución de algunos parámetros del sistema inmunitario con el envejecimiento. Se ha investigado la capacidad de quimiotaxis de los leucocitos, la respuesta a mitógenos y las células NK. Se puede observar una disminución evidente de todos estos parámetros con la edad, tanto si los leucocitos se obtienen del bazo como si lo hacen de los gánglios linfáticos (De la Fuente *et al.* 2005).

Nuestros datos demuestran que es sobre todo la disminución de los niveles estrogénicos inducidos por ovariectomía en el animal de experimentación hembra viejo, de la misma forma que ocurre con la menopausia en la mujer, la que lleva aparejada una disminución de la capacidad inmunitaria , con disminución de la capacidad linfoproliferativa, que sin embargo se recupera al tratar con medicación sustitutiva con estrógenos.

PIEL

La piel es uno de los órganos diana no reproductivos más importantes donde los estrógenos tienen efectos significativos. Con la menopausia la piel parece adelgazar, hecho que parece estar relacionado con la disminución del contenido colágeno cutáneo (Mon-

tagna & Carlisle 1990). También disminuye la retención de agua y aumentan la sequedad y las arrugas finas. El envejecimiento en mujeres sanas se asocia con una disminución de la tasa de reparación de heridas, con disminución de los niveles de colágeno tipo 1 (Aschcroft *et al.* 1997). Todos estos cambios relacionados con la edad pueden ser revertidos mediante la administración de terapia hormonal sustitutiva con estrógenos .

Nuestro grupo ha podido comprobar estas acciones en hembras viejas castradas donde la administración de estrógenos es capaz de restituir la estructura histológica del animal joven y de mejorar los parámetros de estrés oxidativo en las células cutáneas (Tresguerres-Centeno 2006).

SNC

Muchos estudios han analizado el efecto citoprotector de los estrógenos especialmente a nivel neuronal (Azcoitia *et al.* 1999, García Segura *et al.* 2001), pero su mecanismo de acción sigue todavía sin conocerse bien. Se ha visto que ejercen un efecto protector frente al estrès oxidativo y las lesiones del DNA mitocondrial. La protección frente al daño inducido por los radicales libres podría explicar la diferente esperanza de vida de los dos sexos.

Los estrógenos ejerce efectos beneficiosos evidentes sobre el SNC especialmente antidepresivos pero también sobre memoria, alerta mental y motivación. Se ha visto también un cierto efecto protector frente a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (Azcoitia *et al.* 1999).

El hipocampo juega un papel en el declinar de las habilidades cognitivas relacionadas con el envejecimiento. Hemos podido ver como la población neuronal disminuye en este área cerebral entre los 22 y 24 meses de edad en la rata (Azcoitia *et al.* 2005).

Hemos podido observar como en el hipocampo de hembras viejas castradas tratadas con Valerianato de Estradiol (Eos), no se aprecia ningún cambio estadísticamente significativo sobre el número total de neuronas. Sin embargo, sí se observa in incremento muy marcado en el número de células nuevas (marcadas con Br DU) tras el tratamiento crónico con Eos, pasándose de 75 de dicho tipo de células a más de 175 en el área del hipocampo estudiada. O sea que los estrógenos aumentan la neurogénesis (Pérez Martín *et al.* 2005).

OTROS EFECTOS DE LOS ESTRÓGENOS

Numerosas proteínas expresadas en el hígado parecen estar reguladas por los estrógenos. En este sentido, el receptor de las LDL se incrementa por la acción de los estrógenos, lo que induce una mayor captación hepática de dichas lipoproteínas y una disminución de sus niveles plasmáticos. Por otra parte, los estrógenos podrían jugar un papel en la regulación de la producción de proteínas trasportadoras de hormonas y factores de la coagulación. En estudios previos de nuestro grupo hemos podido observar el efecto beneficioso que la administración de estrógenos ejerce en ratas viejas hembras castradas, donde podemos observar un incremento en la disponibilidad de antioxidantes, y una disminución de las oxidaciones a nivel hepático con el consiguiente aumento de ATP (Castillo *et al.* 2003, 2005a.b, 2006).

CONCLUSIONES

Los estrógenos ejercen toda una serie de efectos beneficiosos sobre distintos sistemas y órganos del cuerpo que incluyen el cardiovascular, el óseo, el inmunitario el SNC y la piel. Los efectos negativos que se han observado en los estudios HERS y WHI pueden deberse al hecho de que en el primer caso se trataba de mujeres con alteraciones ya establecidas en el sistema cardiovascular y en el WHI comenzaba el tratamiento hasta 10 años después de instaurarse la menopausia, con lo cual es verosimil que tambien existan lesiones previas. De hecho en 2005 ha comenzado otro estudio clínico denominado Kronos que pretende investigar el efecto del tratamiento comenzando en la etapa perimenopaúsica (Harman *et al.* 2005b) A esto debe sumarse el hecho de utilizar estrógenos conjugados por vía oral en vez de los mas modernos y lógicos parches transdérmicos unidos a progesterona micronizada en vez de progestágenos de síntesis (Schmidt *et al.* 2006) Se estima conveniente seguir las pautas fisiologicas con el mantenimiento de las descamaciones endometriales y disminuir las dosis estrogénicas.

En esas circunstancias los estrógenos seguirán siendo nuestros aliados en el incremento de la calidad de vida de las mujeres menopaúsicas.

BIBLIOGRAFÍA

1) ASHCROFT, G.S.; DODSWORTH, J.; VAN BOXTEL, E. *et al.*: «Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-b1 levels». *Nat Med* 1997; 3: 1209-1215.
2) AZCOITIA, I.; SIERRA, A.; GARCÍA SEGURA, L.M.: «Neuroprotective effect of estradiol in the adult rat hippocampus: Interaction with insulin like growth factor 1 signalling». *J. Neurosci. Res.* (1999) 58: 815-822.
3) AZCOITIA, I.; PÉREZ-MARTÍN, M.; SALAZAR, V.; CASTILLO, C.; ARIZNAVARRETA, C.; GARCÍA-SEGURA, L.M.; TRESGUERRES, J.A.F.: «Growth hormone prevents neuronal loss in the aged rat hippocampus» (2005). *Neurobiology of Aging*. 26, 697-703.
4) BORRÁS, C.; SASTRE, J.; GARCÍA-SALA, D.; LLORET, A.; PALLARDÓ, F.V. and VIÑA, J. (2003): «Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males». *Free Rad. Biol. Med* 34: 546-552.
5) BORRÁS, C.: *Importancia del estrés oxidativo en la diferencia de longevidad entre machos y hembras*. Tesis Doctoral, Universidad de Valencia, 2003
6) CASTILLO, C.; CRUZADO, M.; ARIZNAVARRETA, C.; GIL-LOYZAGA, P.; LAHERA, V.; CACHOFEIRO, V.; TRESGUERRES, J.A.F.: «Body composition and vascular effects of growth hormone administration in old female rats». *Experimental Gerontology* (2003); 38 : 971-9.
7) CASTILLO, C.; SALAZAR, V.; ARIZNAVARRETA, C.; VARA, E.; TRESGUERRES, J.A.F.: «Effect of GH and estrogen administration on hepatocyte alterations changes in old ovariectomized female Wistar rats». *Endocrine* 26: 11-18, 2005a.
8) CASTILLO, C.; CRUZADO, M.; ARIZNAVARRETA, C.; GIL-LOYZAGA, P.; LAHERA, V.; CACHOFEIRO, V.; TRESGUERRES, J.A.F.: «Effects of ovariectomy and GH administration on body composition and vascular structure and function in old female rats». *Experimental Biogerontology* (2005b); 6: 49-60.
9) CASTILLO, C.; SALAZAR, V.; ARIZNAVARRETA, C.; VARA, E.; TRESGUERRES, J.A.F.: «Effect of isoflavone administration on age related hepatocyte changes in old ovariectomized female rats». *Phytomedicine* 13: 468-476 (2006)
10) CLAWSON, B.J.: «The incidence of types of heart disease among 30,265 autopsies, with special reference to age and sex». *Am Heart J*. 1941; 22: 607-624.
11) COLDITZ *et al.*: *N. Engl. J. Med.* 1995, 332: 1589-1593.
12) DE LA FUENTE, M.; BAEZA, GUAYERBAS, N.; PUERTO, M.; CASTILLO, C.; SALAZAR, V.; ARIZNAVARRETA, C.; TTRESGUERRES, J.A.F.: «Changes with aging in several leukocyte functions of male and female rats». *Biogerontology* vol. 5: 389-400, 2004.
13) DEMAY, F.; DE MONTI, M.; TIFFOCITE, C.; VAILLANT, C.; THEIULANT, M.L.: «Steroid independent activation of ER by GnRH in Gonadotrope pituitary cells». *Endocrinol*. 142: 3340-47 (2001).
14) DÍAZ CHICO, B.; NAVARRO BOSCH, D.: «Receptores Nucleares hormonales». En *Tratado de Endocrinología Básico y Clínico* (J.A.F. Tresguerres, ed.). Ed. Síntesis, Madrid 2000, pp. 65-92.

15) DUNN, L.B.; DAMESYN, M.; MOORE, A. *et al.*: «Does estrogen prevent skin aging? Arch Dermatol 133:339-342, 1997.
16) FAIT, T.K.; VRABLIK, M.; KOSTIROVA, M.; TRNKOVA, B.: «Changes in C-reactive protein levels induced by different application forms of estrogen replacement therapy».*Cas Lek Cesk*. 2006; 145(7): 571-4.
17) FISCHER, G.M.; CHERIAN, K.; SWAIN, M.L.: «Increased synthesis of aortic collagen and elastin in experimental atherosclerosis: inhibition by contraceptive steroids». *Atherosclerosis*. 1981; 39: 463-467.
18) GARCÍA-PÉREZ, M.A.; MORENO-MERCER, J.; TARIN, J.J.; CANO, A.: «Similar efficacy of low and standard doses of transdermal estradiol in controlling bone turnover in postmenopausal women». *Gynecol Endocrinol*. 2006 Apr; 22(4): 179-84.
19) GARCÍA SEGURA, L.M.; AZCOITIA, I.; DON CARLOS, L.L.: «Neuroprotection by estradiol». *Progress in Neurobiol* (2001) 63(1): 29-60.
20) GARG, U.C.; HASSID, A.: «Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells». *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-1777.
21) HARMAN, S.M.: NAFTOLIN, F.; BRINTON, E.A.; JUDELSON, D.R.: «Is the estrogen controversy over? Descontructing the Women's Health Initiative study: a critical evaluation of the evidence». *Ann N Y Acad Sci*. 2005a; 1052: 43-56.
22) HARMAN, S.M.; BRINTON, E.A.; CEDARS, M.; LOBO, R.; MANSON, J.E.; MERRIAM, G.R.; MILLER, V.M.; NAFTOLIN, F.; SANTORO, N.: «KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study». *Climacterc*. 2005b; 8(1): 3-12.
23) HO, J.Y.; CHEN, M.J.; SHEU, W.H.; YI, Y.C.; TSAI, A.C.; GUU, H.F.; HO, E.S.: «Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women». *Hum Reprod*. 2006; 21(10): 2715-20.
24) JENSEN, E.V.: *Cytoplasmatic versus nuclear localization of steroid hormone receptors* (Clark, C.R. ed.) VCH, Germany, 1978, pp 13-25.
25) KELLER, E.T.; ZHANG, J.; YAO, Z.; QI, Y.: «The impact of chronic estrogen deprivation on immunologic parameters in the ovariectomized rhesus monkey (Macaca mulatta) model of menopause». *J Reprod Immunol*. 2001; 50(1): 41-55.
26) KRISNANKUTTY SUDHIR, M.D.; TONY, M.; CHOU, M.D., et cols.: «Premature coronary artery disease associated with a Disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man». *Circulation* 1997, 96: 3774-3777.
27) KUIPER, G.; CLARLSSON, B.; GRANDIEN, K. *et al.*: «Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β». *Endocrinology,* 138 (3) 863-870 (1997).
28) KUIPER, G.G.J.M.; CARLSSON, B.: «Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β», *Endocrinology* 139: 4252-4263 (1998).
29) LEMAY, A.: «The relevance of the Women's Health Initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice». *J Obstet Gynaecol Can*. 2002; 24(9): 711-5.

30) LEVIN, E.R.: «Celular functions of the plasma membrane estrogen receptor». *Trends Endocrinology Metab*. 10: 374-377 (1999).
31) LEVY, H.; BOAS, E.P.: «Coronary artery disease in women». *JAMA*. 1936; 107: 97-102.
32) LIGNIERES, B.; VATHAIRE, F.; FOURNIER, S.; URBINELLI, R.; ALLAERT, F.; LE, M.G.; KUTTENN, F.: «Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women». *Climacteric* 2002, 5: 332-340.
33) LOSORDO, D.W.; KEARNEY, M.; KIM, E.A.; JEKANOWSKI, J.; ISNER, J.M.: «Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women». *Circulation*. 1994; 89(4): 1501-1510.
34) LYYTINEN, H.; PUKKALA, E.; YLIKORKALA, O.: «Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy». *Obstet Gynecol.* 2006 Dec; 108(6): 1354-60.
35) MASERI, A.; SEVRI, P.; MARZULLA, P.: «Role of coronary arterial spasm in sudden coronary ischemic death». *Ann N Y Acad Sci.* 1982; 382: 204-216.
36) MASTER, A.M.; DACK, S.; JAFFE, H.L.: «Age, sex and hypertension in ocardial infarction due to coronary occlusion». *Arch Intern Med*. 1939; 64: 767-786.
37) MONTAGNA, M. and CARLISLE, K.: «Structural changes in ageing skin». *British Journal of Dermatology*, 1990; 112(35): 61-70.
38) NABULSI, A.A.; FOLSOM, A.R.; WHITE, A.; PATSCH, W.; HEISS, G.; WU, K.K.; SZKLO, M.: «Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women». *N Engl J Med.* 1993; 328: 1069-1075.
39) NELSON, H.D.; HUMPHEREY, L.L.; NYGREN, P.; TEUTSCH, S.M.; ALLAN, J.D.: «Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review». *JAMA*. 2002, 21; 288(7): 872-81.
40) PALACIOS, S.; JURADO, A.R.; MENÉNDEZ, C.: «Menopausia» en *Tratado de Endocrinología básica y clínica* (Tresguerres, J.A.F. ed.). Editorial Síntesis, Madrid, 2000, pp. 865-910.
41) PRATT, W.B.: «Role of heat shock proteins in steroid receptor function» en *Steroid Hormone Action* (Parker, M.G. ed.). Oxford Univ. Press 1993, pp. 64-93.
42) PÉREZ-MARTÍN, M.; V. SALAZAR, C.; CASTILLO, C.; ARIZNAVARRETA, L.M.; I. AZCOITIA GARCÍA SEGURA and J.A.F. TRESGUERRES: «Estradiol and soy extract increase the production of new cells in the dentate gyrus of old rats». *Exper Gerontology* (2005; 40: 450-453).
43) REIS, S.E.; GLOTH, S.T.; BLUMENTHAL, R.S.; RESAR, J.R.; ZACUR, H.A.; GERSTENBLITH, G.; BRINKER, J.A.: «Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women». *Circulation*. 1994; 89: 52-60.
44) SCHMIDT, J.W.; WOLLNER, D.; CURCIO, J.; RIEDLINGER, J.; KIM, L.S.: «Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities». *Gynecol Endocrinol.* 2006 Oct; 22(10): 546-77.
45) SUMINO, H.; ICHIKAWA, S.; KASAMA, S.; KUMAKURA, H.; TAKAYAMA, Y.; SAKAMAKI, T.; KURABAYASHI, M.: «Effect of transdermal hormone replacement

therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women». *Hypertens Res.* 2005; 28(7): 579-84.

46) TRESGUERRES, J.A.F.: «Mecanismo de acción de los esteroides» en *Péptidos reguladores gastrointestinales y recepción y transducción de señales generales por hormonas polipeptidicas tiroideas y esteroideas* (Blázquez, E.; Tamarit, J., eds.). Fundación Ramón Areces, Madrid, 1992, pp. 635-646.

47) TRESGUERRES, J.A.F.; TRESGUERRES-CENTENO, A., y SALAMÉ, F.: «Eje hipotalamo hipofísico ovárico» en *Tratado de Endocrinología, básica y clínica* (Tresguerres, J.A.F., ed.), Editorial Síntesis, Madrid, 2000, pp. 621-654.

48) TRESGUERRES-CENTENO, A.F.: *Efecto de los tratamientos hormonales crónicos sobre el envejecimiento cutáneo*. Tesis Doctoral, UCM, 2006.

49) VOIGT, L.F.; WEISS, N.S.; CHU, J.; DALING, J.R.: «Progestagen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer». *Lancet* 1991, 338: 274-277.

50) WALSH, B.W.; SCHIFF, I.; ROSNER, B.; GREENBERG, L.; RAVNIKAR, V.; SACKS, F.M.: «Effects of postmenopausal estrogen replacement therapy on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins». *N Engl J Med*. 1991; 325: 1196-1204.

51) WILLIAMS, J.K.; ADAMS, M.R.; HERRINGTON, D.M.; CLARKSON, T.B.: «Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries». *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 452-457.

INTERVENCIONES

Prof. Escudero Fernández

Me quiero levantar, en primer lugar, para felicitar al Prof. Tresguerres y estoy en total acuerdo con usted. Creo que los estrógenos no son enemigos, son más bien amigos, y desde luego aliados. El estudio WHI fue hecho con estrógenos conjugados equinos, que aquí en España y en Europa se usan poco o no se usan, y con acetato de medroxi-progesterona o con norderivados, pero no con progesterona micronizada.

Los estrógenos tienen mala prensa por el cáncer de mama injustamente. Efectivamente, según dicen todos los estudios, hay un aumento en el riesgo relativo pero no en el absoluto. Esos cánceres de mama son carcinomas mucho más diferenciados, por lo tanto, menos agresivos. Hay 2 ó 3 casos por mil que se pueden achacar al tratamiento hormonal sustitutivo.

El tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos debe hacerse individualizando a la paciente, y no de forma indiscriminada; esa paciente es una persona que se preocupa de sí misma, es disciplina-

da y va a hacerse los chequeos y las mamografias. Hasta ahora no hay nada que demuestra un diagnóstico precoz mejor para el cáncer de mama. De tal manera que el tratamiento hormonal sustitutivo, sí, el tratamiento con estrógenos, sí, los gestágenos son más peligrosos pero los gestágenos naturales, mejor. Sí mejora la densidad mineral ósea, y por lo tanto, le prevención de las fracturas y de la osteoporosis. El raloxifeno, los moduladores de los receptores de estrógenos, en mujeres de 55-60 años pueden sustituir al tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos, que no le va a quitar la sintomatología climatérica, pero sí le va a proteger de las fracturas y de la mama porque son más protectores que los propios estrógenos.

Como clínico, quiero transmitir que los estrógenos no son peligrosos si se individualiza el tratamiento y que tienen otra ventaja, la disciplina que se obliga la mujer que está con el tratamiento hormonal sustitutivo para detectar ese riesgo relativo, que no absoluto, del cáncer de mama.

Prof. Sánchez García

Muchas gracias, Prof. Tresguerres, por esta magnífica, extensa, profunda y muy bien presentada comunicación. Me ha llamado profundamente la atención el trabajo intenso que ha presentado. El efecto de los estrógenos parece que hacen de todo. Clásicamente se dice en farmacología que la diferencia entre un veneno y un medicamento está en la dosis. Cuando los estrógenos se dan por vía oral y por vía transdérmica, el efecto es totalmente distinto, pero el receptor es el mismo, ¿esto se debe únicamente a la dosis que alcanza el receptor?

Después de ver la cantidad de cosas buenas que hacen los estrógenos, ¿no debería salir de aquí una recomendación para las casas de cosmética para que pongan estrógenos en todas las lociones cosméticas porque esto les va a alargar la vida, les va a incrementar la calidad, le va disminuir la sequedad vaginal, los trastornos génito-urinario, los trastornos cardiovasculares, etc...? ¿Es todo esto cierto?

Prof. Berrazueta Fernández

Muchas felicidades, Prof. Tresguerres, por su excelente presentación. Me ha encantando la revisión que ha hecho sobre las accio-

nes y efectos de los estrógenos, principalmente en el aparato cardiovascular. Sin duda, los estrógenos tienen múltiples efectos fisiológicos muy beneficiosos antes de que disminuyan con el climaterio y después cuando les administramos como terapéutica. Cuando los administramos para hacer un ensayo clínico, incluso pequeño, para ver un efecto fisiológico, se comportan excelentemente. Nosotros pudimos comprobar que revierten la disfunción endotelial, y todo lo que ello implica. Sin duda alguna, aumentaban la expresión de la sintasa óxido nítrico constitutiva endotelial, y no la inducible como parecía ser en algunos de los estudios que usted ha señalado.

El problema es que todos esos efectos, son beneficiosos y que sin duda alguna cuando uno los va estudiando separadamente, no hace más que demostrar lo que es el efecto beneficioso de una buena hormona, que por eso protege a las mujeres y las regala con diez años de vida más que a los hombres. Sin embargo, cuando se transforma en un fármaco las cosas son más comprometidas. Los estudios que usted ha citado en ese metanálisis se basan principalmente en el Nurse Health Study. En este estudio entraron más de 100.000 enfermeras de Estados Unidos, es un estudio observacional, y en ese nos basamos todos los clínicos para entusiasmarnos con los estrógenos y decidir dados como una más de las drogas que podían proteger a nuestras enfermas y añadido a toda la terapia que teníamos en prevención cardiovascular. Era un estudio observacional, y como sabe, en cardiología estamos bastante escarmentados, puesto que en cardiología fue donde comenzaron los estudios que llevaron a la medicina basada en la evidencia. Fue precisamente el estudio CAST en 1989 y más recientemente los fármacos Coxib. Todos los acogimos con entusiasmo y hemos tenido que retirarlos y dejar de prescribir anti cox-2 a nuestros enfermos porque se rompían las placas de sus arterias y producían infartos de miocardio. Creíamos que era por el curso de su enfermedad, y probablemente les estabamos produciendo nosotros indirectamente el infarto.

El estudio CAST, demostró que a pesar de que quitábamos los extrasístoles a los pacientes con infarto y extrasístoles, los enfermos se morían más cuando les dábamos los antiarrítmicos. Hoy no usamos antiarrítmicos en la clínica práctica en cardiología. Con los estrógenos nos pasó igual. El estudio HERS de prevención secundaria demostró de forma incontrovertible que las mujeres a las que se les administraba estrógenos después de la menopausia en preven-

ción cardiovascular secundaria, aumentaban la mortalidad. Más tarde el estudio WHI demostró lo mismo en prevención primaria. Como es significativo, hoy no puede haber ningún cardiólogo que administre estrógenos sencillamente para prevención cardiovascular. Nosotros no dudamos que se puedan dar para tratamiento climatérico, pero nunca vendiendo que eso además le protege la arteria, porque entre otras cosas, aumentan la expresión de metaloproteinasas que hacen que se inestabilicen las placas. Ese es uno de los mecanismos por el que se rompen las placas y no tenemos todavía la forma de identificar qué mujer tiene una placa vulnerable no obstructiva, que son precisamente las que se van a romper.

Por tanto, yo creo que ni en prevención secundaria ni en prevención primaria cardiovascular, deben ser administrados los estrógenos aislados o combinados con progestágenos, y como no se han realizado otros ensayos controlados contra placebo donde se haya demostrado que otra forma de administración de los estrógenos puedan mostrar alguna bondad desde el punto de vista clínico, creo, como usted, que no se deben recomendar como tratamiento protector del aparato cardiovascular.

Prof. Munuera Martínez

Como es habitual, enhorabuena y muchas gracias. El Prof. Tresguerres tiene la enorme habilidad de llevamos a fundamentos científicos de lo que hacemos, con una claridad expositiva y una contundencia notable. Quería preguntar si este conocimiento que tenemos ahora va a desplazar del mercado el tratamiento que ha mencionado el Prof. Escudero de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos. La experiencia que hay en clínica habitualmente unos y otros son eficaces para la mejoría de la tasa o del riesgo de fracturas vertebrales, pero no tanto de fractura de cadera.

Me llama la atención que los estrógenos tienen un indudable efecto benéfico tanto sobre la densidad ósea y el riesgo de fracturas como sobre la hipercolesterolemia, cosa que ocurre con las estatinas. ¿Cuál es el mecanismo de acción de unos y otros y si hay algo que los une? Los estrógenos pueden intervenir en la inhibición de la osteoblastogénesis, en la maduración de los histoblastos, precipitar la apoptosis de los mismos.

Prof. Rodríguez Rodríguez

Una gran claridad y belleza en su exposición sobre los estrógenos amigos. Es obvio decir que en el periodo premenopáusico y postmenopáusico existe una disminución de los estrógenos y hay una disminución de la mineralización ósea. Otra cosa distinta es que se produzca una osteoporosis independientemente de la calidad ósea. ¿Los estrógenos actúan sobre el componente genético de la osteoporosis? Sabemos muy bien que hoy día uno de los problemas fundamentales es la osteoporosis androgénica, que se produce mucho más tardíamente que la osteoporosis estrogénica femenina o la mal llamada osteoporosis postmenopáusica. ¿Habría que utilizar los estrógenos también en la osteoporosis androgénica?

Prof. Rubia Vila

Mis felicitaciones al Prof. Tresguerres y a la Prof.ª Arriznavarreta aquí presente por el trabajo magnífico que han realizado. Mi primera reflexión está relacionada con la influencia que tienen los estrógenos sobre el cerebro. El dimorfismo sexual es muy temprano, en las primeras semanas de gestación y se debe a la testosterona producida por el factor SRI del cromosoma Y. La testosterona se convierte en estradiol al llegar al cerebro. ¿Cómo es posible que se destaquen los núcleos dimórficos del hipotálamo y otros varios del cerebro con una sustancia, con una molécula, que es exactamente igual para el hombre y la mujer?

De acuerdo con esto, las facultades cognoscitivas no deberían de variar mucho si los únicos receptores que responde el cerebro a las hormonas son receptores estrógenos.

Prof. Eduardo Díaz-Rubio García

Enhorabuena y felicitaciones por esta magnífica charla y por traernos un tema que no solamente está aquí y en el mundo científico, sino que realmente está en la calle. Hay muchas mujeres que se preguntan si deben utilizar tratamiento hormonal sustitutivo o no. Desde un punto de vista oncológico tiene una gran relevancia porque existe un ligero aumento de cáncer de mama. Es verdad que en

estas mujeres el seguimiento es mucho más estrecho y tienen una vigilancia mayor donde los programas de screening se cumplen a raja tabla; eso hace posible que nos podamos adelantar a diagnosticar un cáncer de mama. Lo que revelan estos estudios es que hay un aumento de la incidencia pero no hay todavía una trascendencia en mortalidad. Esto hace pensar por un lado en que si el diagnóstico precoz determinaría una mejor supervivencia, pero, por otro lado, el que pudieran ser tumores biológicamente diferentes. Por los pocos datos que tenemos hasta el momento, podríamos decir que la mayoría de esos casos tienen expresión de receptores de estrógenos, de progesterona pero no sobreexpresan un oncogen muy agresivo que da componente de agresividad como es el ERB2. Habrá que profundizar en el futuro y hacer estudios para ver si son biológicamente diferentes o no. Hay que ir a un tratamiento individualizado y la farmacogenética va a ser determinante. Deberíamos hacer estudios con polimorfismos de genes de predisposición al cáncer de mama, y de esa manera poder determinar aquellas muj eres que tienen una mayor propensión a desarrollar un cáncer de mama y en cuyo caso la prevención ideal sería la utilización de antiestrógenos. En aquella mujer en la que no existe esa predisposición podría tomar los estrógenos tranquilamente.

CONTESTACIÓN DEL PROF. TRESGUERRES

Muchas gracias a todos por sus comentarios y preguntas.

(Prof. Sánchez García) Creo que es muy importante si la administración de los estrógenos ocurre por vía transdérmica o por vía oral. Para que tengamos los mismos niveles en el plasma, la dosis que llega al hígado es mucho más ata por vía oral, porque allí se van a metabolizar una parte de los estrógenos que llegan, por lo que las sustancias necesitan llegar a dosis más altas. El hígado es el lugar de síntesis de muchas, incluyendo la proteína C, factores de coagulación y otros que no nos convienen nada, por eso la administración transdérmica evita la concentración hepática y el estímulo de sustancias no deseables. Cuando los estrógenos se administran solos, no aumenta el cáncer de mama, es sólo cuando se juntan con algunos progestágenos no naturales. El tipo de estrógenos que se utilizan en el caso de los transdérmicos, es estradiol, es el fisiológico de la mujer; en el caso de los orales son los conjugados equinos,

la equilina y la equilenina, que no son de origen humano, sino de yegua.

(Prof. Munuera) Como se ha empezado a decir, a lo mejor hay que dar estrógenos hasta una determinada edad y luego pasar a SERMS para que se pueda mantener el efecto sobre el hueso. El SERM no tiene ningún efecto sobre los sofocos y demás. El SERM tiene una ventaja adicional, y es que se lo podemos dar a un varón. No hay nada que lo impida, no va a generar la aparición de síntomas feminoides. En algunas personas mayores he dado una combinación de GH con SERMS consiguiendo que se produzca una fusión muy rápida de una fractura ósea, que de otra manera parece que no se iba a generar. Los estrógenos, entre otras cosas, son unos potentes antioxidantes y a través de esa vía son capaces de captar radicales libres, con lo que hay menos disponibles para generar muchas menos lesiones a muchos niveles.

(Prof. Berrazueta) En estos momentos se está llevando a cabo un estudio clínico que ha comenzado en el año 2005, el estudio KRONOS, que pretende de nuevo ver el efecto sobre la prevención de riesgo cardiovascular. Se da al comienzo de la etapa perimenopáusica. De ninguna manera se plantea empezar cinco o diez años después, cuando ya está establecido el daño vascular, los estrógenos van a ser negativos porque al mejorar el vaso empeoran porque sueltan la placa. No es lo mismo tampoco el estrógeno que damos por vía oral, que tiene una serie de efectos incluyendo el incremento muy marcado de la proteína C reactiva,mientras que por vía transdérmica no lo hace. No puede ser posible que una mujer hasta los cincuenta tenga una protección frente a muchas cosas y después nosotros no seamos capaces de conseguir esa misma protección terapéuticamente; tendremos que aprenderlo.

(Prof. Rodríguez) Los estrógenos actúan disminuyendo los procesos de reabsorción ósea muy marcadamente evitando que se pierda hueso. En un momento que disminuye la actividad física, la mujer no hace ejercicio, hay tendencia a perder hueso, no hay estrógenos que frenen el osteoclasto y se pierde mucha más cantidad.

(Prof. Rubia) La alfafetoproteína está presente en el feto durante todo el embarazo y liga todos los estrógenos que vienen de la madre, no les deja actuar. ¿Quién actúa a nivel cerebral? Sólo la testosterona llega al cerebro sorteando la alfafetoproteína y una vez que está en el cerebro dentro de las neuronas se transforma en estradiol y actúa. En el caso de las hembras no hay testosterona, los

estrógenos de la madre son captados por la alfafetoproteína, ergo no hay cantidades incrementadas de estradiol en el cerebro de la niña y, por lo tanto, se puede explicar que haya esa diferencia de cambio a nivel de las estructuras cerebrales de algunas funciones a través de esa vía. En el síndrome de feminización testicular, al no haber receptores para testosterona, las personas XY con testosterona y con fenotipo femenino piensan como mujeres, a pesar de que esa testosterona se convierte en estradiol.

(Prof. Díaz-Rubio) La biología de los tumores puede que sea más favorable en las personas tratadas con estrógenos. Cuando uno considera las cifras que hemos estado manejando, es importante saber que los problemas que aparecen enel tratamiento oral no aparecen en el tratamiento transdérmico. Además, casi siempre se dejan de lado aquellos aspectos que juegan un papel importante en la génesis del cáncer de mama, como son el comienzo de la menarquia, el efecto protector que tiene el primer embarazo a través de la producción de HGC, etc.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Magnífica conferencia con una interpretación siempre dificil. Procesos fisiopatológicos bastante conocidos pero que resulta muy dificil su interpretación global y sobre todo aplicada a determinados aspectos fisiopatológicos. La patología es así; como es natural, las alteraciones fisiopatológicas tienen múltiples interpretaciones.

En la conferencia del Prof. Tresguerres hemos podido ver el interés que suscita todo los estudios a este respectoTengo que felicitarle porque rebasa completamente los conocimientos fisiopatológicos que se han mantenido en la patología clínica y habrá que hacer nuevas interpretaciones de los hallazgos hoy manifestados por el Prof. Tresguerres.

Felicito al conferenciante. En la observación de sus estudios se evidencia la importancia que tiene en la clínica la investigación de muchos de los aspectos de la patología. La única forma de avance será profundizar en los aspectos fisiopatológicos con modernas técnicas y se irán aclarando muchas cuestiones que permanecen bastante oscuras para obtener conclusiones prácticas. Es magnífico observar adonde llegáis con vuestra investigación.

Se levanta la sesion.

VII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 6 DE MARZO DE 2007

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

INGENIERÍA TISULAR DE LA MUCOSA BUCAL

TISSUE ENGINEERING OF THE ORAL MUCOSA

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número[1]

Resumen

La mucosa oral constituye un órgano diana en la investigación por ingeniería tisular. En el presente trabajo exponemos nuestra experiencia en la construcción de un sustituto completo de mucosa oral utilizando cultivos celulares y distintos protocolos de ingeniería tisular. La metodología consiste en aislar queratinocitos y fibroblastos -las dos poblaciones existentes en la mucosa oral- a partir biopsias de mucosa oral humana. Las células fueron cultivadas en medios específicos y evaluadas en su viabilidad mediante microscopia electrónica analítica. El constructo completo de mucosa oral se configuró, de un modo semejante a como esta estructurada la histología ortotípica de la mucosa oral depositándose, sobre un gel de fibrina con los fibroblastos inmersos en su seno, células epiteliales viables para constituir el epitelio de superficie. El control de calidad histológico y genético demuestra la idoneidad de la mucosa artificial neoformada.

[1] Con la colaboración de los Profesores M. C. Sánchez Quevedo y M. Alaminos Mingorance. El estudio ha sido financiado con los proyectos FIS 04¶1306 y Fundación Progreso y Salud CM0011/2005.

Abstract

We report our experience in developing a mechanism to build a full-thickness oral mucosa substitute using cell culture and protocols of tissue engineering. We generated primary cultures of human oral mucosa fibroblasts and keratinocytes from small biopsies of normal oral mucosa using enzymatic treatments. Each type of cell was cultured in selective medium. Microanalytical quality control of cell viability was carried out. A multilayered oral mucosa construct was built by sequential deposition of fibroblasts immersed a gel of human fibrin and epithelium in a manner that reproduce the normal histological structure. Histological and genetic quality control studies suggest that our model show similarities with native human oral mucosa

INTRODUCCIÓN

La cavidad bucal, como toda cavidad orgánica que se comunica con el exterior, está tapizada por una mucosa -mucosa oral- de superficie húmeda. En la cavidad oral se llevan a cabo diversas funciones orgánicas, incluyendo la masticación, la deglución, la secreción de saliva y la fonación. Como consecuencia de esta diversidad funcional, ciertas áreas de la cavidad oral se han especializado en funciones específicas, lo cual conlleva diferencias estructurales entre las distintas áreas de la mucosa que reviste dicha cavidad. Como todas las mucosas, la mucosa bucal está integrada por dos capas de tejidos estructuralmente distintos: una capa superficial constituida por tejido epitelial y una capa subyacente de tejido conectivo denominada lámina propia o corion. El epitelio de la mucosa oral es de tipo pavimentoso estratificado, y puede ser queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado, según su localización. Bajo el epitelio, con independencia del tipo de queratinización que posea, encontramos la lámina propia o corion, formada por un tejido conectivo de espesor variable que proporciona sostén y nutrición al epitelio suprayacente. Los componentes principales de este tejido de sostén son los fibroblastos, las fibras de colágeno y los glicosaminoglicanos, aunque también existe una población celular variable compuesta fundamentalmente por macrófagos, linfocitos, células cebadas y células plasmáticas (Ferraris y Campos 2002; Garant, 2003). De acuerdo con sus características y funciones se distinguen varios tipos de mucosa: masticatoria, de revestimiento y especializada, que revisten respectivamente zonas sometidas a distintas cargas y tensiones. En cada una de ellas, el epitelio ofrece características distintas de diferenciación.

La cavidad bucal, es por otra parte, asiento de una importante patología -carcinoma epidermoide, leucoplasia o liquen plano, patología de las glándulas salivales y patología dental o periodontal-, vinculadas específicamente a las distintas estructuras existentes o relacionadas con la mucosa oral. El tratamiento quirúrgico de dichas patologías es complejo y con frecuencia existe dificultad para obtener una cobertura suficiente y adecuada que permita reparar el defecto creado. El problema de la reconstrucción de defectos quirúrgicos o traumáticos de la mucosa oral ha sido abordado a lo largo de la historia de diversas formas: cicatrización por segunda intención, colgajos de mucosa libres o pediculados, injertos de mucosa palatina y gingival, injertos autólogos de piel, y algunas otras técnicas que hacen uso de la mucosa del yeyuno o el colon (Jones, 1995; Lam, 1995). En todos los casos descritos, el tejido utilizado cubre el defecto a reparar, pero los problemas secundarios al uso de tejidos no orales (secreción mucosa intestinal, crecimiento piloso, etc.) hacen que estas técnicas tengan un uso limitado.

La construcción de tejidos artificiales viables de naturaleza biológica equivalentes a los tejidos y órganos corporales constituye en el momento presente la alternativa mas importante a los problemas que genera el trasplante en algunas localizaciones y a la propia imposibilidad de llevar a cabo un trasplante en algunas otras (Campos, 2004). En este sentido la construcción de mucosa oral artificial mediante ingeniería tisular podría solventar la escasez de mucosa y resolver algunas de las limitaciones terapéuticas que presenta la cirugía bucal. Además de para la cavidad bucal la creación de mucosa oral que puede ser útil en otros ámbitos, concretamente como sustituto en uretra y cornea y en farmacología experimental como modelo en experimentos de absorción o como modelo biológico de experimentación en patología tumoral.

El presente trabajo tiene por objeto exponer nuestra experiencia en la construcción de un sustituto completo de mucosa oral utilizando para ello cultivos celulares de las dos estirpes existentes en la mucosa oral y un estroma artificial fabricado en el laboratorio.

CULTIVOS CELULARES

Los cultivos de las dos estirpes celulares existentes en la mucosa oral se realizaron a partir de biopsias de mucosa oral humana.

Las muestras de biopsias extraídas se mantuvieron a 4ºC en medio de cultivo DMEM suplementado con antibióticos y antimicóticos hasta el momento en que fueron utilizadas para realizar el aislamiento de las células con destino a su cultivo. Para el procesamiento y la obtención de las células se procedió a la fragmentación mecánica de los tejidos y a su posterior digestión enzimática siguiendo tres procedimientos con Tripsina-EDTA, Dispasa y Colagenasa tipo I. Las células aisladas se cultivaron en medios de cultivo específicos para cada tipo celular, siguiendo las recomendaciones de varios autores (Llames, 2004; De Luca, 1990; Ueda, 1998).

El cultivo de fibroblastos se realizó en medio DMEM suplementado con un 10% de suero bovino fetal y antibióticos y el cultivo de queratinocitos se realizó mediante el método modificado de Rheinwald y Green (1975), utilizando una base de células cebadoras 3T3 de ratón inactivadas mediante tratamiento con mitomicina C durante 2 h a concentración de 4 mg/ml. Sobre estos fibroblastos inactivados, se sembraron las células procedentes de la digestión enzimática de las muestras de mucosa oral humana, cultivándose las mismas en medio de cultivo QC, específico y selectivo para queratinocitos (HAM-F12: 150 ml; DMEM: 300 ml; suero bovino fetal: 50 ml; penicilina-estreptomicina: 50 UI/ml; adenina: 24 ug/ml; insulina: 5 ug/ml; triiodotironina: 1.3 ng/ml; toxina colérica: 8.3 ng/ml; hidrocortisona: 0.4 ug/ml; factor de crecimiento epidérmico: 10 ng/ml) Figuras 1 y 2.

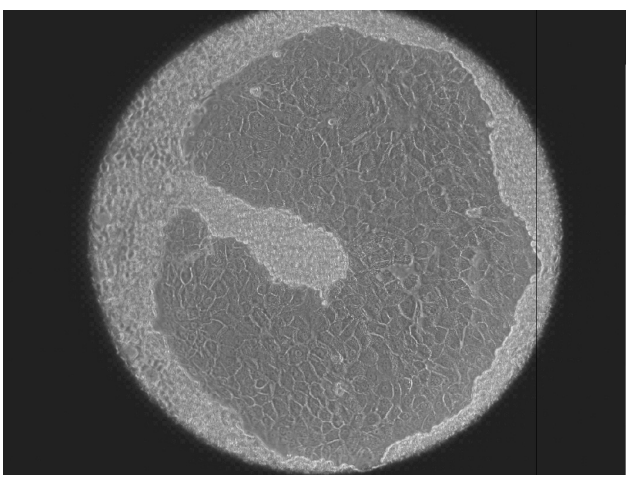


FIGURA 1. Cultivo de queratinocitos orales humanos sobre células 3T3.

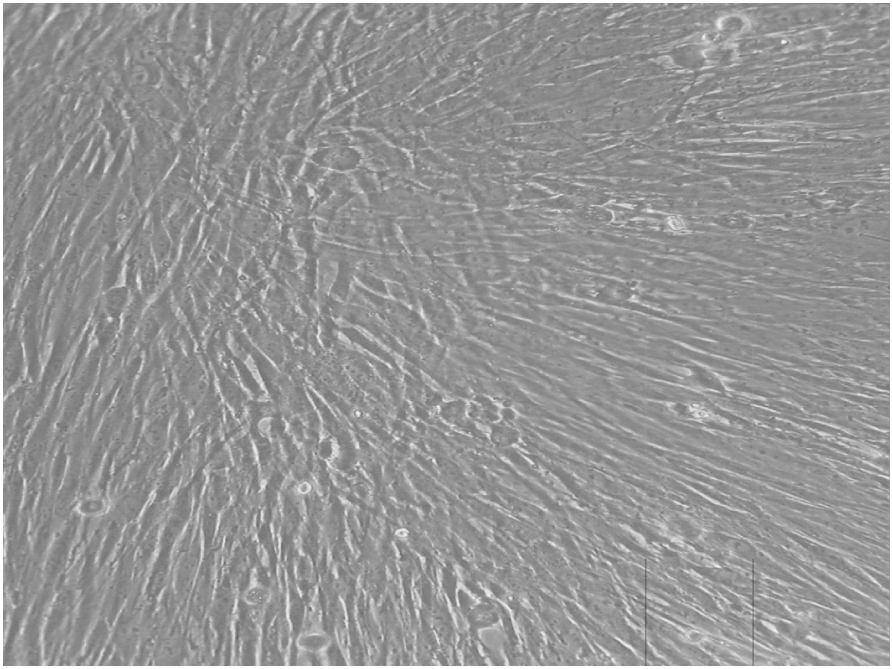


FIGURA 2. Cultivo de fibroblastos orales humanos.

Para determinar la viabilidad de las células a utilizar en la construcción de la mucosa oral artificial, se utilizó, además de los métodos clásicos basados en colorantes de exclusión como el azul tripan, estudios de viabilidad mediante microscopia electrónica analítica cuantitativa, para la determinación de los iones intracelulares a través de la microscopia electrónica analítica cuantitativa. Esta metodología permite evaluar dicha viabilidad con carácter previo a la muerte celular y por tanto seleccionar adecuadamente la población celular que debe utilizarse para la mejor elaboración de un constructo (Fernández Segura 1999a, 1999b, Alaminos, 2007). Nuestros resultados demostraron tanto en queratinocitos como en fibroblastos un índice K/Na compatible con altos niveles de viabilidad celular.

INGENIERIA TISULAR

Para la construcción de un sustituto completo de mucosa oral además de aislar y mantener en cultivo las dos estirpes celulares

existentes en la misma es imprescindible fabricar en el laboratorio un sustituto estromal lo mas semejante al estroma de la mucosa oral *in vivo*. En nuestro modelo el material utilizado ha sido un gel de fibrina humana con un 0,1% de agarosa (Alaminos, 2006, Sánchez-Quevedo, 2007). La fibrina, utilizada también para la construcción artificial de otros tejidos (Han, 2002), fue obtenida de plasma humano congelado de donantes de sangre, procedente del Banco de Tejidos de Granada (Prof. Fernández Montoya). Para elaborar el gel se añaden a 12ml de plasma humano, 10ml de solución salina, 1ml de cloruro cálcico y antifibrinolíticos. Al gel se incorporan asimismo 500.000 fibroblastos cultivados en DEMEM con 10% de suero bovino fetal y se añade al mismo tiempo 0,1% de agarosa. La agarosa facilita la consistencia y permite realizar suturas en las mucosas artificiales.

Una vez elaborado el estroma artificial la construcción del sustituto completo de mucosa oral se realizó en varias fases utilizándose para llevar a cabo dicha construcción un dispositivo de cultivo Transwell con soporte poroso. El diámetro de los poros del dispositivo es de 0,4 µm, diámetro que permite el paso de nutrientes pero no el transito de células (Reichl, 2003, 2004).

La primera fase consiste en colocar sobre el soporte poroso, el cual esta inmerso en medio de cultivo, el estroma artificial con los fibroblastos incorporados, construido de acuerdo con la metodología anteriormente indicada. La segunda fase consiste en depositar 24 horas mas tarde los queratinocitos sobre el estroma artificial, situado sobre el soporte poroso. Ambas poblaciones permanecen inmersas en el cultivo hasta los 10 días, en la que se establece una interfase aire-liquido, para favorecer la estratificación y la queratinización de los estratos superiores (Llames, 2004; Meana, 1998). A los 21 días podemos ya disponer de un sólido constructo dispuesto para su posible utilización si bien la extensión del mismo puede variar según el tiempo de cultivo (Figura 3).

CONTROL DE CALIDAD DE LA MUCOSA ORAL ARTIFICIAL

El estudio de la evaluación de la mucosa oral artificial, mediante distintas técnicas microscópicas, revela que las estructuras generadas alcanzan un alto grado de diferenciación celular, con características semejantes a la mucosa oral ortotípica (Figura 4). Dicha diferencia-

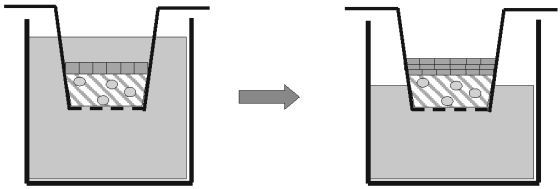


FIGURA 3. Protocolo de ingeniería tisular para la creación de mucosa oral artificial.

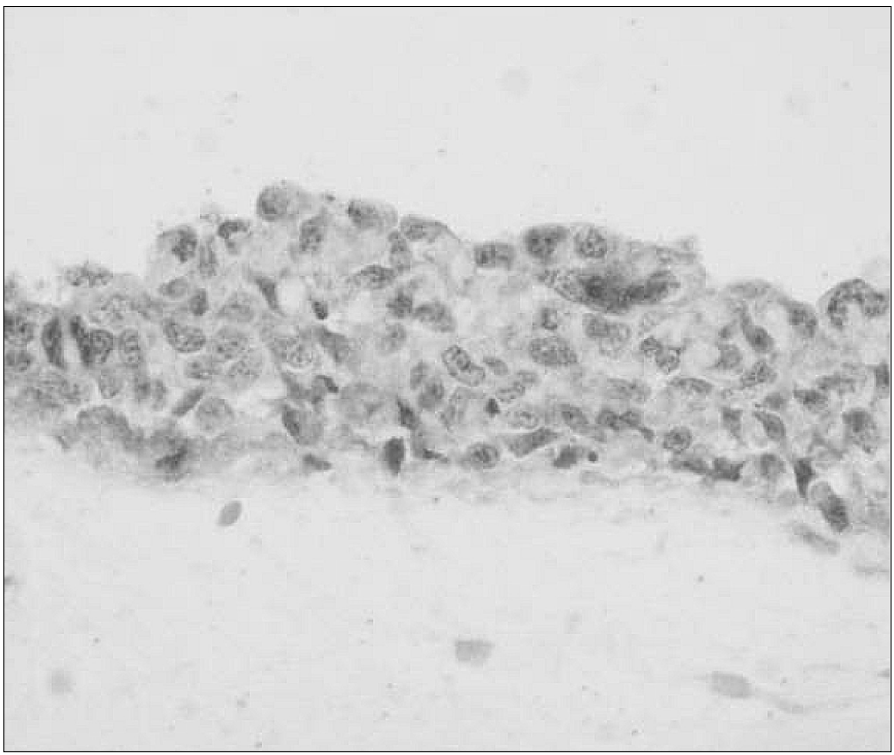


FIGURA 4. Histología de mucosa oral artificial. Epitelio estratificado sobre gel de fibrina y agarosa con fibroblastos.

ción se caracteriza a nivel epitelial por una estratificación del epitelio y por la presencia de numerosos desmosomas y complejos de unión, y por la presencia en las células superficiales de diferentes patrones caracterizados por la presencia de microvilis y microplicas curvas y planas, patrones que han sido previamente asociados con el proceso de diferenciación de los queratinocitos orales (Moreu, 1993;

Sánchez-Quevedo, 1994). La expresión de citoqueratina 13 en la capa suprabasal y la ausencia de citoqueratina 10, pone de relieve la semejanza existente con la mucosa oral ortotípica. La actividad biológica de los queratinocitos y fibroblastos fue asimismo evaluada mediante un análisis de los genes por Affymetrix Microarray. En este sentido en los fibroblastos se demuestra la expresión de genes vinculados a la síntesis y catabolismo del colágeno y de otros componentes de la matriz celular, de la proliferación de la membrana basal y de la adhesión celular. Entre dichos genes destacan *COL1A1, COL1A2, FBN1, HGF, FOXF1, LAM2, ITGA8, DPT, FBLN2*. En relación con los queratinocitos básicamente se expresan genes relacionados con la síntesis de queratinas, proliferación celular, adhesión celular y membrana basal. Entre dichos genes destacan *KRT4, KRT6, AREG, CHD7, CLDN7, DSC2, LAMA3, ITGB6*.

Los controles histológicos y genéticos de la mucosa oral artificial creada en nuestro laboratorio demuestran niveles muy altos de similaridad estructural con la mucosa oral nativa, lo que permite el inicio de los ensayos en animales de experimentación.

BIBLIOGRAFÍA

ALAMINOS, M.; SÁNCHEZ-QUEVEDO, M.C.; MUÑOZ-AVILA, J.I.; SERRANO, D.; MEDIALDEA, S.; CARRERAS, I.; CAMPOS, A. (2006): «Construction of a complete rabbit cormea substitute using a fibrin-agarose scaffold». *Invest. Ophthal. & Vis. Science* 47: 3311-3317.

ALAMINOS, M.; SÁNCHEZ-QUEVEDO, M.C.; MUÑOZ-AVILA, J.I.; GARCÍA, J.M.; CRESPO, P.V.; GONZÁLEZ-ANDRADES, M.; CAMPOS, A. (2007): «Evaluation of the viability of cultured corneal endothelial cells by quantitative electron probe X-ray microanalysis». *Journal of Cellular Physiology* (En prensa).

CAMPOS, A. (2004): «Cuerpo, histología y medicina. De la descripción microscópica a la ingeniería tisular». Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.

DE LUCA, M.; ALBANESSE, E.; MEGNA, M.; CANCEDDA, R.; MANGIANTE, P.E.; CADONI, A.; FRANZI, A.T. (1990): «Evidence that human oral epithelium reconstituted in vitro and transplanted onto patients with defects in the oral mucosa retains properties of the original donor site». *Transplantation* 50: 454-459.

FERNÁNDEZ-SEGURA, E.; CAÑIZARES, F.J.; CUBERO, M.A.; CAMPOS, A.; WARLEY, A. (1999a): «A procedure to prepare cultured cells in suspension for electron probe X-ray microanalysis: application to scanning and transmission electron microscopy». *Journal of Microscopy* 196: 19-25.

FERNÁNDEZ-SEGURA, E.; CAÑIZARES, F.J.; CUBERO, M.A.; WARLEY, A.; CAMPOS, A. (1999b): «Changes in elemental content during apoptotic cell death stu-

died by electron probe X-ray microanalysis». *Experimental Cell Research* 253: 454-462.

FERRARIS, M.E.; CAMPOS, A. (2002): *Histología y Embriología Bucodental*. Editorial Médica Panamericana. Madrid.

GARANT, P.R. (2003): *Oral Cells and Tissues*. Quintaesence Books. Carol Stream.

HAN, B.; SCHWAB, I.R.; MADSEN, T.K.; ISSEROFF, R.R. (2002): «A fibrin-based bioengineered ocular surface with human corneal epithelial stem cells». *Cornea* 21: 505-510.

JONES, T.R.; LEE, G. (1995): «Free colon transfer for resurfacing large oral cavity deffects. Plastic Reconstruct». *Surg*. 96: 1092-1099.

LAM, T.C.; STEVENSON, A.R. (1995): «A cure for xerostomia? Free jejunal patch graft in oral recosntruction». *Br. J. Oral Maxillofacial Surg.* 33: 152-155.

LLAMES, S.G.; DEL RÍO, M.; LARCHER, F.; GARCÍA, E.; GARCÍA, M.; ESCÁMEZ, M.J.; JORCANO, J.L.; HOLGUIN, P.; MEANA, A. (2004): «Human plasma as a dermal scaffold for the generation of a completely autologous bioengineered skin». *Transplantation* 77: 350-355.

MEANA, A.; IGLESIAS, J.; DEL RÍO, M.; LARCHER, F.; MADRIGAL, B.; FRESNO, M.F.; MARTIND, C.; SAN ROMÁN, F.; TEVAR, F. (1998): «Large surface of cultured human epithelium obtained on a termal matriz base on live fibroblast-containing fibrin gels». *Burns* 24: 621-630.

MOREU, G.; SÁNCHEZ-QUEVEDO, M.C.; LÓPEZ-ESCÁMEZ, J.A.; GONZÁLEZ-JARANAY, M.; CAMPOS, A. (1993): «Cell surface patterns in normal human oral gingival epithelium. A quantitative scanning electron microscopy approach». *Histology and Histopathology* 8: 47-50.

REICHL, S.; MULLER-GOYMANN, C.C. (2003): «The use of a porcine organotypic cornea construct for permeation studies from formulations containing befunolol hydrochloride». *Int. J. Pharm.* 250: 191-201.

REICHL, S.; BEDNARZ, J.; MULLER-GOYMANN, C.C. (2004): «Human corneal equivalent as cell culture model for in vitro drug permeation studies». *Br. J. Ophthalmol.* 88: 560-565.

INTERVENCIONES

Prof. Guillén García

Quiero felicitarte por la conferencia. El tema de las divisiones de las células me causa muchas dudas. Nosotros tenemos la cifra más alta de cultivo de cartílago del mundo y aplicadas. El Prof. Campos ha hablado de células para curar. Me cabe la siguiente duda: ¿a una persona de 65 años le puedo cultivar el cartílago y cuando se lo implanto lo hago con células de 200 años? ¿Es que la célula necesita consumir tiempo amén de energía y gasto funcional de laboratorio? Si nosotros hiciéramos que no consumiera tiempo podríamos

usar las células en personas de 70, 80 Y 60 años igual que en las personas de 35 y 40 años con éxitos asombrosos para prevenir la artrosis en la enfermedad más común del ser humano.

¿Hay alguna forma de no consumir tiempo en la división de una célula del cartílago o en la misma mucosa? Esa mucosa, en una persona de 80 años no se puede hacer el cultivo y luego implantarlo. ¿Hay alguna forma de reducir el tiempo mientras la célula se divide o disminuir la función para que no gaste tanta energía?

Prot. Lucas Tomás

Enhorabuena, Prof. Campos, por lo que nos ha traído a consideración. Veintiún días es lo que tarda en hacerse una mucosa. ¿Por qué ha tomado mucosa queratinizada? ¿Por qué esa mucosa de veintiún días que todavía no está en contacto con cuerpos sólidos o con funciones como la masticatoria, cuando se pone en contacto con el alimento y se coloca en un injerto de boca, si consigue la queratinización igual que lo era la mucosa primigenia, que era la del paladar o la de la encía?

Estoy totalmente de acuerdo con que el modelo oncológico de crecimiento va a ser importante porque en la cavidad bucal los tumores se ven y se diagnostican muy bien. Quiero comentar la necesidad que tenemos de este tipo de tejidos. En los años 70 y 80, todo el problema de la cirugía maxilofacial era conseguir tejido y lo hacíamos trayendo del abdomen piel para llevarla al brazo y después al cuello y de ahí a la zona maxilofacial. Esto era un auténtico problema y una tragedia para el paciente que quedaba hospitalizado cuatro meses. Ahora se va a poder hacer porque lo que se ha hecho ha sido un cultivo de células epiteliales y de fibroblastos. ¿En esa función de queratinizará lo suficiente como para soportar la fuerza masticatoria?

Prof. García-Sancho

Quiero felicitar al Prof. Campos porque ha hecho una exposición muy sencilla de un tema muy complejo. Independientemente de la creación de esta mucosa artificial cultivada en el laboratorio, ¿qué papel pueden jugar las células madre que tienen unas perspectivas

muy aceptables de ser un procedimiento eficaz para el tratamiento de las más diversas enfermedades? En crear una mucosa artificial se tarda muchos días y a veces, en determinados momentos, quizás corre prisa el resolver el problema de alguna otra manera. Desde el punto de vista clínico, en mi departamento, el grupo que está investigando en este sentido está haciendo cultivos de células madre procedentes de la grasa del abdomen; de tal manera, se saca la grasa con un lipoaspirado y se cultivan las células en muy pocas horas y en muy pocas horas están disponibles para implantar directamente en el lugar que sea necesario. En una superficie denudada, en la cavidad bucal, sobre el propio tejido óseo no sea el mejor sitio para implantar células madre, pero sí por ejemplo en superficies blandas como la lengua, la implantación directa de células madre puede ser un procedimiento mucho más rápido que el cultivo y no sé si más barato.

Quería preguntarle que impresión le merece el cultivo de células madre para el tratamiento de estos problemas de falta de tejidos, y en definitiva, para resolver el problema de la cicatrización. Lo que se pretende es conseguir la cicatrización de aquellas superficies que han quedado dañadas.

Prof. Poch Broto

Me levanto para felicitarte porque es una comunicación preciosa, es un alarde de técnica de cultivo de tejidos, un alarde de biotecnología. Los básicos intentáis justificar vuestro trabajo en las posibilidades de aplicación clínica en un momento determinado yeso no es en absoluto necesario. El trabajo en sí mismo, tal como está planteado en el momento actual, se justifica a sí mismo.

El problema que hemos tenido siempre cuando se interviene en patología oncológica y en patología tumoral es tener cavidades estancas, aislar la boca del cuello y tener injertos que estén muy bien vascularizados. La introducción a principios de los ochenta de los colgajos tipo muscular, los más utilizados fueron los colgajos temporales y los del pectoral mayor, fue una piedra miliar en el camino del tratamiento de la oncología de la cavidad oral y la cavidad orofaríngea. La introducción a principios de los noventa de colgajos libres de los cuales se obtienen pieles muy finas del abdomen o del antebrazo y han resuelto durante todos estos años los problemas oncológicos.

El epitelio que se ha trasladado del músculo pectoral, del antebrazo o del recto abdominal, va tomando un aspecto primero enrojecido y luego de una auténtica mucosa, de tal manera que se distingue poquísimo al cabo de cinco o seis años del enfermo que no se ha hecho nada. Poder disponer en un futuro de amplias mallas y conseguir la tecnología necesaria para transferirla y que tenga una vitalidad suficiente seria realmente extraordinario, y los pasos que se están dando son importantísimos. Como arquitecto celular que te has constituido te felicito y te animo a seguir en este camino.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Como otras veces, creo que nos felicitamos todos de oír las magníficas conferencias que traducen y revelan los trabajos en que se apoyan, todos muy importantes con la aplicación muy moderna de técnicas al uso ya en muchas de las especialidades.

Me queda, pues, felicitar a las personas que han intervenido en esta sesión. Al oírles se da uno cuenta de la progresión del conocimiento de la ingeniería tisular. De aquellas dificultades que todos tuvimos para comprender la evolución de los distintos tejidos llegamos a una situación en donde es posible preparar trabajos proyectados sobre conocimientos científicos para conseguir cuestiones muy importantes como la regeneración celular, etc...

Se levanta la sesión.

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 13 DE MARZO DE 2007

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN CÁNCER: FÁRMACOS FRENTE A LOS RECEPTORES DE TIROSINA QUINASA

TARGETED THERAPY FOR CANCER: ANTI-TYROSINE KINASE RECEPTOR AGENTS

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

Académico de Número

NANOTECNOLOGÍA, NANOMEDICINA Y NANOFARMACOLOGÍA

NANOTECHNOLOGY, NANOMEDICINE AND NANOPHARMACOLOGY

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO LORENZO FERNÁNDEZ

Académico Correspondiente

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN CÁNCER: FÁRMACOS FRENTE A LOS RECEPTORES DE TIROSINA QUINASA

TARGETED THERAPY FOR CANCER: ANTI-TYROSINE KINASE RECEPTOR AGENTS

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

Académico de Número

Resumen

Hoy es una realidad la existencia de fármacos frente al cáncer basados en dianas moleculares, especialmente frente a las quinasas involucradas en la señalización celular. Los más desarrollados están dirigidos a los receptores de tirosina quinasa, existiendo ya varios aprobados por la FDA y la EMEA en tumores como cáncer de mama, colon, pulmón, GIST, y cáncer de riñón. Aunque por el momento estos fármacos están dirigidos frente a una sola diana, el reto del futuro se encuentra en actuar en varias de ellas simultáneamente, incluso en combinación con quimioterapia. Es el inicio de una nueva era en cáncer.

Abstract

The use of drugs to treat cancer based on molecular targets is common fact, especially those targeting kinases that are involved in the cellular signalling pathways. The anti-tyrosine receptor drugs are among the most developed, some of them having already been approved by the FDA and the EMEA for breast cancer, colorectal, lung GIST and renal cancer treatment. Although these drugs are currently focused on a single target, the future challenge is to hit several targets simultaneously, along with combined chemotherapy. Thus we are facing the beginning of a new era in the battle against cancer.

INTRODUCCIÓN

Hoy conocemos que el genoma humano contiene aproximadamente 30.000 genes que generan 100.000 RNA mensajeros que finalmente conlleva la producción de 500.000 proteínas, de las cuales las que más interesan en cáncer son aquellas que tienen actividad enzimática tipo quinasa ya que son críticas en los fenómenos de señalización. El conjunto de quinasas, aproximadamente 518, constituye lo que se denomina el quinoma humano (1). Estas quinasas intervienen de manera decisiva en la maquinaria de la transducción de señales celulares que son determinantes para el control de la división celular, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. En las células cancerosas el sistema de señalización es muy sofisticado y en esencia involucra a los receptores tirosín quinasas (RTKI) que inician la cascada de fosforilización que activa múltiples quinasas citoplasmáticas habitualmente del tipo serina/treonina. Una vez fosforilados los RTKI, se inicia la señalización intracelular, siendo sus rutas las siguientes: 1) vía Ras: se trata de una proteína GTP-asa que inicia un proceso de múltiples pasos que incluye Raf, MAP-quinasas y finalmente la transcripción nuclear; 2) vía fosfatidil-inositol-3-quinasa (PI3K), que fosforila la proteína serina-treonina Akt que a través de m-TOR finalmente genera la transcripción correspondiente; 3) vía protein-quinasa C (PKC) y Jak/Stat. La desregulación de estos receptores contribuye decisivamente a la transformación maligna y puede estar motivada por sobreexpresión del receptor, amplificación génica, mutaciones activadoras, sobreexpresión de los ligandos, y/o pérdida de los mecanismos reguladores negativos.

Los RTKI más estudiados en cáncer son EGFR, PDGF, KIT, RET, MET, FGF y VEGFR.

FÁRMACOS FRENTE AL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

En la transformación cancerosa los receptores de los factores de crecimiento de tipo epidérmico juegan un papel de gran relevancia y corresponden a 4 grupos: el ErB-l o Herl (EGFR propiamente dicho), el ErbB-2 (Her2-neu), el ErB-3 (Her3) yel ErbB-4 (Her4) (2) (3).

Anticuerpos monoclonales frente al EGFR: El Cetuximab

El cetuximab (C225, IMC.C225) es un anticuerpo tipo IgG1 quimerizado cuyo mecanismo de acción consiste en su unión con el EGFR, evitando que el ligando active la tirosina quinasa, y por tanto su fosforilización. Lo anterior se traduce, como ha sido demostrado en modelos animales, en la inhibición del crecimiento y la supervivencia de las células tumorales. El cetuximab está aprobado desde 2004 por la FDA y por la EMEA para su utilización en monoterapia o en combinación con irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con sobreexpresión del EGFR, que han fracasado previamente a un tratamiento con irinotecán. El estudio que ha permitido su aprobación es el denominado BOND (4), internacional y multicéntrico, de tipo fase II randomizado, realizado sobre 329 pacientes que habían progresado a irinotecán. Se mostró un beneficio estadísticamente significativo en relación al tiempo a la progresión. Lógicamente se están investigando las asociaciones con oxaliplatino en primera línea de tratamiento, con resultados fase II muy interesantes que deberán ser confirmados en los ensayos fase III en marcha. Los efectos secundarios más frecuentes con el cetuximab son la astenia, la fiebre, las náuseas y las toxicidades cutáneas, todas ellas grado 1-2. Sin duda la más particular de todas las toxicidades es el rash que se presenta en el 86 % de los casos, siendo de grado 3-4 entre el 5,2 % y el 18 %. Es importante recalcar que existe una relación entre su aparición y la respuesta terapéutica e incluso la supervivencia, lo que ha sido objetivado en todos los estudios, por lo que puede ser un marcador de eficacia.

En el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (5) la utilización conjunta del cetuximab con radioterapia aumenta la supervivencia y control locorregional a 2 años de los pacientes respecto a la radioterapia sola. Estos datos han dado lugar a que la FDA aprobara en febrero de 2006 esta indicación.

Otros anticuerpos monoclonales frente al EGFR

El panitumumab, conocido como ABX-EGF, es un anticuerpo monoclonal tipo IgG2 totalmente humanizado y por tanto con un potencial de reacciones alérgicas menor que el cetuximab, conser-

vando la misma actividad (6). Actualmente se están desarrollando estudios en primera línea de cáncer colorrectal metastásico.

Anticuerpos monoclonales frente al HER 2: El Trastuzumab

Un importante éxito de los anticuerpos monoclonales ha quedado demostrado con el desarrollo del trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente al receptor transmembrana de tirosina quinasa, el receptor Her-2 (c-erbB-2 neu). Una sobreexpresión de la proteína HER-2 ha sido señalada en aproximadamente el 30 % de los cánceres de mama invasivos, y de ellos el 90 % presentaban amplificación del gen.

El trastuzumab presenta actividad en combinación con quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama. El estudio de Salmón en 2001 (7) mostró que la combinación de trastruzumab con paclitaxel era superior a la utilización del paclitaxel en monoterapia. Este estudio fue determinante para la aprobación del uso del trastuzumab en combinación con quimioterapia en el cáncer de mama avanzado. Recientemente su eficacia ha sido además probada en en el tratamiento adyuvante. Los estudios americanos del NSABP y del NCCTG fueron publicados conjuntamente (8) ya que su diseño fue similar: doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel con o sin trastuzumab. El análisis conjunto mostró un aumento de la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, reduciendo la recaída en un 52 %. El otro estudio positivo es el denominado HERA (9), que en mujeres con HER2 positivo recibieron trastuzumab durante 1 año después de la quimioterapia adyuvante consiguiendo también un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad a 2 años.

Inhibidores de tirosina quinasa del EGFR: Gefitinib y erlotinib

En cuanto a los inhibidores específicos de la tirosin quinasa los hay de tipo reversibles (quinazolinas) como el ZD1839 (gefitinib) yel OSI 358,774 (erlotinib) e irreversibles como el CI-1033 (pan-erb inhibitor) yel EKB 569 (erb1 y erb2) (10). Las quinazolinas son de admnistración oral y ejercen una inhibición selectiva de los receptores del EGFR a nivel de la parte catalítica intracitoplasmática. Los estudios

fase II en cáncer de pulmón tras fallo a tratamiento quimioterápico previo y que han evaluado gefitinib (11,12), fueron altamente prometedores con un interesante porcentaje de respuestas objetivas, lo que determinó que en septiembre de 2002 la FDA aprobara su utilización. Sin embargo los estudios posteriores con gefitinib y erlotinib en primera línea combinado con quimioterapia (13,14,15) fueron negativos, aunque sí fue positivo cuando erlotinib fue utilizado en monoterapia (16). En todos los estudios con los inhibidores de TKI en el cáncer de pulmón no célula pequeña ha sido demostrado que hay un subgrupo de pacientes que presentan un mayor beneficio, y que se refiere a aquellos que tienen un carcinoma bronquiloalveolar, no han sido fumadores, son mujeres, y son de raza oriental (11, 17). Además, se ha podido demostrar que los pacientes que mejor responden son aquellos que presentan mutaciones somáticas en los exones 18 a 21 del dominio intracelular del EGFR (18) (19).

Otros tumores: Cáncer de Páncreas. La utilización de los TKI se ha extendido a otros tumores y concretamente al cáncer de páncreas donde un estudio fase III en enfermedad avanzada comparó gemcitabina sola frente a gemcitabina más erlotinib (20), encontrándose una diferencia en supervivencia global (p=0.025) que favoreció a la rama con erlotinib. Su utilización está avalada por la FDA y por la EMEA.

Lapatinib.—Es un inhibidor dual del EGFR Y del HER2, que presenta actividad en pacientes con cáncer de mama refractarios a trastuzumab (21), lo que ha dado lugar a diversos estudios fase n que han mostrado en este tipo de pacientes una interesante tasa de respuestas. Lo anterior hace que en el momento actual se estén realizando estudios fase III comparándolo con trastuzumab y en combinación con quimioterapia.

FÁRMACOS MULTIDIANAS

Aunque inicialmente los nuevos fármacos fueron desarrolladas para atacar una sola diana molecular, pronto se vio la necesidad de actuar a distintos niveles moleculares de la célula tumoral e incluso de las células del estroma (células endoteliales vasculares y pericitos).

El ejemplo del imatinib: El fármaco STI571 (imatinib) es el paradigma para el desarrollo clínico de fármacos basados en las nuevas dianas moleculares. STI571 fue diseñado como un inhibidor del receptor de crecimiento derivado de plaquetas PDGFR, y pronto se observó que además era un potente inhibidor de todas las quinasas ABL, e incluso de la tirosina quinasa c-KIT. Los primeros resultados fueron conseguidos en la leucemia mieloide crónica (LMC), donde existe una translocación del gen ABL (9q34) y del gen BCR (22q11**).** Esta translación recíproca determina la fusión de BCR y ABL y da lugar a una proteína tirosin quinasa quimérica P210 cuya función es inhibida por el STI571. Pero además de la LMC, el STI571 tiene interés en muchos otros tumores que sobreexpresan PDGF o c-KIT, como el cáncer de pulmón microcítico, el cáncer de próstata, sarcomas, gliomas, neuroblastomas, y tumores de células germinales. El caso más paradigmático son los GIST (tumores estromales gastrointestinales). Estos tumores derivan de las células intersticiales de Cajal y pueden ser reconocidos inmunohistoquímicamente con el antígeno CD117. La mayoría de los GIST expresan KIT, una glicoproteina de membrana con actividad tirosin quinasa, y que actúa como receptor para el «stem cell factor» (SCF), cuya unión induce homodimerazión del receptor y por ende su fosforilización en el dominio catalítico, iniciándose de esta manera la cascada de las distinas rutas de señalización intracelular. KIT está constitutivamente mutado en el 90 % de los GIST, produciendose una ganancia de funciones. Los primeros estudios con imatinib en los GIST fueron presentados en el año 2001 (22, 23). La ganancia en términos de supervivencia fue espectacular, llegando al 76 % a los 2 años, mientras que en los no tratados con imatinib era de tan sólo el 25 %. Los efectos secundarios más importantes es la aparición de edemas, náuseas, calambres musculares, dolor de cabeza, rash, fatiga, anemia y neutropenia. La mayoría de estos efectos son moderados y se pueden mitigar con un ajuste adecuado de dosis. Su uso está aprobado por la FDA y la EMEA.

Sunitinib.—El Sl1248 (sunitinib malate) es un agente oral anti-TKI con actividad antitumoral y antiangiogénica que actúa sobre los receptores KIT, RET, PDGFR, VEGFR y FLT3. En los ensayos clínicos sunitinib ha mostrado su eficacia tanto en GIST como en el cáncer de riñón, lo que motivó que la FDA aprobara su utilización en ambos tumores en enero de 2006. El estudio sobre los GIST (24)

demostró que en los pacientes resistentes a imatinib, el sunitinib produce un notable aumento en el tiempo medio a la progresión y en la reducción del riesgo de recaída. En el momento actual se están llevando a cabo estudios en primera línea de tratamiento en pacientes con GIST. En el cáncer de riñón el estudio más importante es un fase III que permitiría la aprobación de este fármaco en enero 2006, y que incluyó 750 pacientes con el diagnóstico de cáncer de riñón metastático que fueron randomizados a recibir sunitinib o interferón alfa. El tiempo a la progresión fue mayor así como el de respuestas objetivas ($p<0.00001$). Estos datos son de elevada importancia ya que cambia el estándar de tratamiento del cáncer de riñón avanzado en primera línea. En cuanto a su tolerancia los efectos secundarios más llamativos son la astenia, las diarreas, las náuseas, y la decoloración de la piel. (25, 26, 27).

Sorafenib.—Es un inhibidor multiquinasa oral que actúa sobre los siguientes receptores: VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3 (fetal liver) y p38α, además de inhibir raf, una serinaltreonina quinasa. Esta última actúa en la cascada MEK/ERK, lo que es interesante, ya que ERK está constitutivamente activada en muchos tumores, y al estar situada más abajo que los RTKI lo que puede traducirse en resistencia. Por lo tanto, sorafenib es un inhibidor de los RTKI y de señales de transducción. Su espectro de acción es por tanto amplio, siendo el tumor en que ha sido más estudiado el cáncer de riñón de células claras. Este tumor ha sido asociado a la pérdida del gen VHL (Von Hippel Lindau), que en los tumores del adulto se presenta en el 40-50 % de los casos. Cuando este gen está ausente se produce un aumento del factor inducible de hipoxia (HIF) que, tras acumularse, estimula la producción de VGF, TGFa, y PDGF, y por tanto la proliferación celular y la angiogénesis. Los estudios clínicos han demostrado su eficacia en los pacientes resistentes a tratamientos de primera línea (28, 29). Las toxicidades más importantes fueron las diarreas, síndrome mano-pie, rash, astenia e hipertensión. Actualmente se está evaluando su eficacia como tratamiento adyuvante del cáncer de riñón, así como en cáncer de próstata, cabeza y cuello, melanoma y hepatocarcinoma.

FÁRMACOS FRENTE AL FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF)

Tanto las células normales como las tumorales dependen de la angiogénesis para asegurar un aflujo constante de nutrientes y de factores de crecimiento; además, las células tumorales también necesitan estos nuevos vasos para permitir el desarrollo de metástasis en lugares distantes. La angiogénesis está regulada por factores pro y antiangiogénicos de manera balanceada. Recientes investigaciones han mostrado que entre los factores pro-angiogénicos conocidos, el más crítico es el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF). El VEGF es un miembro de la familia de los factores de crecimiento angiogénicos y linfangiogénicos que se encuentra expresado en diversos tumores sólidos, lo que se correlaciona con la magnitud de la angiogénesis tumoral, la infiltración ganglionar y la producción de metástasis a distancia. El VEGF está también relacionado con otros indicadores pronóstico, e incluso, como señalan estudios preclínicos con el crecimiento tumoral (30).

El VEGF se une a dos receptores situados en las células endoteliales: el receptor-l (también conocido como Flt-1) y el receptor-2 (conocido como Flk-1 o KDR). Cada uno de estos receptores tienen un dominio extracelular que se une al VEGF, una región transmembrana y un dominio tirosina quinasa intracelular. Pero además de las células endoteliales activiadas por el VEGF, hay otro tipo de células que intervienen de manera decisiva en la angiogénesis, los pericitos. Estas células de soporte contribuyen a darle estabilidad a los vasos y sobre todo cohesión a las células endoteliales y contribuyen decisivamente a la formación de los vasos tumorales. Su importancia radica en que los tumores, además de secretar VEGF, producen grandes cantidades de PDGF, las cuales actúan sobre los receptores correspondientes ubicados en los pericitos (31).

Inhibidores del VEGF en desarrollo clínico en cáncer

Hasta la fecha, varios inhibidores de VEGF han sido desarrollados y están bajo investigación clínica para el tratamiento del cáncer: anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa (TKIs).

Anticuerpos monoclonales (Mo): Bevacizumab.—Es una forma humanizada del anticuerpo monoclonal A4.6.1, producido en los

ratones y que se une al VEGF humano. El ensayo más amplio de bevacizumab es un estudio fase III en que los pacientes con cáncer de colon metástásico y sin tratamiento previo fueron randomizados a recibir quimioterapia tipo IFL más placebo frente a quimioterapia más bevacizumab, demostrándose que la adición de bevacizumab aumenta de manera significativa la supervivencia global, así como el tiempo a la progresion y la tasa de respuestas. Los efectos adversos relacionados con bevacizumab, como la hipertensión, la proteinuria y las hemorragias de escasa cuantía fueron asintomáticos o fácilmente manejables. No obstante, aunque excepcionales, se pueden producir casos de perforación intestinal y la deshincencia de suturas. Los datos de este ensayo dieron lugar a la aprobación por parte de la FDA y la EMEA de bevacizumab para primera línea de tratamiento del cáncer de colon metastático (32). El bevacizumab también ha sido combinado con regímenes que contienen oxaliplatino (33), mostrando igualmente su potencial terapéutico. Actualmente existen diversos estudios en marcha, multinacionales y multicéntricos, evaluando en primera línea las combinaciones de bevacizumab con FOLFOX, FOLFIRI y XELOX, de modo que en breve plazo tendremos los datos definitivos de lo que se espera sean los esquemas más potentes.

Bevacizumab con Cetuximab: Por último la asociación de bevacizumab con cetuximab, con o sin irinotecán, ha sido investgada en segunda línea en pacientes con cáncer de colon avanzado en el estudio BOND-2 (34). Sus resultados demuestran que la estrategia de atacar conjuntamente al EGFR y al VEGF es factible y esperanzadora.

Bevacizumab en otros tumores: El Bevacizumab está siendo explorado en otros tumores, especialmente en el cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer de riñón. Tanto en el cáncer de pulmón como en el cáncer de mama se ha encontrado un beneficio clínico en términos de supervivencia, estando siendo en el momento actual utilizado en forma de uso compasivo.

Inhibidores de Tirosina Quinasa

Varios TKIs del VEGF están en desarrollo, siendo el más caracterizado el PTK-787. Por el momento se han realizado dos estudios fase III que han sido negativos.

El ZD6474 (Zactima) es una anilquinazolina que actúa sobre el VEGFR2, el EGFR y el RET; por lo tanto, tienen actividad antitumoral y antiangiogénica. Dos estudios randomizados han evaluado la actividad del ZD6474 en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón en combinación con quimioterapia, siendo sus resultados altamente interesantes. También hay un estudio fase II randomizado comparando ZD6474 con gefitinib, mostrando sus resultados preliminares un aumento del TTP.

Otros inhibidores de TKI que actúan como poderosos antiangiogénicos como el sunitinib y el sorafenib ya fueron comentados anteriormente.

CONSIDERACIONES

La incorporación de fármacos basados en dianas moleculares representa un cambio paradigmático en el tratamiento médico del cáncer. Hasta el momento presente el mayor énfasis en este enfoque ha estado puesto en los receptores de tirosín quinasa, bien utilizando anticuerpos monoclonales que impidan la unión con el ligando o con pequeñas moléculas inhibidoras de la fosforilización de los residuos de tirosín quinasa. El motivo hay que buscarlo en que los RTKI están frecuentemente mutados en cáncer y son una vía clave y única para la transmisión de señales, siendo los receptores más frecuentemente implicados, EGFR, PDGFR, KIT, RET Y VEGFR. Gracias a este impresionante desarrollo hoy están disponibles en el tratamiento médico diversos compuestos como trastuzumab para el cáncer de mama, cetuximab para el cáncer de colon y cabeza y cuello, bevacizumab y cetuximab para el cáncer de colon, imatinib y sunitinib para los GIST, y sunitinib y sorafenib para el cáncer de riñón. Por lo tanto, se trata de una realidad que abre la puerta a nuevos enfoques terapéuticos.

Los resultados obtenidos con estos fármacos son muy llamativos, pero sin duda aún insuficientes. En realidad, en la mayoría de los tumores son varias las proteínas con actividad enzimática tipo quinasa (tirosina quinasa o serina/treonina/quinasa) que se encuentran mutadas, por lo que parece algo ilusorio pensar que podemos atacar de manera efectiva los tumores actuando sólo sobre una de ellas. De ahí que en el momento actual el reto se encuentre en bloquear varias a la vez, bien utilizando varios fármacos que son mono-dia-

na o utilizando aquellos que son multi-dianas. No debe olvidarse que el objetivo se centra en actuar no sólo sobre la célula turnoral (EGFR) sino también sobre la célula endotelial vascular (VEGFR) y los pericitos (PDGFR). Además, muchos de estos nuevos fármacos presentan sinergismo con la quimioterapia y/o radioterapia por lo que no es de extrañar que su combinación pueda ser más eficaz, si bien es preciso señalar que también pueden surgir antagonismos. Un punto importante en el tratamiento con fármacos antiangiogénicos es su duración, ya que una interrupción demasiado precoz puede llevar a un recrecimiento tumoral más rapido debido a una enorme proliferación de células endoteliales y pericitos (35, 36, 27).

El desarrollo de los ensayos clínicos del futuro con estos nuevos fármacos debe ser extremadamente cuidadoso, lo que incluye varios aspectos. En primer lugar es preciso considerar que aunque los estudios preclínicos orientan hacia el tipo tumoral y el tratamiento más adecuado, no siempre predicen lo que posteriormente se encontrará en la clínica. Ello implica que quizás se inviertan grandes cantidades de dinero y de tiempo, incluyendo numerosos pacientes en los ensayos que finalmente van a ser negativos, y que, al contrario, posibles beneficios puedan perderse al no ser explorados en el tumor apropiado. En segundo lugar, se precisa aproximar la investigación del laboratorio a los estudios clínicos, de modo que pueda determinarse la sensibilidad, resistencia y predicción de la respuesta y toxicidad, con técnicas como los microarrays, proteinómica, metabolómica, farmacodinámica, etc. Es decir, es preciso hacer estudios en los que se garantice la realización de estos aspectos, lo que, dicho de otra manera, significa que tiene que haber muestras de tejido y de DNA de todos los pacientes para poder encontrar los biomarcadores precisos. En tercer lugar, es preciso definir claramente la máxima dosis tolerable y la dosis óptima biológica que sin duda son críticas para el éxito del fármaco. En cuarto lugar, se necesita tener parámetros de eficacia clínica más precisos, ya que los utilizados con la quimioterapia clásica pueden no ser los más adecuados. Por ejemplo, la respuesta puede no ser el objetivo, y las técnicas de imagen clásicas inadecuadas. Por el contrario, el tiempo a la progresión, la supervivencia y la calidad de vida deben ser parámetros del máximo interés.

En definitiva, se abre un mundo completamente nuevo en el tratamiento del cáncer, pero debemos ser muy escrupulosos en el diseño de los estudios al objeto de poder caminar en el sendero adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. MANNING, G.; WHYTE, D.B.; MARTÍNEZ, R.; HUNTER, T.; SUDARSANAM, S.: «The Protein Kinase Complement ofthe Human Genome». *Science* 298: 1912-1934, 2002.
2. MENDELSOHN, J.; BASELGA, P.: «Epidermal growth factor receptor targeting in cancer». *Sem Oncol* 33 (4), 369-3817, 2006.
3. FAIVRE, S.; DJELLOUL, S.; RAYMOND, E.: «New paradigms in anticancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors». *Sem Oncol* 33 (4): 407-420, 2006.
4. CUNNINGHAM, D.; HUMBLET, Y.; SIENA, S. *et al.*: «Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer». *New Engl J Med* 351: 337-345, 2004.
5. BONNER, J.A.; HARARI, P.M.; GIRALT, J. *et al.*: «Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma ofhead and neck». *New Engl J Med* 354: 567-78, 2006.
6. GIBSON, T.B.; RANGANATHAN, A.; GROTHEY, A.: «Randomized phase In trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer». *Clin Colorectal Cancer* 6: 29-31, 2006.
7. SALMÓN, D.J.; LEYLAND-JONES, B.; SHAK, S. *et al.*: «Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2». *N Engl J Med* 344: 783-792, 2001.
8. ROMOND, E.H.; PÉREZ, E.A.; BRYANT, J. *et al.*: «Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breast cancer». *N Engl J Med* 353, pp. 1673-1684, 2005.
9. PICCART-GEBHART, M.J.; PROCTER, M.; LEYLAND-JONES, B. *et al.*: «Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer». *N Engl J Med* 353: 1659-1672, 2005.
10. MAIONE, P.; GRIDELLI, C.; TROIANI, T.; CIARDELLO, F.: «Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC». *The Oncologist* 11: 274-284, 2006.
11. FUKUOKA, M.; YANO, S.; GIACONE, G. *et al.*: «Multi-institutional randomized phase n trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-celllung cancer». *J Clin Oncol* 21: 2237-2246, 2003.
12. KRIS, M.G.; NATALE, R.B.; HERBST, R.S. *et al.*: «Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symtomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial». *JAMA* 290: 2149-2158, 2003.
13. GIACCONE, G.; HERBST, R.S.; MANEGOLD, C. *et al.*: «Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase In trial -INTACT 1». *J Clin Oncol* 22: 777-784, 2004.
14. HERBST, R.S.; GIACCONE, G.; SCHILLER, J.H. *et al.*: «Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-celllung cancer: A phase nI trial- INTACT 2». *J Clin Oncol* 22: 785-794, 2004.
15. HERBST, R.S.; PRAGER, D.; HERMANN, R. *et al.*: «TRIBUTE: A phase In trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-celllung cancer». *J Clin Oncol* 23: 5892-5899, 2005.

16. SHEPHERD, F.A.; RODRIGUES-PERERIRA, J.; CIULEANU, T. *et al.*: «Erlotinib in previously treated non-small-celllung cancer». *E Engl J Med* 353: 123-132, 2005.
17. MILLER, V.A.; KRIS, M.G.; SHAH, N. *et al.*: «Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer». *J Clin Oncol* 22: 1103-1109, 2004.
18. LYNCH, T.J.; BELL, D.W.; SORDELLA, R. *et al.*: «Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib». *N Engl J Med* 350: 2129-2139, 2004.
19. PÁEZ, J.G.; JANNE, P.A.; LEE, J.C. *et al.*: «EGFR mutations in luna cancer. Correlation with c1inical response to gefitibin therapy». *Science* 304: 1497-1500,2004.
20. MOORE, M.J.; GOLDSTEIN, D.; HARNM, J. *et al.*: «Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIG-CTG)». *Pro Am Soc Clin Oncol* 23: Is, 2005.
21. MOY, B; GOSS, P.E.: «Lapatinib: Current status and future directions in breast cancer». *The Oncologist* 11: 1047-1057, 2006.
22. BENJAMÍN, R.S.; BLANKE, D.; BLAY, I.V.; BONVALOT, S;.; EISENBERG, R.: «Management of gastrointestinal stromal tumors in the Imatinib era: Selected Cases Studies». *The Oncologist* 11: 9-20, 2006.
23. VERWEIJ, J.; CASALI, P.G.; ZALCBERG, J. *et al.*: «Progresión-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial». *Lancet* 364: 1127-34, 2004.
24. DEMETRI, G.D.; VAN OOSTEROM, A.T.; GARRET, C.R. *et al.*: «Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial». *Lancet* 368: 1329-38, 2006.
25. MOTZER, R.J.; HUTSON, T.E.; TOMCZAK, P. *et al.*: «Sunitinib versus Interferon Alfa in metastatic Renal-Cell Carcinoma». *New Engl J Med* 356: 115-124, 2007.
26. MOTZER, R.J.; MICHAELSON, M.D.; REDMAN, B.G. *et al.*: «Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma». *J Clin Oncol* 24: 16-24, 2006.
27. MOTZER, R.J.; BUKOWSKI, R.M.: «Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma». *J Clin Oncol* 24: 5601-8, 2006.
28. ESCUDIER, B.; EISEN, T.; STADLER, W. *et al.*: «Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma». *New Engl J Med* 356: 125-187, 2007.
29. LARKIN, J; EISEN, T.: «Renal cell carcinoma and the use of sorafenib». *Ther Clin Ris Manag* 2: 89-100, 2006.
30. DÍAZ-RUBIO, E.; SCHMOLL, H.J.: «The future development ofbevacizumab in colorectal cancer». *Oncology*. 69 Suppl 3: 34-45, 2005.
31. PIETRAS, K.; HANAHAN, D.: «A multitarget, metronomic and maximum tolerated dose "chemo-swicth" regimen is antiangiogenic, producing objective responses and surviva1 Benedit in a mouse model of cancer». *J Clin Oncol* 23: 939-952, 2005.
32. Hurwitz, H.; Fehrenbacher, L.; Novotny, W., *et al.*: «Bevacizumab plus irinotecan, fluorouraci1, and leucovorin for metastatic colorecta1 cancer». *N Engl J Med.* 350(23): 2335-2342, 2004.

33. GIANTONIO, B.J.; CATALANO, P.J.; MEROPOL, N.J., *et al.*: «Benson. High-dose bevacizumab improves surviva1 when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastem Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200». *J Clin Oncol.* 23: 1s (abs 2), 2005.
34. SALTZ, L.B.; LENZ, H.; HOCHSTER, H. *et al.*: «Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, irinotecan (CBI) versus cetuximab, bevacizumab (CB) in irinotecan refractory colorectal cancer». *J Clin Oncol* 23: 248s, 2005.
35. BERTOLINI, F.; SHAKED, Y.; MANCUSO, P.; KERBEL, R.S.: «The multifaceted circulating endotelial cell in cancer: towards marker and target identification». *Nature Reviews* 6: 835-845, 2006.
36. MORABITO, A.; DEMAIO, E.; DIMAIO, M. *et al.*: «Tyrosine kinase inhibitors of vascular endote1ial growth factor receptors in clinical trials: Current status and future directions». *The Oncologist* 11: 753-764, 2006.
37. MANCUSO, M.R.; DAVIS, R.; NORBERG, S.M. *et al.*: «Rapid vascu1ar regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition». *Journal Clinical Investigation* 116: 2610-2621, 2006.

INTERVENCIONES

Prof. Durán Sacristán

Quiero felicitar al Prof. Díaz-Rubio porque ha hecho una conferencia espléndida.

Había leído hacía tiempo y lo había cultivado que el cáncer es un problema que está campando entre los mecanismos activadores, los factores de activación, los receptores de activación y la participación del núcleo con los elementos que hacen la transferencia hacia el núcleo, de tal suerte que cuando en esa transferencia el núcleo queda sin DNH no hay reproducción celular y cuando no es así hay una reproducción celular incontrolable, y es cuando aparece el cáncer.

Nosotros pensamos que había unos factores de crecimiento que se producen en casi todas las células, se producen incluso en elementos glandulares y unos receptores de los factores de crecimiento que están esperando a que venga el factor para activarse y activar por tanto un mecanismo de transferencia a la profundidad de la célula. Entre las funciones que tiene la membrana para que esto ocurra y las funciones de las transferencias hay teorías variadas. Se daba mucha importancia a los factores de crecimiento de la tirosina quinasa, también a unas proteínas unidas que venían como un

segundo elemento intraprotoplasmático y que tenían mucha relación con la producción de jabones y otros productos intermediarios y se daba también mucho protagonismo a la citoquinasa. En aquellos tiempos, el oncólogo estaba tratando de cortar el ciclo por alguna parte; lo más sencillo de todo era cortar el contacto entre el factor de crecimiento y el receptor del factor de crecimiento y para eso había los elementos monoclonales. También se hacían trastornos para desunir las proteínas unidas y activar sobre las colas de esas proteínas de una manera artificial y química. Había interferencias también en el ciclo de la tirosina quinasa a lo largo de ese mecanismo gradual y en chorro; había mecanismos de inhibición para fomentar la serotonina, que es un factor de retardo o de inhibición del crecimiento, a éstos se les estimulaba y el cáncer bajaba de potencia y crecimiento porque se le había desarrollado los elementos adversos al mismo.

Nosotros los cirujanos nos prometíamos que las cosas eran muy felices porque era cuestión de que nos pudieran auxiliar los oncólogos rompiendo alguno de estos circuitos, la unión del factor de crecimiento con el receptor o la unión de la transferencia para las proteínas unidas con la transferencia para la tirosina o la transferencia para otra proteína de esa misma naturaleza retardatriz de lo que era el NH, el RNA y todos los elementos que están dentro del núcleo dispuestos a emerger y a crear una actividad celular.

Los cirujanos siempre hemos tenido curiosidad por esto y hay que fomentar los factores de crecimiento celular para que se repongan los tejidos que hemos dañado. Siempre hemos tenido la preocupación que interferir en esos mecanismos de factores de crecimiento tan sutiles podía dar lugar al desarrollo masivo de una proliferación celular tumoral. Nos hemos debatido siempre en esas dos circunstancias y los estudios de investigación quirúrgicos que hemos hecho modestamente siempre iban bailando sobre una u otra de las dos posibilidades.

El Prof. Díaz-Rubio ha hecho una valoración de lo que es la cascada de factores de crecimiento unilateral y no como se venía haciendo antes, que era cuidando todos los puntos de ataque que pudiera disponer el laboratorio del cirujano. ¿Hoy día cuál es el mecanismo que consideráis más importante para combatir el cáncer y que puede ser combatido más eficazmente?

Prof. Sanz Esponera

Poco puedo añadir a la brillante conferencia del Prof. Díaz-Rubio, pero lógicamente es un problema que nos ocupa y nos preocupa y estamos colaborando con el Servicio de Oncología Médica de una forma diaria y continua.

Realmente hay un problema que a los patólogos nos preocupa. Estamos observando que hay mutaciones en varios exones y la significación de estas mutaciones tanto el exón 11, que quizás es la más frecuente, como en otros exones puede tener en cuanto a la configuración de la droga puede ser importante en cuanto a respuesta del tratamiento. Lo que estimula toda esta serie de receptores es un receptor de Stensed que es el que va no sólo a los receptores tirosina quinasa sino a otra serie de receptores similares, y lo que estamos viendo cada día más es como se imbrican todos éstos en los procesos de señalización celular y como esta señalización celular conduce luego a otra serie de mutaciones que dan lugar a la aparición de esta serie de capacidades nuevas de la célula tumoral.

Prof. Vidart Aragón

Quisiera levantarme para felicitar, como no podía ser de otra manera, al Prof. Díaz-Rubio y felicitamos al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico San Carlos porque tenemos una comunicación fluida, amena y beneficiosa para ambos departamentos.

Hablando del cáncer de mama, tenemos un anticuerpo monoclonal, tiene su efectividad completamente demostrada en un tumor sólido como es el tumor de mama. Sin embargo hay en ginecología otro tumor sólido, como es el tumor de ovario, desgraciadamente con una altísima mortalidad y dificilmente diagnosticable, es nuestro reto actual. ¿Por qué esa diferencia entre dos tumores sólidos que hiperexpresan el mismo oncogen y que sin embargo el mismo anticuerpo monoclonal tiene efectos sobre la mama y no sobre el ovario?

Prof. Poch Broto

Quisiera hacer una pregunta y antes una reflexión. A la vista de esta comunicación felicitamos todos por el enorme acierto que tuvo

en su día la Academia para incluir la oncología médica como una disciplina importante dentro de nuestras labores. Por supuesto que la persona del Académico elegido está fuera de toda discusión.

Recientemente los oncólogos americanos han determinado que la introducción de este tipo de fármacos constituía en cáncer de cabeza y cuello uno de los hallazgos importantes dentro del año 2006. Este es un cáncer anatomopatológica y clásicamente extraordinariamente monoformo, es decir, la mayoría de las veces son carcinomas epidermoides más o menos diferenciados, tienen mayor o menor mortalidad dependiendo de la localización topo gráfica que pudieran tener. Los estudios clínicos o preclínicos de este tipo de fármacos en la patología de cabeza y cuello ¿hasta que punto están avanzados, hasta qué punto se pude dar la bienvenida como una nueva arma terapéutica eficaz?

Prof. Blázquez Fernández

Lógicamente me uno a las felicitaciones porque ha sido una conferencia brillantísima, muy actualizada y de una gran importancia. Basta recordar que hace unas décadas sabíamos muy poco del cáncer. Los anatomopatólogos eran los que sabían más, pero también se sabía que había alteraciones en los cromo sornas de las células tumorales. Sin embargo, hay varios ejemplos que indican la importancia que ha tenido no sólo para el paciente con cáncer y para los oncólogos, sino también para la ciencia y la medicina en general. Las primeras demostraciones es que cuando se invierte en ciencia esto es rentable; en un momento determinado la administración americana decidió que había que optar por la investigación científica en cáncer y en enfermedades vasculares y aquí están los resultados.

Lo segundo es la importancia de la investigación científica en el desarrollo del conocimiento, y la tercera la importancia que tiene la conjunción en equipos de científicos básicos y la investigación clínica. Es cierto que las tirosina quinasas o los receptores forman parte de la puerta de entrada de señales a la célula; la vida, entre otros caracteres o atributos, tiene la información como su máxima expresión, no sólo las neuronas, sino también todas las células en general. Si se bloquea con un anticuerpo monoclonal la entrada, se bloquea la información que en este caso es maligna, pero evidentemente puede haber otros efectos.

Todo esto está basado en fenómenos naturales que tenemos. Dentro de los receptores tirosino quinasa se encuentran proteínas tan dispares como la insulina, que es una hormona metabólica, que a través de una enzima que es una tirosino quinasa que cataliza la fosforilación de proteínas a nivel del aminoácidotirosina, induce una cascada de señales en el interior de la célula. Muchas veces se bloquea el receptor, en este caso, tirosino quinasa y se está bloqueando realmente el auténtico defecto que puede estar en una de esas cascadas de traslución de señales o de proteínas.

Ha sido importante conocer y poder utilizar fármacos, porque esto da lugar a estrategias terapéuticas que ya están en el mercado. También cabe la posibilidad de que si los anticuerpos son las moléculas que están dentro de la traslución de señales y posiblemente son en algún caso los responsables de que los efectos fueran más potentes. Quisiera saber que perspectivas hay de presente y quizás de futuro acerca de este tema.

Prof. Sánchez García

Aunque no soy experto en oncología, quiero levantarme porque ha sido realmente un privilegio excepcional el tener la oportunidad de escuchar al Prof. Díaz-Rubio, a quien conozco hace muchos años. Quiero felicitarle por la maestría con que ha pronunciado su conferencia, que hasta los inexpertos como yo hemos podido seguir perfectamente.

¿Qué papel sigue jugando la quimioterapia clásica y agresiva, por ejemplo en el cáncer de pulmón?

NANOTECNOLOGÍA, NANOMEDICINA Y NANOFARMACOLOGÍA

NANOTECHNOLOGY, NANOMEDICINE AND NANOPHARMACOLOGY

Por el Ilmo. Sr. D. PEDRO LORENZO FERNÁNDEZ

Académico Correspondiente

Resumen

La Nanomedicina y la Nanofarmacologia con la aplicación de las técnicas de la Nanotecnología conseguirán avances transcendentales en los campos del Diagnóstico, la Medicina Regenerativa y la Terapéutica Farmacológica.

Con los Nanosistemas de liberación de fármacos se conseguirá mejorar la farmacocinética al aumentar la solubilidad del fármaco, al protegerlo de la degradación prematura y al aumentar su biodisponibilidad.Tambien se mejorará la farmacodinamia al aumentar la concentración del fármaco en los tejidos diana y controlar la posología con mayor precisión,cosiguiéndose, a su vez, una notable reducción de las reacciones adversas medicamentosas.

Abstract

Based on Nanotechnology methods, Nanomedicine and Nanotecnology will obtain significant advances in areas such as Diagnostic, Regenerative Medicine and pharmacological Therapeutics.With nanotechnology-based drug delivery systems,important improvement on pharmacokinetics of drugs will take place ,due to increased solubility,protection against decrease in drug effects due to excessive metabolism and subsequent increase of bioavailability.Improvement on pharmacodynamic parameters will occur also due to increased drug concentration in target tissues. Also the use of Nanotechnology in the modern pharmacology will serve for a more accurate control of doses, which will decrease significantly drug toxicity.

NANOCIENCIA. Área emergente de la ciencia que se ocupa del estudio de los materiales a escala nanométrica. Un Nanómetro = 10-9 metros o milmillonésima parte de un metro o millonésima parte de un milimetro.

NANOTECNOLOGÍA. Estudio, diseño, creación, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales, a través de la materia y la explotación de sus fenómenos y propiedades a escala nanométrica

* * *

Los orígenes de la nanociencia se remontan al año 1959 cuando **Richard Feynman**, físico USA, Premio Nobel de Física, dio una conferencia en la Caltech (American Physical Society), titulada: «There's plenty room at the bottom», «Hay mucho sitio en el fondo», y trató sobre los beneficios que supondría para la sociedad que fuéramos capaces de manipular la materia y fabricar artefactos con una precisión de unos pocos átomos y una dimensión de 1 nM . Otro de los padres de la nanociencia fue **Eric Drexler,** pionero de la nanotecnología molecular. En 1986, en su libro *Engines of Creation*, abordó los *problemas* de la manipulación molecular y dijo: «*En el futuro habrá aparatos capaces de reorganizar los átomos* y *colocarlos en su lugar*».

En 1974 el japonés **NomoTaniguchi** acuñó el término *nanotecnología* en relación con la fabricación de productos mediante el método de mecanizado.

Los avances en la Nanociencia y la Nanotecnología son cada vez más considerables. Las mayores aplicaciones de la Nanotecnología están orientadas a la microelectrónica (nanoelectrónica), la informática, las comunicaciones, la logística militar, la biología, la salud humana y veterinaria y el medio ambiente.

La Nanotecnología está en todo lo que nos rodea y sus efectos pueden apreciarse en productos de uso cotidiano: ordenadores, cosmética, telefonía, refrigeradores, industria del automóvil, etc...

La aplicación de la Nanotecnología a la salud, nos lleva a la *Nanomedicina* y como parte de ella a la *Nanofarmacología*.

NANOMEDICINA

Comprende aquellas prácticas médicas: prevención, diagnóstico y terapéutica, que requieren tecnologías basadas en interacciones

entre el organismo humano y materiales, estructuras o dispositivos cuyas propiedades se definen a escala nanométrica (J. Samitier 2005).

NANOFARMACOLOGÍA

Parte de la Nanomedicina que se aplica a las distintas partes de la Farmacología: Farmacotecnia, Farmacoquímica, Farmacometría, Farmacocinética, Farmacodinamia, Farmacoterapia y Toxicología medicamentosa.

* * *

Las principales aplicaciones de la Nanomedicina estan orientadas a :técnicas analíticas y medios diagnósticos, liberación de fármacos (nanofarmacologia) y medicina regenerativa. Nos referiremos aquí a la liberación de fármacos

LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Los Nanosistemas de liberación de fármacos (NSLF) están formados por un principio activo (medicamento) y un sistema transportador que puede dirigir la liberación del fármaco al lugar y en la cantidad adecuados.

Por otra parte, estos sistemas pueden proteger al propio fármaco frente a la degradación antes de llegar a su destino. De esta manera, las dosis pueden ser menores pero más efectivas, minimizando los efectos secundarios.

Las características que deben reunir estos vehículos son: baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y liberación del fármaco y vida media larga.

La Nanotecnología permite que la liberación del fármaco sea mínimamente invasiva, ya que permite la fabricación de dispositivos a escala nanométrica, que puedan atravesar poros y membranas celulares (ventaja farmacocinética).

Permite la Nanotecnología, asimismo, incrementar la eficacia del medicamento mediante el control preciso de la dosis requerida (ventaja farmacodinámica).

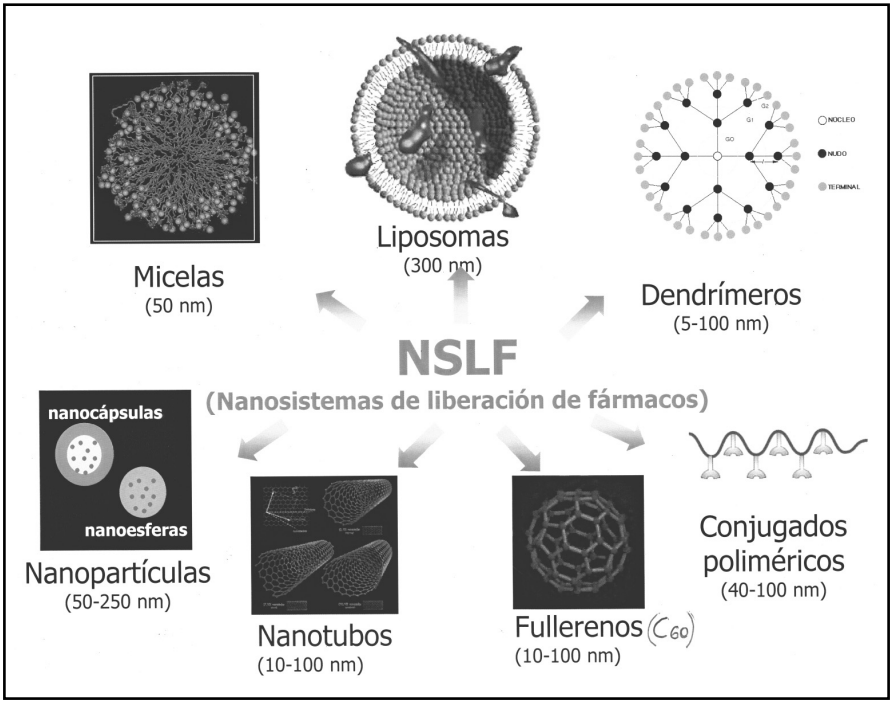


FIGURA 1.

Las nanopartículas, al ser liberadas de forma específica solo en órganos, tejidos, células dañadas o tejidos diana y , al producirse la liberación paulatina del medicamento según las necesidades del paciente, reducen los posibles efectos adversos que puedan producirse por la *ingesta masiva* del fármaco (ventaja toxicológica).

Los NSLF deben tener tres objetivos: 1) ser capaces de transportar fármacos de manera específica y muy Controlada, 2) evitar problemas de solubilidad del fármaco y 3) proporcionar alternativas a las vías de administración tradicionales mucho más invasivas.

Los principales NSLF son (Fig. 1):

Micelas: Agregados moleculares de forma esférica con moléculas con parte hidrofílica (polar) e hidrofóbica (apolar) de 50 nM. Se utilizan para transporte de fármacos no solubles en agua. Los fármacos quedan encerrados en el interior de la micela protegidos en el núcleo apolar.

Liposomas (300 nM): Vesículas formadas por bicapas lipídicas formadas por 2 filas de lípidos enfrentadas por sus colas hidrofóbi-

cas. En estos vehículos se pueden incluir algunas proteínas que actúan como canales por los que el fármaco es liberado de manera específica, estando protegido de la degradación prematura. En el interior se encapsulan las sustancias hidrofilicas y en las bicapas las lipofilicas

Dendrímeros (10-100 nM): Desarrollados por el nanotecnólogo James Baker son macromoléculas tridimensionales con muchas ramificaciones (árboles moleculares), estables con superficie adaptable para el transporte de fármacos. Baker aplicó metrotexato a algunas ramas del dendrímero .

Nanopartículas: Partículas esféricas poliméricas; incluye las *nanocápsulas* (vesículas con el fármaco rodeado de una membrana polimérica y *nanoesferas* (fármaco disperso en la partícula).

Nanotubos (10-100 nM) (diámetro -1 mm largo): Estructuras cilíndricas compuestas por varias capas o una capa de grafito enrrolladas sobre sí mismas. Pueden asociarse a péptidos, proteínas y medicamentos liberando su carga de manera específica en la diana.

PROBLEMAS QUE SOLUCIONAN LOS NSLF FRENTE A LOS FÁRMACOS TRADICIONALES

FÁRMACOS TRADICIONALES *vs.* NSLF

Fármaco tradicional	**NSLF**
• Baja solubilidad	Los NSFL, micelas, liposomas proporcionan al medicamento ambiente hidrofóbico e hidrofílico, aumentando la solubilidad.
• Daño del tejido al producirse la extravasación	La dispensación regulada de los NSLF disminuye o elimina el daño tisular por extravasación accidental.
• Eliminación rápida	Los NSLF protegen al fármaco de la degradación prematura o pérdida de función y se requieren dosis menores de medicamento.
• Biodistribución inespecífica	La especificidad de los NSLF minimiza el Vd, reduciendo los efectos secundarios.
• Falta de selectividad	Los NSLF pueden incrementar la concentración de fármaco en el tejido diana.

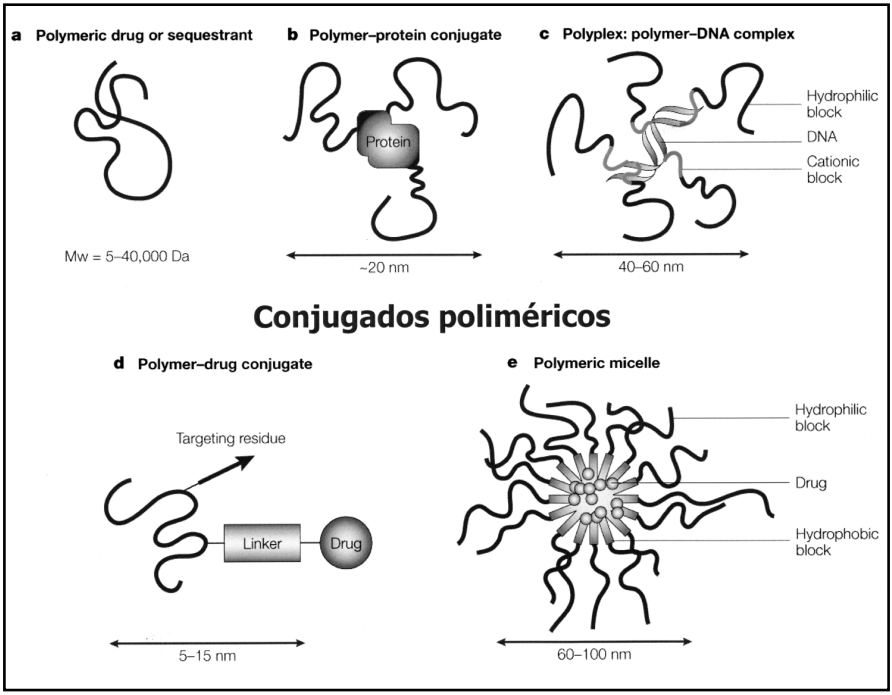


FIGURA 2.

Fullerenos: Forma alotrópica del Carbono (1985 Kroto y Smalley. P.Nobel 1996). Hasta 1985 sólo se conocían dos formas alotrópicas del carbono, el *grafito* y el *diamante*. El fullereno C_{60} es un icosaedro truncado con 60 vértices, en cada uno de los cuales se encuentra un Carbono (32 caras, 12 pentágonos y 20 hexágonos). Al tener la misma forma geométrica que un balón de fútbol se han denominado *futbolanos* o buckybolas (Buckminster Fuller - arquitecto que diseñó la cúpula geodésica para la Exposición Universal de Montreal 1967)

Por sus propiedades físico-químicas pueden adicionar moléculas y formar complejos huésped-anfitrión.

Conjugados poliméricos: Polímeros capaces de unirse a un agente activo (proteína o fármaco), estables durante el transporte, pero capaces de degradarse al alcanzar la diana (Fig. 2).

Muchas veces en el tratamiento farmacológico de las enfermedades se practica la llamada Terapéutica «en perdigonada». Un perdigón alcanza la diana; el resto, fuera de la diana, produce efectos adversos no deseados.

Con los sistemas nanométricos de liberación del fármaco, sólo habrá perdigones en la diana, evitándose su dispersión en los tejidos sanos. En la aplicación actual de los medicamentos, no podemos actuar de forma localizada y exponemos grandes zonas del organismo, las enfermas y las sanas, a su influencia. Es decir, aplicamos «macrosoluciones generalizadas» a los «nanoproblemas localizados». Con los sistemas nanométricos de liberación de fármacos aplicaremos «nanosoluciones» a los nanoproblemas.

El ejemplo más significativo es el del cáncer; aunque se pueda entender el problema a escala nanométrica, las medidas que se toman para combatirlo son macroscópicas, «macrosoluciones», ya que si se aplica quimioterapia o radioterapia, estas medidas afectan a todo el organismo. El cáncer es la enfermedad más beneficiada por la nanofamacología.

La nanofarmacología permitirá detectar el cáncer en estadios más tempranos de la enfermedad al desarrollar nanodispositivos y marcadores para un diagnóstico más preciso, y nanodispositivos capaces de atravesar las diferentes barreras biológicas para la liberación controlada de los fármacos anticancerosos.

P.e., los dendrímeros, por su pequeño tamaño (5 nM) pueden escapar del flujo sanguíneo a través de los poros vasculares de los vasos tumorales (angiogénesis tumoral) y llegar directamente a las células tumorales sin alterar las células normales,siendo luego eliminados por el riñón (Fig. 3).

Otra área de la Medicina que se beneficiará de la nanofarmacología, es el *área cardiovascular*. El desarrollo de nanodispositivos capaces de monitorizar trombos o hemorragias, favorecerá el diagnóstico y tratamiento de los A-CV. La asociación polímeros-antiproliferativos (Paclitaxel) en los Stem coronarios consigue una eficacia más duradera de éstos.

Un dispositivo combinado (diagnóstico-tratamiento) podría hacer un diagnóstico temprano de las lesiones, emitir una señal y desencadenar la liberación de fármacos adecuados: anticoagulantes, fibrinolíticos, etc.

Otras enfermedades que se beneficiarán de la nanofarmacología serán las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), diabetes, enfermedades infecciosas, enfermedades pulmonares, etc.

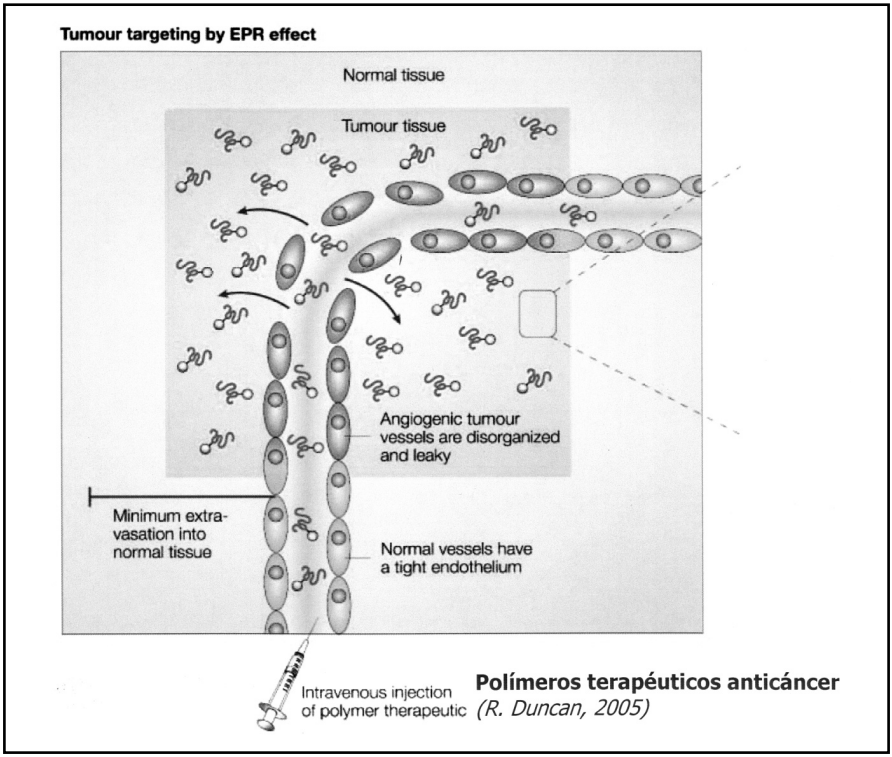


FIGURA 3.

Toxicidad de los NSLF

El avance científico que suponen los NSLF no esta exento de efectos secundarios toxicos (Nanotoxicología).

Los policationes son citotóxicos y los polianiones tienen actividad anticoagulante y pueden estimular la liberación de citokinas .

Las propiedades biológicas pueden depender del peso molecular y se pueden modificar al obtener los conjugados con un peso molecular distinto.

Merecen especial atención los copolimeros conjugados HPMA con fármacos anticancerosos asegurando no sólo la eficacia, sino unas optimas condiciones farmacocinéticas en especial la eliminación renal.

Se debe hacer una investigación minuciosa sobre la potencial toxicidad del copolimero HPMA (no biodegradable) y de cada conjugado anticanceroso que derive de este compuesto.

Algunos NSLF pueden inducir alteraciones de la coagulación sanguínea actuando como.procoagulantes.

Cito por su interés una publicación de M. Radomsky en la que se demuestra que varios tipos de nanoparticulas inducen agregación plaquetaria y trombosis vascular (Fig. 4).

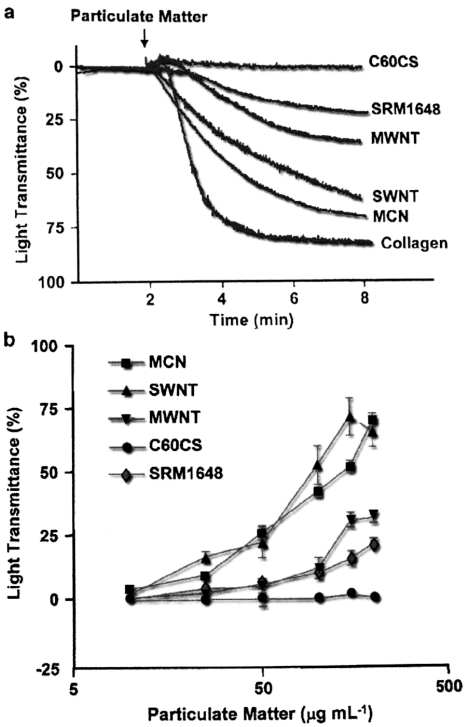


Figure 1. Aggregation of platelets by carbon nanoparticles and SRM 1648. (a) Superimposed traces showing the effects of SRM 1648, MCN, MWNT, SWNT and C60CS (at 200μg ml^{-1}) on aggregation. The effect of collagen (5μg ml^{-1}) is also shown. (b) Concentration-response curves of platelet aggregation to PM. Data are mean ± s.e.m., n=6-10. *(Radomski et al. Br J Pharmacol. 2005)*

FIGURA 4.

Pero los avances son lentos. Se calcula que las diferentes aplicaciones de la Nanomedicina y Nanofarmacología comenzarán a tener resultados en los próximos 10-15 años, ya que los productos que se desarrollan por nanotecnología para su aplicación en Medicina, deben seguir unos protocolos de ensayo más largos, estando sometidos a una regulación más estricta.

Las perspectivas de desarrollo de los NSLF figuran en la siguiente tabla.

PERSPECTIVAS DE DESARROLLO DE NSLF

Año	
2006 - 2010	– Mejora del acceso de fármacos a zonas restrictivas.
2010 - 2015	– Orientación selectiva de fármacos anticáncer. – Integración de nanotecnologías y terapia génica.
2015 - 2020	– Liberación de fármacos en el cerebro. – Sistemas de liberación de fármacos semejantes a virus.

La Industria Farmacéutica no ha sido ajena al desarrollo de la Nanofarmacología. En la actualidad existen disponsibles o se encuentran en fase de desarrollo muchos NSLF la mayoría orientados a la terapéutica del cáncer. En el cuadro adjunto se señalan algunos ejemplos.

NSLF EN TERAPÉUTICA ANTICANCEROSA

Formulaciones liposómicas	Doxorubicina PEG Doxorubicina no PEG Daunorubicina	Cáncer
Nanopartículas	Paclitoxel	Cáncer
Conjugados Polímero-proteína	L-asparraginasa PGE	- Leucemia aguda - Linfoblástica
Conjugados Polímero-fármaco	Poliglutamato-Paclitaxel HPMA-Copolímero Doxorrubicina " " Paclitaxel " " Camptotecina	Cáncer
Micelas poliméricas	Aspartatato PEG Doxorrubicina	Cáncer

Aunque los avances son lentos, las investigaciones continúan.

La Nanomedicina cuenta con un gran potencial de transferir conocimientos al sector académico y al sector empresarial con capacidad de generar proyectos de investigación, patentes y empresas y Plataformas de nueva creación. (Existe ya una Plataforma Española de Nanomedicina).

En los últimos años se han desarrollado o están en fase de desarrollo más de 300 proyectos de investigación de investigadores españoles, relacionados con la Nanomedicina y financiados en su mayoría por organismos públicos.

En los últimos tres años se ha solicitado, por investigadores españoles, el registro de 20 patentes de nanosistemas relacionados con la Medicina.

Existe ya un gran consenso internacional en que la Nanotecnologia nos llevará a una 2ª Revolución Industrial en el siglo XXI, con numerosas aplicaciones en todas las ramas de la Ciencia y de la Técnica, siendo una de las más beneficiadas la Medicina en sus aspectos diagnóstico y terapéutico.

La Nanotecnologia nos ha llevado, tambien, a un cambio de mentalidad respecto a los grandes avances científicos.

Como dice Pedro Miguel Etxenique, Premio Príncipe de Asturias de Investigación (1998): *En el pasado, lo útil era lo grande y provocaba admiración y respeto, mientras que lo pequeño era considerado como curiosidades de miniaturistas.*

En la actualidad, el futuro del avance científico se encuentra, en gran medida, en lo minúsculo, en el Nanocosmos.

Con la introducción de la Nanotecnología en la Medicina, en los medios diagnósticos y quirúrgicos en la medicina regenerativa y en la terapéutica farmacológica, se conseguirá mayor precisión, mayor selectividad, mayor especificidad, mayor seguridad y, en definitiva, mayor eficacia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

ALLEN, T.M.; CULLIS, P.R.: «Drug Delivering system: Entering the mainstream». *Science* 303: 1818-1822 (2004).

COMISIÓN EUROPEA. EUROPEAN TECHNOLOGY PLATFORM ON NANOMEDICINE: *Nanotechnology for Health*. Vision Paper an Basis for a Strategic Research Agenda for Nanomedicine (2005).

DUCAN, R.: «The Dawing era of Polymer therapeutics». *Nature Rev* 2: 347-360 (2003).

EUROPEAN SCIENCIA FOUNDATION: *ESF Forward Look on Nanomedicine* (2005).
FLYNN, T.; WEIC, C.: «The pathway of commercialization for Nanomedicine: Nanomedicine». *Nanotechnology, Biology and medicine* 1: 47-51 (2005).
FUNDACIÓN COTEC: *Biotecnología en la Medicina del Futuro* (2006).
GONZÁLEZ, J.M.; LÓPEZ, M.; RUIZ, G.: *Nanomedicina. Informe de Vigilancia y tecnología. MI+D*. Dirección General de Universidades e Investigación (2006).
HUGES, G.A.: «Nanoestructure mediated drug delivery. Nanomedicine: Nanotecnology». *Biology and Medicine* 1: 23-30 (2005).
LECHUGA, L.M. Y MARTÍNEZ, A.C. «Nanobiotecnología: Avances diagnósticos y terapéuticos». *Revista de Investigación en Gestión de la Ciencia y la Tecnología. M+D*, n.º 35 (2006).
Nano 2 Life. Envisioned Developments in Nanobiotechnology. http//www.nanolife2.org(2005).OficinaEuropeadePatentes.esp@cenet.com
RADOMSKI, A.; JURASZ, P.; ALONSO-ESCOLANO, D.; DREWS, M.; MORANDI, M.; MALINSKY, T.; RADOMSKI, M.W.: «Nanopartícule induced platelet aggregation and vascular trombosis». *Br J Pharmacol* 146: 882-893 (2005).
SÁEZ, J.: «Liberación controlada de Fármacos. Micropartículas». *Rev Iberoam Polímeros* 5: 2 (2004).
SAMITIER, J.: *Plataforma Española de Nanomedicina* (2005).
SVENSON, S.; TOMALIA, D.A.: «Dendrimers in biomedical applications-reflections on the field». *Advanced Drug Delivery Reviews*.

INTERVENCIÓN DE PROF. SEOANE PRADO

Desde el punto de vista interdisciplinar que existe entre químicos y farmacólogos me creo en una situación privilegiada para felicitar al Prof. Lorenzo porque ha hecho una síntesis magnífica de un campo complejo y cuya integración en la biología no es absoluto fácil.

Creo que la presentación que ha hecho con el centrado previo de la nanotecnología nos ha hecho ver muy bien como su proyección en la medicina puede ser de extraordinaria importancia en el futuro.

Mi comentario se refiere a la previsión que cabe hacer en el sentido de que los químicos estamos haciendo muchas cosas en el diseño de nanomateriales, con un propósito generalmente más tecnológico que estrictamente médico, más electrónico, más mecánico, más estructural y menos médico. Creo que todas las sustancias y nano sustancias de los materiales que estamos preparando van a servir muy pronto para dar un salto cualitativo en su aplicación en nanomedicina.

Hace dos meses la empresa Bayer ya fabrica y vende comercialmente nanotubos, cosa que hasta ahora no era posible hacer más

que experimentalmente en el laboratorio. ¿Dónde está la limitación en este momento? Pues en que una o varias capas y el control dimensional en diámetros no puede hacerse todavía de forma molecular. Uno de los últimos comentarios que se han hecho es el posible empleo de nanotubos, término usado como nanojeringas, como vehículos que a escala nanométrica permitiesen inyectar en el estricto ámbito celular un fármaco con un control casi mecánico. ¿Qué cosas cree el Prof. Lorenzo que en ese punto concreto se pueden estar haciendo dentro del contexto general?

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

La sesión de hoy ha sido impresionante por muchos aspectos; aparte de las magníficas exposiciones de los dos conferenciantes, porque marca, a mi modo de ver y así lo he entendido, el que se esté produciendo una modificación en los conceptos de la enfermedad y de la medicina. Ésta es la consecuencia del avance médico continuo en distintos aspectos de la vida científica y va a continuar así y hay que estar preparados.

Se levanta la sesión.

CONFERENCIA PRONUNCIADA

EL DÍA 3 DE OCTUBRE DE 2006

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

ACTUALIDAD DE LA MEDICINA SOCIAL: LA EPIDEMIOLOGÍA FUNDAMENTO DE LAS POLÍTICAS SANITARIAS

SOCIAL MEDICINE'S ACTUALITY: EPIDEMIOLOGY SANITARY'S FOUNDATION

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO JAVIER YUSTE GRIJALBA

Académico Correspondiente

Resumen

Se presentan los datos oficiales de mortalidad y morbilidad españoles, así como los disponibles de obesidad y síndrome metabólico para fundamentar la tesis de que el estilo de vida patógeno es el principal determinante de unos y ortos. Se hacen consideraciones sobre su significación epidemiológica así como las obligadas repercusiones en las decisiones sobre la política sanitaria, que deben atender a las causas sociales del enfermar y no sólo a sus consecuencias individuales, en una perspectiva etiológica más que anatomoclínica.

Abstract

Appear the Spanish official data of mortality and morbility, as well as available of obesity and the metabolic syndrome to base the thesis of which

the pathogenic style of life is the main determinant of one and others. Considerations become on their meaning epidemiologist as well as the forced repercussions in the decisions on the sanitary policy, that must take care of the social causes of becoming ill than their individual consequences more, in a etiologic perspective than more anatomoclinic.

Al acercarme a esta tribuna, con temor y temblor, un primer párrafo de agradecimiento, Excelentísimos e Ilustrísimos señores, por haberme acogido entre ustedes y a todos los presentes por hacerme el honor de escucharme.

No se trata, al seguir la tradición de las Academias de emitir desde su seno mensajes hacia la sociedad en asuntos de su competencia, de plantear alternativas o programas políticos, propias de los legítimos usos partidarios, sino de poner de manifiesto los principios, que me atrevo de denominar científicos, que fundamenten aquéllos. Ésa es mi pretensión y mi osadía: recordar desde esta notable Asamblea que la política sanitaria debe basarse en criterios contrastados por la Medicina Basada en la Evidencia, por utilizar esta bárbara denominación de lo que desde siempre han sido los datos de la realidad. En esto no hago nada que no sea la tradición de este Centro (Primitivo de la Quintana y José María Segovia lo testifican), ni que no esté escrito en los textos más tradicionales como la *Medicina Preventiva y Salud Pública* del profesor Gonzalo Piédrola Gil.

El acuerdo constitucional es garantizar el derecho a la protección de la salud. El artículo 43 de nuestro básico texto convivencial no es el único que habla de la salud, también lo hacen el 50 y el 45 en aspectos específicos, pero el que señala el fin de cualquier acción pública al respecto es el 43: proteger la salud sobre todo y sobre cualquier otra finalidad. Y hacerlo mediante no cualesquiera acciones, sino mediante actividades preventivas que actúen sobre las causas del enfermar, de actividades de restauración cuando la salud se pierda y, no se ha resaltado suficientemente, de acciones de promoción de la salud, que si no se señalan de forma explícita como aquellas si se citan cuatro de las más señaladas: la educación sanitaria, la educación física y el deporte y la adecuada utilización del ocio.

Este es el punto de encuentro de cualquier política sanitaria, pues si la prestación de servicios curativos es obvia, la prevención de la enfermedad es previa y la protección de la salud su raíz.

Este es, también, mi punto de partida. ¿Proteger la salud, de qué?

La respuesta no puede ser más que de los riesgos a los que está sometida, de los factores que hacen que se pierda, de los elementos que determinan que se genere enfermedad cuando se ponen en contacto con la naturaleza del ser humano. En ese contexto la revista *Internacional Journal of Epidemiology* se pregunta: ¿Es la cultura occidental un riesgo para la salud? Mucho antes Merton había dejado claro que en ella, separar los fines sobre los medios para obtener el éxito, la sociedad anómica, era fuente de sufrimientos.

Un primer criterio para contestar a esta pregunta. Enunciado por Marc Lalonde como marco o campo de la salud fue la clave de bóveda de la política sanitaria canadiense desde 1975. Biología humana, medio ambiente, estilo de vida y sistema sanitario enmarcarían el lugar donde la salud se genera, crece, se pierde y desaparece. Tres niveles de determinantes extienden aquel esquema según Frenk: básicos o sistémicos, estructurales o socioculturales, próximos o institucionales. El conjunto determina el nivel de salud individual.

El marco de la salud se ha ampliado y la teoría epidemiológica intenta integrar la visión sociológica y la biológica en una perspectiva única a la hora de responder a aquella pregunta. Esta teoría unitaria se vale de la física de los fractales, estructuras recurrentes, que se repiten y son idénticas en cada nivel, desde el micro hasta el macro, invitándonos a considerar como la salud de la población es el producto de las condiciones sociales que necesariamente se entrelazan con los procesos biológicos en cada nivel espaciotemporal, desde el celular al mundial, o desde los nanosegundos a los milenios (Krieger).

Diversos niveles integrarían los elementos biológicos, los medioambientales y los conductuales. El primero la *corporización* que hace referencia a la incorporación biológica en el mundo material y social en que vivimos; luego las vías o formas en que el poder y la propiedad se dispone en los grupos sociales y las modalidades contingentes de producción, consumo y reproducción; también la potencialidad y los límites de nuestra propia esencia biológica, moldeada por la evolución de nuestra especie, y de nuestra historia personal. La interacción entre *exposición, susceptibilidad* y *resistencia* se concretarían en muchos niveles (individual, de barrio, regional, nacional, internacional y supranacional) y en muchas esferas (hogar, escuela, trabajo y otros entornos públicos). Cada estudio epidemiológico debería abordar explícitamente el nivel de análisis en que se ha llevado a cabo, de este modo se comprendería, holística-

mente, el significado de *las desigualdades sociales en materia de salud-enfermedad* no como manifestaciones de características innatas sino como adquiridas, no como individuales sino sociales, determinadas en parte por las propias desigualdades sociales que se sitúan en la estructura económica de la población.

En una perspectiva poblacional comprobamos que estos factores, en positivo o en negativo, determinan que la mayor parte de la población o esté sana o su salud simplemente expuesta a riesgos (las más de las veces comunes, en muchas ocasiones específicos), que una parte de ella se encuentre en estado de enfermedad no diagnosticada, subclínica o claramente sintomática y que, ¡felizmente! sólo una pequeña parte esté gravemente enferma. La paradoja, sin esconder que la equidad pudiera ser una excelente razón para ello, es que destinamos la mayor parte de los recursos a responder a las necesidades de esta porción de la población y escasos a las necesidades de la primera. La equidad es dar más a quien más lo necesita pero no en simples términos asistenciales: el Informe Black puso de manifiesto que el modélico Servicio Nacional de Salud británico tenía mayor impacto agregado sobre la satisfacción de las necesidades de los menos necesitados; aunque la salud de los británicos había mejorado desde la creación del Servicio Nacional de Salud, los avances de los pobres no habían sido paralelos a los de los más ricos que habían avanzado mucho más, incrementándose la brecha de la desigualdad. Varones y mujeres de la clase V tenían el doble de probabilidades de morir antes de llegar a la edad de jubilación que sus congéneres de la clase 1, estas diferencias se dan a lo largo de la vida: niñez, adolescencia y edad adulta. El gradiente se da en todas las causas de muerte, especialmente en el caso de los accidentes, enfermedades respiratorias e infecciones.

Si dejamos en un segundo plano las objeciones que se hacen sobre la idoneidad de los datos de mortalidad como indicadores sanitarios, dando por bueno que los daños a la salud, y la muerte el máximo, son expresión de los riesgos, pasemos revista a aquellos y a los que nos ofrecen los datos de morbilidad para comprobar en nuestro escenario epidemiológico la verdad de los supuestos teóricos enunciados.

Pero antes un dato tan positivo como revelador: la expectativa de vida de los españoles, ellos y ellas, es sorprendentemente alta.

La esperanza de vida agrupa todos los condicionantes que actúan positivamente sobre la población: las condiciones sociales, económi-

cas y sanitarias de las diferentes poblaciones se expresan en ella sin que influya su estructura etaria. En todos sus cálculos España está por delante, en forma de «Esperanza de vida al nacer» (78,3 años en la UE y 79,7 en España en el año 2002), o como «Años de vida saludable» que para los países que eran miembros de la UE antes de 2004 era en 2003 64,5 varones y 66 en mujeres, mientras que en España 66,8 y 70,2, o «Como esperanza de vida al nacer ajustada por incapacidad», que pondera los años que se espera que viva un individuo desde el nacimiento hasta su muerte por diferentes medidas de incapacidad (en la UE 70,8 y en España 72,6 en 2002). La esperanza de vida española no se correlaciona con los datos socioeconómicos sino que es mucho mayor. La profesora Ángeles Duran atribuye esta ventaja al papel de la mujer como cuidadora de niños y ancianos en el hogar.

Dicho esto, ¿de qué mueren nuestros conciudadanos? Tomemos nota de lo que nos dice el Informe sobre la Salud de la Población Española publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2005.

En el año 2002 murieron en España 908 personas por cada 100.000 habitantes. En hombres, la tasa de mortalidad fue de 974 por 100.000, mientras que en mujeres fue de 847 por 100.000.

Ahora bien, la mayor parte de las defunciones en España, se producen como consecuencia de enfermedades no trasmisibles: sólo las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son responsables de las tres quintas partes de todas las defunciones.

Las cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte con el 34% de los fallecimientos (29,5% en hombres y 39% en mujeres). En 2002, murieron en España por esta causa 310 personas por cada 100.000 habitantes, el 31% de dichas muertes fueron debidas a enfermedad isquémica del corazón, lo que supuso una tasa de mortalidad de 97 por 100.000 habitantes y a la enfermedad cerebrovascular 89 por 100.000 habitantes, y un 30% de toda la mortalidad cardiovascular.

En España, como en el resto de los países de su entorno socioeconómico, los tumores malignos representan la segunda causa de muerte. En 2002, la tasa de mortalidad por tumores malignos fue de 233 por 100.000 habitantes, lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones ocurridas en ese año. En hombres, la tasa fue de 283 por 100.000 habitantes, lo que supuso el 30.7% de todas las defunciones, mientras que en mujeres de 124 por 100.000 habitantes y un 20% de las defunciones.

El resto de causas de muerte, contribuyen en mucha menor proporción al conjunto de la mortalidad total. Entre esas causas de muerte, hay que destacar que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes mellitas y la enfermedad crónica del hígado suponen el 9% de las defunciones.

En 2002, las defunciones ocurridas por enfermedad pulmonar obstructiva crónica representaron el 4,6% de todas las defunciones, con una tasa de mortalidad de 41,5 por 100.000 habitantes. Las producidas por diabetes mellitus representaron el 2,6% de todas las defunciones ocurridas en España en 2002 y una tasa de mortalidad de 24,1 por 100.000. La cirrosis hepática y enfermedad crónica del hígado fue responsable del 1 ,4% de las defunciones en 2002, con una tasa de mortalidad de 1:2,5 por 100.000 habitantes.

En 2002, el 4,3% de todas las defunciones producidas en España se debieron a las causas externas de traumatismos y envenenamientos, de las cuales los accidentes de tráfico representaron el 1,5%, si bien este porcentaje fue del 15% en la población de 15 a 44 años. La trascendencia sanitaria de este tipo de accidentes radica es que afecta a individuos jóvenes: un 55% de los fallecidos por accidentes de tráfico tienen entre 15 y 44 años y el 80% de las muertes se producen antes de los 65 años de edad. Los accidentes de tráfico suponen anualmente 1100 muertos. Señalar por último en este capítulo que el número de accidentes mortales por 100 millones de horas-hombre trabajadas fue de 4,39 en 2002.

Las defunciones por el grupo de enfermedades infecciosas de la Clasificación Internacional de Enfermedades representaron en 2002 el 1,8% de todas las defunciones. En 2002, la tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas fue de 16,6 por 100.000 habitantes (19,5 en hombres y 13,8 en mujeres).

Es decir, lo ya conocido: las principales causas de muerte son cardiovasculares y cáncer igual que en otros países desarrollados. Estos son los datos de la epidemiología descriptiva más tradicional, que pueden presentarse en relación con sus determinantes próximos.

Así el cuadro de mortalidad en USA transformado en otras causas por el CDC, nos pone ante la realidad de que el estilo de vida, tabaco, dieta y alcohol, son sus matadores más importantes. Igual que en España. El Informe del Ministerio de Sanidad siguiendo el método propuesto por la Organización Mundial de la Salud para evaluar la tendencia en la mortalidad por causas relacionadas con el hábito tabáquico y consumo de alcohol las valora en 286,1 por

100.000 Y 63,3 por 100.000 respectivamente. En la primera cifra se incluyen el conjunto de defunciones por cáncer de boca, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de traquea, bronquios y pulmón, cáncer de esófago, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascutar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En la segunda las defunciones las debidas a cáncer de esófago, cáncer de laringe, síndrome de dependencia alcohólica, enfermedad crónica del hígado y cirrosis hepática y a las causas externas de traumatismos y envenenamientos. A la obesidad se ha atribuido el 8.5% de la mortalidad en España por Benegas y otros u 81,7 por 100.000.

Y la información sobre la morbilidad de los españoles, ¿qué nos aporta? Si atendemos a las altas hospitalarias, las enfermedades del aparato circulatorio, el cáncer, las enfermedades del aparato respiratorio, las enfermedades del aparato digestivo y las enfermedades musculoesquéléticas constituyen las causas más frecuentes de las mismas. Concretamente, el número de altas hospitalarias debidas a cada una de esas enfermedades por cada 100.000 habitantes fue 1.432, 1.298, 1.082, 694 Y 693, respectivamente.

La tasa de víctimas por 1.000 accidentes de tráfico se incrementó de 1.515 en 1996 a 1.561 en 2003, mientras que la tasa de víctimas por 100.000 habitantes se incrementó de 330 en 1996 a 382 en 2003. La construcción es el sector económico donde más accidentes de trabajo se producen, seguida de la industria. En 2003, el número de accidentes de trabajo con baja por millón de horas-hombre trabajadas fue 87 en la construcción y 58 en la industria.

He resaltado estas enfermedades, y no otras, porque en ellas el comportamiento individual es el elemento patogénico más evidente, por debajo de cualquiera modificación anatomopatológica. Si tomamos los daños a la salud como expresión de los riesgos a los que está sometida y de los que hay que protegemos, no nos costará reconocer que en España éstos son 4 principales: corazón, cáncer, accidentes y aparato respiratorio. Principales por su incidencia y su magnitud, con el estilo de vida como su principal aglutinador al igual que el de todos nuestros enemigos.

Me detendré un momento en la epidemia de obesidad y en la de su consecuencia el síndrome metabólico (obesidad abdominal, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL, pres:ón arterial alta e hiperglucemia en ayunas). La sobrealimentación y la falta de actividad física conllevan al incremento de la grasa corporal (fundamentalmente la abdominal). La obesidad conduce al de-

sarrollo del síndrome metabólico por lo que un tratamiento eficaz de la misma logra resultados preventivos para el síndrome metabólico. La obesidad es un factor de riesgo de alto impacto epidémico, un fuerte componente del síndrome metabólico y un camino inexorable hacia la diabetes. Previniéndola, prevenimos también patologías que surgen a partir de ella.

El síndrome metabólico es uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2-3 veces en la de enfermedad cardiovascular (ECV), se considera que es un elemento clave de la epidemia actual de diabetes y de ECV. La morbilidad y la mortalidad prematuras debidas a la ECV y la diabetes podrían desequilibrar completamente los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo. Es el paradigma del estilo de vida como determinante de una epidemia.

Todo comienza con la resistencia a la insulina, el aumento del colesterol LDL y los triglicéridos en sangre y la reducción del colesterol HDL. Como consecuencia la formación de placas de ateroma e infartos, coágulos sanguíneos y derrames cerebrales. La resistencia a la insulina eleva los niveles de insulina y glucosa en la sangre con daño a los vasos sanguíneos y algunos órganos como los riñones, y producción de diabetes. Debido al elevado nivel de insulina, el riñón retiene demasiado sodio, lo que aumenta la presión arterial y puede producir hipertensión. Este síndrome se relaciona con el incremento de los casos de esteatosis hepática no alcohólica, enfermedad crónica cuya prevalencia no cesa de aumentar, en la que los pacientes no muestran síntomas ni signos de enfermedad hepática, aunque pueda tener funestas consecuencias. Este es el análisis convencional, anatomoclínico, que olvida que la obesidad y el sedentarismo, estilo de vida, provocan la resistencia a la insulina.

La frecuencia del síndrome metabólico en la población es paralela a la prevalencia de obesidad, está bien documentado el hecho de que la prevalencia de la obesidad en los países desarrollados es alta y está aumentando, no sólo en EEUU, sino también en Europa. La obesidad es una ilustración del yin y el yan del planeta. Según la International Obesity Task Force (IOTF) hay mil millones de obesos en el mundo. Por el otro lado, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) cuenta ochocientos millones de personas desnutridas. En los países ricos, tenemos trastornos alimentarios en ambos extremos, obesidad,

anorexia y bulimia, además de la ortorexia (obsesión por comer correctamente), y la vigorexia (obsesión por estar en forma). El hambre y la obesidad dos caras de la misma moneda las restricciones para el comercio y los incentivos económicos a veces desordenados según nos dice «El hambre en el mundo. Un desafío para todos: el desarrollo solidario», documento que ha sido atentamente preparado por el Pontificio Consejo «Cor Unum» por indicación de Juan Pablo II, coincidiendo con Ziegler relator de la ONU para lo mismo.

España está en una posición mediana en el mapa europeo de prevalencia, con un 14,5% de personas con IMC>30 (13,3% varones y 15,7% mujeres), según el documento de consenso elaborado por las Sociedades profesionales, a partir del primer estudio realizado por la Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Por su parte el estudio prospectivo DRECE («Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España») estima que el 24% de la población española entraría dentro de la definición de Síndrome Metabólico, porcentaje que se incrementa con la edad, y que alcanzaría a más del 40% de los mayores de 50 años.

¿Qué se deduce de toda esta información? Sencillamente que estamos en un escenario epidemiológico distinto de la infección y el contagio, en el que los actores principales son la cronicidad y el estilo de vida. Muchos factores han contribuido al cambio: la incorrecta atribución de las reducciones de la mortalidad a los medicamentos y a intervenciones médicas específicas (las llamadas *balas mágicas);* la expansión de los grandes centros hospitalarios como únicos espacios de salvación individual; la fundamentación del poder profesional en las especialidades médicas; la explosión de la tecnología médica y la presión del *complejo médico-industrial* que visualizó la atención a la enfermedad como fuente de lucrativos negocios; la sobrevaloración de las expectativas de la población sobre las posibilidades de la medicina moderna y, en consecuencia, el aumento de la demanda por servicios médicos de alta complejidad. En resumen a la creación de una mitología expresada en la cultura popular, que confirió a la curación de las dolencias un elevado prestigio social.

Situemos las cosas en su lugar. La epidemiología, siguiendo los principios de la Medicina social clásica, debe orientamos a comprender las características, determinantes y consecuencias de los procesos de salud-enfermedad y a explicar su significado social. A la vista de lo que nos dice la medicina basada en la evidencia, en mejor

castellano los datos de la realidad, si enfermamos, nos accidentamos o morimos de forma no natural sino a causa de determinantes sociales que actúan de forma selectiva y que en la sociedad, por razones desconocidas se toleran y fomentan, habrá que instaurar en la conciencia de la población la noción de que el verdadero origen de los problemas de salud, sus determinantes, se sitúa en nuestro estilo de vida que la cultura dominante propone e impulsa.

Un ejemplo, si la obesidad es consecuencia de una estructura «antisaludable» de precios, cuanto más dañino un alimento, más barato y viceversa (por la relación inversa entre densidad energética y predos), entonces las familias humildes están más expuestas y la obesidad es, en definitiva, un problema con hondas raíces en la desigualdad social. No perdamos de vista que también en la obesidad hay un gradiente de prevalencia por clases sociales y niveles de renta, desfavorable a los menos pudientes o a los menos ilustrados. La acción habrá de situarse en la creación de nuevos valores, de una nueva cultura, utilizando los mecanismos por los que se consiguen variar los comportamientos sociales e individuales.

Algún experto ha afirmado que hasta ahora las intervenciones sobre la obesidad se han centrado fundamentalmente en la educación sanitaria, y en el caso de los niños en la escuela y la familia, con resultados modestos. Una de las posibles razones de este fracaso relativo es que los determinantes del cambio de los hábitos alimentarios y de actividad física no son educacionales sino estructurales, por lo que presentan un trasfondo socioeconómico y cultural que determinan el diferente impacto de las acciones preventivas.

El ejercicio físico y la dieta son dos elementos destacados del cumplimiento terapéutico del paciente con factores de riesgo cardiovascular tanto en relación con la morbilidad como con la mortalidad. Esta afirmación del XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arterioescleroris es paradigma de la desorientación en la que nos encontramos. Resalto que la afirmación se refiere a la terapéutica cuando debería decir de la prevención para no llegar a necesitar tratamiento.

El estilo de vida que nos caracteriza se fundamenta en tres elementos posiblemente patógenos: utilización de medios de transporte y comunicación cada vez más rápidos e individuales, movilidad en el trabajo y en la vida cotidiana y excesivo consumo generado por la sensación de insatisfacción o ansiedad inducida por la anticipación y la inducción al consumo. Eso es lo que hay que cambiar.

Estamos haciendo las cosas como si la actuación curativa frente a la enfermedad fuera la clave para cumplir el mandato constitucional, desconociendo en la práctica que nuestro modo de vivir, en especial el de alimentamos, las condiciones del trabajo y nuestro modo de conducir son, de hecho, los factores más influyentes a modificar para conseguir la protección de la salud a la que todos tenemos derecho.

Paradójicamente las necesidades de salud de la población no son expresadas por esta sino evaluadas, de forma indirecta, por dos grupos de agentes sociales: los médicos y los políticos. Aquellos, ejerciendo un quasi monopolio sobre la cuestión no evalúan las necesidades, sino la demanda inducida de servicios curativos, estos determinan la demanda con una oferta centrada en el consumo previsible, medicalizando, aún más, la cuestión. Los usuarios son desposeídos de la capacidad de evaluar la cuestión y han pasado a depender completamente de las nuevas tecnologías, de la última técnica quirúrgica o de la propaganda farmacéutica. El paradigma es que el problema sanitario de atención urgente y preferente para unos y otros sea las listas de espera, así sin más.

Sin embargo, al afirmar que la salud-enfermedad como proceso se origina radicalmente en las formaciones sociales, en las estructura y dinámica sociales, la Medicina Social en plena actualidad, nos resalta que dentro de cada sociedad el estado de salud dependerá de las estructuras socioeconómicas de la misma, del sistema de producción-consumo, de los modos de vida, fruto de la cultura de esa sociedad. El análisis de las causas del enfermar, con una perspectiva epidemiológica que supere la simple descripción y que se sitúe en el análisis de la red causal, nos traslada más allá de la pura y simple biología llevándonos a todos los determinantes ambientales, económicos, sociales que influyen de forma dinámica, y por otro lado desigual, en los individuos.

Si el fin último de los poderes públicos respecto de la salud es su protección, habrá que tomar conciencia de cómo esta se genera y se mantiene para responder adecuadamente a esta obligación, porque hemos visto con la metodología epidemiológica que el estado de salud-enfermedad es el resultado dinámico, variable, individual y colectivo, de todas las influencias y determinantes ambientales, genéticas y sociales que se origina en las sociedades tanto en su estructura común en su funcionamiento, en las que vivimos en sociedad. Estas influencias alteradas producen el trastorno que lla-

mamos enfermedad y favorables producen la adaptación adecuada que llamamos salud, la promoción de las últimas y la prevención de las primeras serán el fundamento de una política sanitaria eficiente y equitativa.

Pues bien si, como se deduce de los datos epidemiológicos, la salud de nuestra población depende más de nuestro modo de vida, de nuestro medio ambiente, de nuestra forma de organización social, grado de urbanización, condiciones materiales de acceso a la vivienda, niveles de escolarización o alimentación, a cuyos defectos el sistema de atención debe dar respuesta, la protección de la salud será un esfuerzo con una perspectiva más amplia que la mecánica aplicación de tecnologías médicas. Es un proyecto político.

Por tanto, la protección de la salud deberá extenderse al control, prevención, de los factores de riesgo deducidos de aquellas causas y a la implantación de cuantas medidas sean necesarias para promover la salud. Todo ello en tres niveles de actuación o tres niveles de finalidad, desde lo individual o subjetivo buscando el bienestar de cada uno de los miembros de la sociedad, la alegría de su vivir, desde el punto de vista objetivo desarrollando las estructuras que desarrollen asimismo las actividades de los individuos para lIevarlas a la máxima capacidad, la máxima realización personal y colectiva y desde el punto de vista social o psicosocial favoreciendo las interrelaciones sociales que permitan la adaptación de todos.

Varias etapas han configurado hasta hoy la salud pública. Primero la protección versó sobre las plagas, las miasmas, con la evitación del contagio como centro de la acción, hoy la actuación sobre las enfermedades crónicas y sus factores de riesgo exigen el desarrollo de la Atención Primaria de Salud y dar paso a lo que hoyes el núcleo de la denominada Nueva Salud Pública: la promoción de la salud.

De nuevo la pregunta ¿Qué hacer? Pregunta política por excelencia. La respuesta es simple: modificar el estilo de vida como factor patógeno que es. La modificación de la conducta individual es fuente de salud individual. Pero la modificación de esta debe hacerse con una visión global o colectiva con medios que alcance a toda la población.

Conocemos muchas cosas del origen —etiología— y del modo de producirse —patogenia— de muchas enfermedades. Nos falta la decisión política de enfrentarnos con ello por las consecuencias económicas de tal decisión. Resulta chocante enfrentamos al enfermar

con criterios exclusivamente anatomoclínicos cuando podemos hacerlo con criterios etiológicos. Los porqués de esta paradoja no hay que buscarlos en la ignorancia sino en la política.

Si la salud es el resultado de una determinada organización social, si es el componente del bienestar si el fruto del comportamiento individual, reflejo de la cultura colectiva, no será difícil concluir que el aumento de la misma llegará más fácilmente mediante acciones que modifiquen la organización social, o el comportamiento o la estructura socioeconómica de la comunidad. Dicho de otro modo la Medicina social es una ciencia política.

Quiero terminar con un resumen glosado de las conclusiones de la V Conferencia Mundial de Promoción de Salud para que mi pensamiento no suene a opiniones de un visionario:

«La salud no puede seguir considerándose como algo que corresponde a los doctores, enfermeras, sus pacientes y el Ministerio de Salud. Los políticos tienen que comprender mejor los factores que llevan a la buena salud y la enfermedad, y la forma de lidiar con ellos. Para los Ministerios de salud esta es una oportunidad sin igual para tomar las riendas y defender la causa en el seno del gobierno. Pueden alentar a sus colegas de otros ministerios a apreciar la pertinencia del programa de salud en su propia esfera de actividades e intereses, y ayudarles a desarrollar la destreza política idónea para que tomen decisiones que mejoren la salud. También hay que exigir responsabilidad por los resultados en el terreno político, al igual que ocurre en el ámbito empresarial». (Hasta aquí la cita)

Será la voluntad política expresada en forma de políticas de salud, la que cambie la orientación de las políticas económicas y socioculturales para corregir la insuficiencia de aquella que se manifiesta ineficaz.

Mi intención ha sido resaltar que cualquier política sanitaria, para ser eficiente y equitativa, tiene que tener en cuenta la red de causas de la salud-enfermedad, escogiendo sabiamente las alternativas que lleven al mejoramiento de la salud, a la prevención de la enfermedad y a la curación de esta en lo posible. La protección frente a estas causas, frente a estos factores de riesgo si lo decimos con más precisión epidemiológica, es la base cierta en la que apoyar las políticas sanitarias. Hay que dar prioridad política a la salud y la salud debe ser el centro de la política como nos señaló Virchow en 1848.

BIBLIOGRAFÍA

ÁLVAREZ DARDET, C. y PERÓ, S.: *La salud pública ante los desafíos de un nuevo siglo*. Informe SESPAS 2000. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada. 2000.

AWOFESO, N.: «What's new about the New Public Health». *Am J. Pub Health*. 2004; 94: 705-709

CABASÉS, J. M.; VILLALBA, J. R., ALBAR, C.: *Invertir para la salud. Prioridades en salud pública*. Informe Sespas 2002. SESPAS. 2002.

FRENK, J.: *La salud de la población. Hacia una nueva salud pública*. F.C.E. México, O F. 1993.

GUTIÉRREZ-FISAC, J.L.; ROYO-BORDONADA, M. Á.; RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F.: *Riesgos asociados a la dieta occidental y al sedentarismo: la epidemia de obesidad en los desajustes en la salud en el mundo desarrollado*. Informe SESPAS 2006.

KRIEGER, N.: «Glossary of Social Epidemiology» (*J. Epidemiol Community Health* 2001; 55: 693-700).

KRIEGER, N.: *Discrimination and health*. In: BERKMAN, L.; KAWACHI, I., eds. *Social epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 2000: 36-75.

KRIEGER, N.: «Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective». *International Journal of Epidemiology* 2001; 30: 668-677.

LALONDE, Marc: «A new perspective on the health of canadians». *Information Canada*. Ottawa, 1975 OMS. Quinta conferencia mundial de promoción de la salud. México, D.F. México 2000.

OMS: *Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud*, Alma-Ata: 25° aniversario. Ginebra. 2003

PALOMO, L.; ORTÚN, V.; BENAVIDES, F. G. y MÁRQUEZ-CALDERÓN, S., editores: *Los desajustes en la salud en el mundo desarrollado*. Informe Sespas 2006. Gaceta sanitaria. 2006. (Supl. 1).

POLO SANZ, M. P.: *La salud de la población española en el contexto europeo y del sistema nacional de salud*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2005.

QUINTANA, P.: *Sociedad, cambio social y problemas de salud*. Real Academia de Medicina. Madrid, 1966.

SEGOVIA DE ARANA, J. M.: *Medicina, Sociedad y Salud*. Real Academia de Medicina. Madrid, 1998.

SAN MARTÍN, H.; PASTOR, V.; YUSTE, F. J.: *Administración en Salud Pública*. P.M. Mexicana. México D.F. 1988.

TOWNSED, P.; DAVINSON, N., editores: *Inequalities in Health. The Black Report*. Penguin Book. London, 1992. 2ª edición.

YUSTE, F. J.: «Aproximación al concepto de Medicina Social». *Revista de Sanidad e Higiene Pública*, L: Noviembre 1976.

YUSTE, F. J.; SAN MARTÍN, H. y DE MIGUEL, J.: «Reflexiones acerca de la reforma de la Seguridad Social: las prestaciones sanitarias». *Sistema*, 49: julio 1982.

YUSTE, F. J.; DE MIGUEL, J. y DURÁN, M. Á.: *El futuro de la salud*. Centro de Estudios Constitucionales. Madrid, 1988.

YUSTE, F. J.: *La crisis mundial de la salud: España*. En *La crisis mundial de la salud. Problemas actuales de epidemiología social*. Karpos. Madrid, 1982.

YUSTE, F. J.: *Inversión y salud*. En *Economía y salud*. Karpos. Madrid, 1982.

YUSTE, F. J.: *Ensayos de medicina preventiva y social*. AKAL. Madrid, 1978.

SUMARIO

Páginas

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO
DÍA 16 DE ENERO DE 2007

Memoria de Secretaría 2006, por el Excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado 4
Discurso inaugural, por el Prof. Juan del Rey Calero 17
Homenaje por antigüedad académica al Prof. D. Francisco Alonso Fernández 19

I SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 23 DE ENERO DE 2007

«La enseñanza de la Medicina adaptada al espacio europeo de Enseñanza Superior», por el Excmo. Sr. D. Ángel Nogales Espert 23
Intervenciones:
Del Prof. Campos Muñoz 34
Del Prof. Rodríguez Rodríguez 36
Del Prof. Domínguez Carmona 36
Del Prof. Moya Pueyo 37
Del Prof. Eduardo Díaz-Rubio García 38
Del Prof. Blázquez Fernández 39
Del Prof. Munuera Martínez 40
Del Prof. Segovia Arana 41
Del Prof. Jiménez Collado 42

«Sierra de Atapuerca: pensar en la evolución», por el Prof. Dr. D. Eduald Carbonell 43
Intervención del Prof. Nogales Espert 56

II SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 30 DE ENERO DE 2007

«Leonardo Torres Quevedo: el más prodigioso inventor de su tiempo», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada 59

III SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 6 DE FEBRERO DE 2007

«La nueva Medicina Preventiva», por el Excmo. Sr. D. Manuel Domínguez Carmona 73
Intervenciones:
Del Prof. Moya Pueyo 93
Del Prof. Yuste Grijalba 94
Del Prof. López-Ibor Aliño 95
Del Prof. Robledo Aguilar 95
Del Prof. Rey Calero 96
Contestación del Prof. Domínguez Carmona 98

IV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 13 DE FEBRERO DE 2007

«Los enigmas de la atopia y la validez actual del concepto de heteroalergia», por el Excmo. Sr. D. Alfredo Robledo Aguilar 103
Intervenciones:
Del Prof. Casado de Frías 111
Del Prof. Poch Broto 112

«Sobre un nuevo lenguaje de la Medicina», por el Excmo. Sr. D. Óscar Valtueña Borque 115
Intervenciones:
Del Prof. Sánchez Granjel 124
Del Prof. Rubia Vila 125
Del Prof. Rodríguez Rodríguez 125
Del Prof. Casado de Frías 126

VI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 27 DE FEBRERO DE 2007

«Estrógenos ¿amigos o enemigos?», por el Excmo. Sr. D. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández 131
Intervenciones:
Del Prof. Escudero Fernández 148
Del Prof. Sánchez García 149
Del Prof. Berrazueta Fernández 149
Del Prof. Munuera Martínez 151
Del Prof. Rodríguez Rodríguez 152
Del Prof. Rubia Vila 152
Del Prof. Eduardo Díaz-Rubio García 152
Contestación del Prof. Tresguerres 153

VII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 6 DE MARZO DE 2007

«Ingeniería tisular de la mucosa bucal», por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz 157
Intervenciones:
Del Prof. Guillén García 165
Del Prof. Lucas Tomás 166
Del Prof. García Sancho 166
Del Prof. Poch Broto 167

VIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 13 DE MARZO DE 2007

«Nuevas dianas terapéuticas en cáncer: fármacos frente a los receptores de tirosina quinasa», por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio García 173
Intervenciones:
Del Prof. Durán Sacristán 184
Del Prof. Sanz Esponera 186
Del Prof. Vidart Aragón 186
Del Prof. Poch Broto 186
Del Prof. Blázquez Fernández 187
Del Prof. Sánchez García 188

«Nanotecnología, nanomedicina y nanofarmacología», por el Ilmo. Sr. D. Pedro Lorenzo Fernández 189
Intervención del Prof. Seoane Prado 200

CONFERENCIA PRONUNCIADA EL DÍA 3 DE OCTUBRE DE 2006

«Actualidad de la Medicina social: la epidemiología fundamento de las políticas sanitarias», por el Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Yuste Grijalba 203