



Administración:

Real Academia Nacional de Medicina

Calle Arrieta, 12 - 28013 Madrid

España



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN Y
CIENCIA

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

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

INSTITUTO DE ESPAÑA



ANALES
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA

AÑO 2007 - TOMO CXXIV

CUADERNO CUARTO

Anales de la Real Academia Nacional de Medicina — Cuaderno 4.º

2007

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2007 - TOMO CXXIV

CUADERNO CUARTO

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

XX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 30 DE OCTUBRE DE 2007

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

Presentación del libro:

**EL HOMBRE LIBRE Y SUS SOMBRAS
(ANTROPOLOGÍA DE LA LIBERTAD.
LOS EMANCIPADOS Y LOS CAUTIVOS)**

Introduction of book:

***THE FREE MAN AND HIS SHADOWS
(ANTHOPOLOGY OF FREEDOM.
THE EMANCIPATORS AND THE CAPTIVES)***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

**LA DIFERENCIACIÓN CARTILAGINOSA
DEL SEGUNDO ARCO EN EL HOMBRE.
DE LA TEORÍA TRADICIONAL A LA ACTUAL.
APORTACIÓN PERSONAL**

***THE CARTILAGINOUS DIFFERENTIATION
OF THE SECOND ARCH IN THE HUMAN.
FROM THE TRADITIONAL TO HE ACTUAL THEORY.
PERSONAL CONTRIBUTION***

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

Catedrático de Anatomía y Embriología Humana

Presentación del libro:

**EL HOMBRE LIBRE Y SUS SOMBRAS
(ANTROPOLOGÍA DE LA LIBERTAD.
LOS EMANCIPADOS Y LOS CAUTIVOS)**

Introduction of book:

***THE FREE MAN AND HIS SHADOWS
(ANTHROPOLOGY OF FREEDOM.
THE EMANCIPATORS AND THE CAPTIVES)***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

Este libro se compone de tres partes. La Primera Parte presenta la facultad psicosocial que es la libertad como una conquista humana, inspirada en la obra de los pensadores ilustrados franceses y los idealistas alemanes.

La Segunda Parte abarca la descripción de los cuatro perfiles conocidos del hombre libre, o sea, el sujeto independiente para elegir, autocontrolarse y actuar: el intelectual, el creador, el ciudadano ejemplar o el individuo con un proyecto vital.

Se dedica la Tercera Parte al estudio de los sujetos cautivos que encierran una amenaza para la libertad de los demás: los racistas, los fanáticos, los violentos, los socialadictos o los desesperados de sí mismos.

Abstract

This book is distributed in three parts. In the First Part is introduced the individual freedom as a psychosocial faculty that was obtained by the human being thanks to French enlightened and German idealistic thinkers.

Second Part contains the description of four profiles about free man, that is independent fellow for choosing, self-controlling and acting: the intellec-

tual, the creator, the exemplary citizen or the individual organized on a vital project.

Third Part is given over to studying the captive men which are at the same time a threat against the others: the racialists, the fanatics, the violent, the social addicts or the self-dispairing people.

Este ensayo de salud, humanidades y sociología se inserta en la línea marcada por los psiquiatras estadounidenses Talbot y Mallot (2006)¹ cuando remarcan la especial disposición de los psiquiatras para desempeñar un papel en las áreas específicas del «profesionalismo, el humanismo médico y la bioética clínica», a causa de su preparación, experiencia e intereses.

Me voy a atener en esta presentación a comentar con una brevedad casi telegráfica sucesivamente las tres partes del libro. La **Primera Parte** corresponde a la Introducción y el Capítulo I: «La libertad una conquista humana», en conjunto una especie de historia de las ideas sobre la libertad.

El libre albedrío fue la versión tradicional metafisicorreligiosa de la idea antropológica que hoy tenemos de la libertad. Libre albedrío y libertad son dos modos distintos de entender la capacidad del ser humano para autogobernarse. El problema del libre albedrío se remonta a la antigüedad y ha sido objeto de vivos debates, a veces virulentos, a menudo bizantinos, hasta muy avanzada la Edad Moderna.

Por libre albedrío solía entenderse la facultad del alma que hace competente a la persona para juzgar asuntos morales, o sea, una especie de libertad impregnada de sentido teológico y circunscrita a la órbita moral.

Una de las facciones se negaba en redondo a conceder el más mínimo coeficiente de libertad moral a la criatura humana, con objeto de no restar ni un ápice de la dirección del mundo al designio divino. Esta postura llevaba implícita la negación, casi absurda, de la responsabilidad de la persona para sus actos. Con el objeto de preservar de un modo radical la omnipotencia y la omnisciencia de Dios, se convertía al ser humano en una marioneta carente de responsabilidad moral. En el otro costado, se situaban los partidarios del libre albedrío, facultad que, aunque podía poner en cuarentena los poderes absolutos de Dios, afirmaba el principio de la responsabilidad del ser humano.

Los filósofos ochocentistas y decimonónicos, en cuanto representantes del «idealismo de la libertad», dicho en términos de Dilthey, son los

¹ Talbott, J. A. y Mallot, D. B.: «Professionalism, medical humanism, and clinical bioethics: the new wave». *J. Psychiatric Practice*, 2006; 12, 6: 384-390.

herederos del espíritu ateniense (Anaxágoras, Sócrates, Platón y Aristóteles).

No hay problema filosófico —afirma Max Scheler (1960)— que haya alcanzado tal grado de embrollo, por una parte, y de confusión de conceptos y consecuente empleo equívoco de términos, por otra, como el problema de la libertad.

El filósofo de la razón, Inmanuel Kant (1957, 1989, 2000, 2003), se introdujo en el avispero de las controversias en torno al libre albedrío con la pretensión de secularizar este concepto. Con tal propósito, alumbró la idea de la voluntad moral autónoma, el célebre imperativo categórico al modo de una especie de entidad humana específica que genera una causalidad independiente de cualquier tipo de factores externos y se vincula a un fin moral en forma de un deber moral absoluto, anclado en la obediencia a una ley universal de tipo moral. En realidad, a la naturaleza de esta entidad le van muy bien los títulos de imperativo categórico y de libertad trascendental, pero no el de voluntad autónoma ni ningún otro vinculado al ejercicio independiente de la libertad humana. La idea de Dios se introdujo de lleno en la filosofía de Kant algo tardíamente, como un postulado de la «razón práctica».

La doctrina kantiana de la subjetividad moral sólida, segura de sí y además universal, extendida a todos los hombres, tal es el espíritu del imperativo categórico que ocupa el campo de la denominada razón práctica, parece haber sido un subterfugio utilizado por el eximio filósofo para frenar el acoso de la autoritaria presión religiosa que se cernía sobre él. Esta legítima autodefensa preventiva no le evitó el reproche de otros filósofos de haber incurrido en una grave concesión a la teología, en términos de Schopenhauer (1992): «Una singular conexión con lo suprasensible-trascendental». Así quedaba restringido el ejercicio de la libertad humana a desvelar la intervención de la revelación divina en la esfera moral. Al menos en este punto, la filosofía de Kant fue devorada sin contemplaciones por la teología.

El nítido reconocimiento de la libertad como atributo antropológico fundamental aconteció en el marco del siglo XIX, a partir del período 1815-1830, en que, una vez concluidas las guerras napoleónicas, se expandió la revolución laica científico-industrial.

La hegemonía de la moderna idea de libertad fue posible merced al registro de una mutación polidimensional en el pensamiento humano: la actitud del empirismo se impuso sobre la actitud trascendentalista; el método de la inducción reemplazó al método deductivo; el afán por descubrir el significado universal de los acontecimientos dejó paso al

encubramiento de los hechos particulares como objeto de conocimiento, y la historia profético/escatológica se reconvirtió en la historia profana/secular que hoy conocemos.

La idea secularizada de la libertad ha ido fraguando en el seno de la reciente historia moderna como una facultad de potencia relativa y finita. Este tipo conceptual de libertad ha complacido tanto a los moralistas como a los científicos empíricos. Los profesionales de la moral se engancharon al modo relativo de entender la libertad por doble motivo: porque la presencia de la libertad era una garantía para las atribuciones de la moral, y porque su tonalidad relativa constituía un rasgo respetuoso con las exigencias de la teología. Por su parte, la ciencia mental, heredera de las ciencias del espíritu, al estilo de Dilthey, se benefició, como entidad triunfadora en este litigio, al haber conseguido aislar y difundir la idea secularizada de la libertad como una *facultad empírica y racional*, con el carácter de atributo esencial del ser humano, que, al no pasar de un alcance relativo, es compatible con el determinismo causal.

La moderna noción de libertad se despliega en estas dos trayectorias: la senda negativa, integrada por el *a priori* reflejado en el apartamiento del nexo causal, y el atributo positivo, desvelado por el idealismo alemán, donde el hombre se hace libre al ser capaz de autodeterminarse. En esta última fuerza, o sea, la capacidad de autodeterminación, reside la esencia de la entidad empírica conocida por libertad.

Si transportamos este despliegue de la antorcha de la libertad al mapa geográfico, y seguimos la pista del pensamiento libre, resulta evidente su ubicación en Inglaterra durante el siglo XVII, en Francia durante el siglo XVIII y en Alemania durante el siglo XIX. La sorpresa para el lector puede llegarle cuando precisemos que durante el siglo XV y primer tercio del XVI fue España el país más vanguardista en la senda de la libertad y en la visión naturalista y razonada de las cosas (Alonso-Fernández, 2001). Cuando en distintos países europeos, las mujeres acusadas de acudir a aquelarres eran quemadas, en España el obispo Alfonso Tostado, proclamaba que el aquelarre era una ilusión producida por las drogas. Se llamó a la reina Juana de Castilla «Juana la Loca» cuando en cualquier otro país hubiera sido denominada «Juana la Posesa». Se creó una red de siete establecimientos hospitalarios dispersos por capitales importantes de España para la asistencia del enfermo mental. Ya existía además una cierta división de poderes entre las Cortes Legislativas y el Monarca Ejecutivo. España, en suma, se

había anticipado a los demás países europeos a abrir las puertas de la mente a la libertad y la razón.

De esta suerte, la condición humana específica ha quedado definida, a la luz científica, como la constelación integrada por el binomio constituido por la asociación de la libertad y la razón. El don de la libertad humana inteligible, aunque excelso y específico, no deja de ser finito, con limitaciones distribuidas en el determinismo biológico, psicológico y sociológico, y relativo, con limitaciones intrínsecas.

En efecto, se ha impuesto la idea de que la libertad y la causalidad no son principios absolutos, sino que tienen sus momentos de validez. El desarrollo armonioso de la existencia es una cadena de relaciones oscilantes entre la libertad y la necesidad o la causalidad, lo cual también puede expresarse como una alternancia entre la voluntad y la forzosa, entre la autonomía y la heteronomía, entre la independencia y la dependencia, el indeterminismo y el determinismo. En el seno de este modo articulado de pensar, tanto la libertad como la causalidad toman un tono relativo o flexible. Por ello, se habla de libertad limitada y finita y de indeterminismo relativo.

El carácter finito de la libertad viene impuesto por la intervención de la causalidad en primer plano y por la influencia de fondo ejercida por el azar o el destino. La causalidad y el azar son procesos donde priva la heterodeterminación, terreno allende la libertad. Aparte de ambas limitaciones externas de la libertad, la libertad está sujeta a ciertas limitaciones intrínsecas.

Mi desbordante entusiasmo por la libertad como persona y como terapeuta no me impide sobresaltarme ante algunos desmesurados planteamientos ciclópeos del tema: el olvido de su finitud, su relatividad y sus impurezas; la omisión de su integración funcional con la razón, con lo que, en ocasiones, se ha lanzado la idea de la libertad al océano de las reflexiones, despojada de su timonel, la razón, como si fuera una nave a la deriva, y el enfoque estructural múltiple como si hubiera una pluralidad de libertades, cuando el proceso de la libertad constituye una entidad mental unitaria y no es que la libertad psicológica o mental sea el módulo de la libertad inicial, como muchas veces se ha argumentado, sino que representa la libertad empírica en sí misma, una libertad que haciendo honor a su categoría de facultad psicosocial está presta a proyectarse en el exterior sobre campos temáticos diversos.

La estructura de la libertad, o sea, del binomio libertad-razón, la libertad razonada en otros términos, se deja captar por la vía fenomenológica, como una facultad psicosocial, enclavada en el interior de la

persona, con sus raíces internas y su proyección exterior, dotada de un funcionamiento global distribuido en tres secuencias: la capacidad de elegir o decidir, la capacidad del autocontrol y la capacidad de ejecución. Un órgano básico de la existencia humana que se atrofia cuando no se utiliza.

Un producto entre aberrante y fantástico de la libertad humana es la libertad natural, sin leyes, sin normas, sin límites, una libertad enmarcada en el principio de animalidad ya que, tal como indica Wilhelm Dilthey², subordina el funcionamiento de la voluntad libre a la vida instintiva animal. Para Derrida³, el autor del concepto de la deconstrucción, el naturalismo, o sea la libertad natural, y el objetivismo, enfoque que excluye los factores emocionales, son «perversiones críticas de la razón».

Nadie impugna hoy la posición de la libertad como el valor humano supremo. En cambio, apenas se trata de su significado como un bien de salud, cuando constituye un indicador de salud mental primordial, el elabón humano quebrado en todo tipo de trastorno mental. Por ello, la psicopatología se ha englobado como la patología de la libertad. Desde esta base el tratamiento psiquiátrico queda desdoblado en dos fases sucesivas: una primera fase ocupada por la restauración de la capacidad mental libre, y una segunda, centrada en la rehabilitación de la proyección exterior de la libertad para convertir al enfermo mental en un ciudadano como los demás, un ser libre y responsable.

El *leit motiv* repetido en esta primera parte se resume en tres asertos denegatorios: la libertad no sería nada, o en todo caso un caos, a no ser por la tutela de la razón; la libertad no es plural sino una facultad psicosocial unitaria; la libertad no representa un poder absoluto sino una fuerza personal relativizada por la causalidad y el azar.

La libertad como la conciencia que le sirve de marco son fenómenos emergentes que, como señala Libet⁴, aun dependiendo de ciertas estructuras cerebrales (en el caso de la libertad, su sede radica en el lóbulo prefrontal, que comprende el polo frontal y los sectores prefrontales ventromedial y dorsolateral), no se dejan reducir a estados neuronales, toda vez que los trascienden. El elemento aparentemente paradójico es que si bien el desarrollo progresivo del cerebro ha hecho posible la aparición de la facultad humana que hoy entendemos por

² Dilthey, W.: *Teoría de la percepción del mundo*. Altaya, Barcelona, 1977, p. 64 y ss.

³ Derrida, J.: *Canallas. Dos ensayos sobre la razón*. Trotta, Madrid, 2005.

⁴ Libet, B.: *Mind time: the temporal factors in consciousness*. Harvard University Press, Harvard, 2004.

libertad individual, el propio cerebro al tiempo impone sus limitaciones a la autonomía personal. No puedo por menos de recordar el distanciamiento existente de hecho entre las neurociencias y las ciencias psíquicas, por doble motivo: de un lado, por sus distintos puntos de vista y criterios metodológicos; de otro, porque ni los enunciados mentales ni los neurobiológicos aportan elementos informativos directos sobre el otro campo.

La **Parte Segunda** de este libro recoge los cuatro perfiles de hombres emancipados más descolantes en la historia del pensamiento humano, cuatro tipos de librepensador. La inversión de signo de la palabra librepensador dejando de ser un insulto para convertirse en un elogio, refleja el cambio del espíritu del tiempo. Estas cuatro modalidades de hombre libre: el intelectual, encarnación de la libertad moral; el genio, encarnación de la libertad creadora; el ciudadano digno, encarnación de la libertad pública, y el proyectista, encarnación de la libertad existencial. Cuatro modelos de hombre libre y al tiempo cuatro vías distintas para conquistar la libertad, valiéndose de medios tan distintos como la conciencia moral, la conciencia cívica, la creatividad y el proyecto vital.

El intelectual toma la imagen pública de un sujeto sacrificado y solidario, comunicante y capaz, y, sobre todo, muy humano y justo, como si fuera el encargado de iluminar con el ejemplo de su vida y su obra el campo social de la libertad. Independencia, sentido moral, raciocinio, amor a la verdad y una cuota suficiente de ingenio son los ingredientes sustantivos del perfil del intelectual.

El ocaso de la figura del intelectual parece deberse a la acción mancomunada de distintos factores ambientales y personales. Los primeros, representados por unas condiciones sociopolíticas que hacen muy difícil mantener la independencia de hecho, y los segundos en forma de la incapacidad propia para operar como un ágil maniobrero en la emisión coyuntural de opiniones y para no dejarse arrastrar por la pasión irracional de justicia. En consecuencia, el intelectual poco riguroso y/o no bastante equilibrado abandona el servicio a la verdad, la justicia y la libertad para dedicarse a movilizar pasiones elementales de la población al compás de las suyas propias. En esta línea cabalgan los autores de memorias, autobiografías y material análogo, cuando utilizan el pretexto de distribuir octavillas de moralina para autojustificarse a sí mismos y hacer un «ajuste de cuentas» con otros, hasta el extremo de sucumbir en la *antiintelectualidad*.

La degradación a la que se ha visto sometido muchas veces el indi-

viduo creador a lo largo de los tiempos, forma parte del plan de descalificación proyectado contra el pensamiento y la razón, que no finalizó hasta bien avanzada la Edad Moderna. La lucha contra el pensamiento creador no ha respetado siquiera la secuencia formativa previa, constituida por la entrega al aprendizaje dinamizado por la curiosidad o la capacidad de interesarse. Los castigos de los dioses mitológicos perseguían con saña a los mortales que querían saber más de la cuenta. Las grandes religiones monoteístas no han abandonado nunca del todo la actitud de cautela, entre despectiva y recelosa, hacia la curiosidad por el saber. Los investigadores científicos, los escritores y los artistas, y no digamos los filósofos, conocen muchos de estos sinsabores. Los tribunales de la Inquisición mostraban una actitud más implacable ante el acusado cuando era razonador, ingenioso o independiente, que ante el ignorante, el rústico o el analfabeto.

Los sujetos creadores disfrutaban en su intensidad de un grado de libertad *máximo* ante sí mismos y ante los demás, lo que les conduce con alguna frecuencia a adoptar actitudes dispersas entre la imprudencia y la audacia, como si fueran los espacios reservados a la creatividad propiamente dicha. Bachelard (1972) respalda el valor de tales singulares actitudes, con esta ingeniosa fórmula: «En el reino del pensamiento la imprudencia es un método».

Que en el marco de acoso pasional al ejercicio de la razón libre fuera descalificado el genio como un producto diabólico, como una constelación astral o como un loco, era un modo de conceptuar el genio acorde con la visión degradante impuesta al conjunto de las operaciones de la libertad del pensamiento y de la razón. Si bien es cierto que el timbre de la genialidad coincide más de lo esperable con el *desequilibrio mental*, la exageración en este punto consistió en equiparar al genio con el loco o en ver al uno y al otro como versiones distintas de la misma estirpe genética. La psicopatología puede participar en la construcción natural del genio, pero no a título *indispensable*. Hay genios de naturaleza equilibrada y genios constituidos por una mentalidad enferma. Tamaña disparidad no nos permite hablar de la naturaleza desequilibrada del genio como si fuera la base imprescindible para el desarrollo de su creatividad.

La relación de la salud mental y el genio ofrece una doble dirección contradictoria: de un lado, para la estimación de la salud mental, el genio constituye uno de los referentes normativos humanos de valoración positiva más acentuada a tenor de su posición de vanguardia en la aportación de novedades; de otro, el genio muestra con frecuencia

una especial vulnerabilidad para la incidencia del trastorno mental. El problema de si el trastorno mental favorece o no el proceso de creación, debe resolverse mediante el examen caso por caso, a la luz de la puesta en relación de la psicobiografía del sujeto en cuestión con las conexiones causales mantenidas entre la creatividad y los distintos tipos de trastorno mental.

El resultado de proyectar la libertad personal al espacio público ateniéndose a la regulación marcada por las leyes y las normas es *la libertad normativa o formal*, una instancia teórica. Su desarrollo práctico se verifica en forma de la *libertad real o efectiva*. El margen entre una y otra es muy amplio, ya que hay una gran cantidad de cosas no prohibidas que no podemos hacer por impedirlo factores adscritos al sistema político, los recursos económicos, el nivel de conocimientos y cultura o las tensiones sociales.

Un hombre pobre, ignorante, aterrorizado o débil no reúne condiciones para hacer uso de sus derechos legales ni dispone de la capacidad suficiente para el ejercicio de la libertad cívica efectiva. Y ello es así porque la libertad real exige una protección dispensada por el Estado en las cuatro dimensiones mencionadas. En primer lugar, el hombre debe ser protegido frente al poder económico. Es preciso señalar un límite a este poder, para lo cual puede servir la concepción y aplicación práctica de la doctrina de los derechos del hombre.

En segundo lugar, una política cultural movida por la idea, ya sustentada por Unamuno, de que la cultura es una enzima activadora de la libertad del pueblo. Después, se precisa llevar a cabo un sistema de seguridad ciudadana suficiente, ya que el temor y el riesgo amortiguan la capacidad de autonomía y hasta llegan a anularla. Por último, en los aspectos políticos la proyección de la libertad efectiva del hombre del pueblo exige un contexto democrático-liberal vertebrado por la división de poderes. Resta la posibilidad de encontrarse con problemas difíciles de abordar, cuya solución exige el manejo mencionado por Kant (1964) como una «obra de arte política».

La existencia libre, como remarca Max Scheler (1960), se caracteriza por producir actuaciones libres concatenadas por la conexión de sentido encerrada en el proyecto. El proyecto se define como auténtico cuando cumple al menos tres condiciones: la de haber sido elegido libremente por uno mismo; la de ser realizable, con lo que sus expectativas lo descartan como una mera fantasía o una esperanza utópica gratuita, y la de contener una referencia benefactora al nosotros. De tal suerte, el proyecto es el producto armónico de los principios de liber-

tad, razón y responsabilidad. Con la presencia de la alteridad en el proyecto, queda garantizado el valor positivo de la existencia humana libre.

Dirigido por el futuro, el hombre de proyecto es capaz de asumir una participación activa en el presente y de actualizar las experiencias acumuladas en el pasado, vive de tal suerte su desarrollo existencial como una *autorrealización*, o sea como una obra suya, con una temporalidad dilatada abarcando con amplitud los tres éxtasis, lo que le permite vivir de cara al futuro, contando con la experiencia pretérita y su intervención en el presente.

Dentro de las claves del hombre libre, la posición primordial está ocupada por la libertad interna, la libertad de mente o de espíritu, la libertad por antonomasia, puesto que la llamada «libertad externa» es el resultado de ejercer o desplegar la libertad interior en el seno de la sociedad. La conquista de la libertad propia es un trabajo mental arduo que ha de iniciar cada cual en su mundo interior. El hombre libre se forja como tal en su intimidad. La libertad es un don humano ontológico que se nos revela cuando nos lo apropiamos y lo ejercemos. El acceso a la libertad es un camino tapizado esencialmente de deberes.

En principio cabe catalogar como hombre libre a todo el que se rige por sí mismo, es decir, el que es dueño de sí y de sus actos, o sea el que se determina a sí mismo; dicho en otros términos, *hombre libre es el ser independiente para elegir, autocontrolarse y actuar*, una constelación positiva a la que se agrega la dimensión negativa, en forma de ausencia de coacción o manipulación exterior.

La gloria de la libertad es la de realizar un derecho humano inalienable que nos conduce a autorrealizarnos y tener una vida personal. Hasta puede hacernos sentir instalados en los cielos, como señala Novalis, el poeta romántico de la noche luminosa. He aquí una vivencia propia del hombre libre que puede servir de incitación radiante a muchas personas inciertas para incorporarse a la ruta de la libertad.

De todos modos, no se debe subestimar el papel promotor ejercido sobre la capacidad de autogobierno por la proyección social de la libertad, o sea por la denominada libertad cívica, puesto que el ser social del hombre modifica de algún modo su conciencia. Pero no hay que exagerar. La tendencia desmesurada a vincular la estructura o la función de la libertad al medio exterior ha aparecido de un modo insistente. Karl Marx (1951) nos legó en este sentido una sentencia trufada de dogmatismo: «No es la conciencia de los hombres lo que determina su ser, por el contrario, su ser social es el que determina su conciencia». Durante

largo tiempo se presentaban dos visiones contrapuestas del hombre libre, en función de su conexión con la realidad exterior: una de ellas era la del hombre espiritual, despegado del mundo real, ideal mantenido por Platón; la otra era la del hombre libre dominador del mundo real, tesis aducida por el materialista Demócrito.

Se reconoce hoy por doquier a la libertad como el valor espiritual supremo, que opera a la vez como fuente de valores. Pero en sus aspectos sanitarios específicos casi nunca se habla de la libertad como un *valor sanitario cardinal*. En cuanto la libertad constituye un valor de salud positivo y promocionable, deberían ser los propios sanitarios los primeros interesados en las tareas de estimular y promocionar la libertad. Un ingrediente imprescindible del estado de bienestar/satisfacción y de una calidad de vida aceptable es el de poseer un caudal de libertad suficiente. La libertad es un *bien de salud* que, además de ser promocionable, debe ser objeto de prevención en sus escalones primario, secundario y terciario.

El ejercicio de la libertad constituye un indicador personal, a la vez individual y social, de salud mental. Su evaluación sanitaria se distribuye en tres niveles: el del microsistema (la familia y el trabajo), el del mesosistema (la comunidad) y el del macrosistema (los patrones generales de orden social, o sea la cultura, la economía y las leyes y normas organizativas).

En todo enfermo mental existe una merma de libertad, de extensión parcial o global, con un carácter continuo o intermitente. Por ello, puede resumirse la función terapéutica del psiquiatra como la acción restauradora de la libertad individual.

El sistema de la asistencia psiquiátrica se inspira en fomentar la proyección ambiental de la libertad con un propósito terapéutico y rehabilitador. La historia de la asistencia psiquiátrica se resume en un proceso de liberación progresiva del enfermo mental a lo largo de los tiempos, que ha culminado en un movimiento de desinstitucionalización.

La ausencia de libertad razonada e inteligible, reforzada con una actitud liberticida hacia los demás, es el denominador común de los *perfiles humanos cautivos* estudiados en la Tercera Parte del libro. Todos ellos, cautivos de sí mismos, como si fueran la opacidad del hombre libre o la sombra negativa de su silueta, se han convertido en una amenaza para los derechos, la seguridad y la salud de todos, con el riesgo de cristalizar en forma de una *sociopatía colectiva*.

Ya Aristóteles sostenía que el ser humano selecciona sus amigos

entre quienes comparten su opinión sobre lo que es bueno y lo que es malo. El psicólogo social contemporáneo Mietzel (2003) dedica un apartado titulado «Cada oveja con su pareja» a revisar diversas opiniones coincidentes en que las personas se atraen entre sí tanto más cuanto mayor es el parecido entre ellas. En este sentido, todos albergamos un cierto espíritu racista y quien lo niega con apasionamiento es que se encuentra demasiado sometido a él.

La vinculación positiva con otra persona generada por apreciar en ella un rasgo semejante a algo que existe en nosotros constituye la *identificación proyectiva*. Este mecanismo de identificación se establece en el momento en que un individuo cree descubrir en otro un trazo común consigo mismo, lo que suscita un sentimiento de simpatía o atracción hacia él, aunque la mayor parte de las veces no tenga conciencia del origen de este afecto positivo. Para que alguien descubra en otro algo propio tiene que proyectar su autoimagen sobre él, o sea atribuirle alguna característica de sí mismo, de donde proviene la denominación de identificación proyectiva. La identificación proyectiva constituye en realidad una especie de *autohiperidentificación*, o sea una identificación exagerada y poco fundamentada, de raigambre *narcisista*.

En realidad, el ideal de la tolerancia simple, de que tanto se habla hoy, puede considerarse como una actitud ante la libertad de los otros demasiado dubitativa y superficial. La tolerancia toma profundidad y consistencia cuando se configura como una *actitud empática de comprensión* hacia los motivos de conducta, los pensamientos y los sentimientos de otras personas, o como una *actitud de simpatía* en el sentido de Max Scheler. La comprensión empática y la simpatía tienen el denominador común de adentrarse en el otro pero sin implicar por fuerza la aceptación o el asentimiento, ni desde luego dejarse influir por un proceso de identificación que pudiera culminar en la fusión con el otro. La actitud de verdadera comprensión y simpatía presupone el mantenimiento de una cierta distancia fenomenológica con el otro.

El racismo que hoy está más extendido no es el racismo racial vencido, o sea interpretado como biológico, sino el *racismo cultural o étnico*, es decir, «el racismo sin raza», que es lo que hoy entendemos como *etnicismo*, cuya plataforma es el sentimiento de pertenecer a una etnia superior. La noción de etnicidad o etnia toma su referencia fundamental en la cultura histórica, en el mismo grado en que se distancia de la genética y de la antropología física, los dos pivotes clásicos fundamentales del concepto de raza.

La posible solución para la convivencia de grupos étnicos o cultu-

rales distintos la encontramos en el *pluralismo cultural*. Una novedad étnica pluralista es el resultado de la integración coordinada de varias etnias abriendo entre ellas espacios compartidos sujetándose a normas y leyes comunes, a diferencia de la cerrazón y de la prioridad instalada en la preservación de las características étnicas propias, que preconiza el multiculturalismo. En síntesis, pluriculturalismo sí, multiculturalismo no.

El *fanático* es un sujeto absorbido por la entrega absoluta a una creencia de cualquier tipo o a un ideal étnico, religioso, político, nacionalista o económico, con una intolerancia sistemática para los juicios y los comportamientos discrepantes. La intolerancia hacia el disenso representa no sólo una de las notas esenciales del fanatismo, sino la manifestación clave para detectarlo.

Se exponen los remedios desfanatizadores más eficaces. La aplicación de los antidotos contra el fanatismo deben hacerse a ser posible por medio de una intervención biopsicosocial, en la que se manejan al tiempo fármacos, medidas sociales y acción psicoterapéutica, como corresponde a la base causal múltiple sobre la que suele desarrollarse el fanatismo, una de las modernas lacras sociales más temibles en fase creciente.

Dentro de la rúbrica *conducta violenta*, vengo distinguiendo las siguientes formas básicas con arreglo a su motivación: la violencia reactiva, la defensiva, la expresiva, la depredadora, la terrorista y la utilitaria, y como formas adicionales: la química, la sacra y la colectiva. El fenómeno terrorista es estudiado con particular detenimiento. Se aportan argumentos para mantener que el terrorista, una especie de iluminado violento, es un fanático narcisista criminal que acumula en sus momentos encendidos varios radicales auténticamente psicopatológicos, como la desviación de lo real, la visión catátmica del mundo, la posesión de la verdad y la incapacidad de dialogar.

El análisis del hombre violento actual y su circunstancia se cierra con el dilema de si nos encontramos ante un *Homo sapiens brutalis*, invadido por unos sentimientos esenciales destructores, o ante un *Homo sapiens videns*, que ha perdido ocasionalmente su sagrado radical de sabiduría inducido por una serie de circunstancias, como el cultivo de las imágenes visuales o el manejo de las armas de fuego. Se subraya que en la práctica el estudio de todo comportamiento violento o antisocial ha de centrarse en la personalidad, la familia y la situación vital.

El tema de los *sectarios religiosos* se polariza en las sectas, pero sin prescindir del sectarismo arraigado en los tres grandes credos monis-

tas, uno de los cuales, no hace falta decir cuál es, el islámico, se ha erigido en un moderno modelo fundamentalista enfrentado con todo tipo de sociedad occidental laica. Por lo demás, se dibuja el carácter siniestro destructor albergado en el mundo secreto de toda secta y se destacan las denominadas «sectas juveniles» como organizaciones integradas por una patología psiquiátrica mayor o menor distribuida en dos apartados: los trastornos previos o primarios presentes en algo más del 50% de los adolescentes adheridos y los trastornos secundarios, o sea aparecidos después de la incorporación a la secta, que afectan a un 40% de sus miembros.

Mi desviación del concepto doble de libertad, libertad positiva y negativa, mantenida por el filósofo letón educado en el Reino Unido, Isaiah Berlin, para quedarme con la esencia de la libertad entendida como una facultad positiva, no me impide mantener hacia este paladín de la libertad una postura admirativa, en especial cuando su talento se condensa en un párrafo tan acabado como éste:

«Pienso que cualquier persona que cree en la existencia de una verdad, una sola, y en la existencia de un solo camino hacia ella, en una solución exclusiva a los problemas, solución que debe forzarse a cualquier costo porque sólo con ella estaría la salvación de su clase, país, Iglesia, sociedad o partido; cualquier persona, repito, que piense de este modo, contribuirá finalmente a crear una situación en la que correrá sangre de quienes se le aproximen».

Los *enfermos adictivos*, esclavos del vínculo de subordinación a un objeto químico o social, extienden sus tentáculos hacia los demás para cultivar el proselitismo y destruir la familia. El tipo de enfermo adictivo que con mayor arraigo asume el papel de victimario familiar es el enfermo alcohólico. La contagiosidad, de persona a persona, del trastorno adictivo es uno de los factores de riesgo más operativos en la determinación de un enganche adictivo patológico a una droga o una actividad social, como el juego, la compra, la actividad sexual, la comida, la televisión o internet.

Los enfermos adictivos son portadores, por tanto, de una amenaza implícita contra la libertad de los demás, y al tiempo víctimas de tanta incompreensión, que se les niega el atributo de enfermos, argumentando que son consumidores voluntarios del objeto adictivo. En efecto, consumen voluntariamente el objeto adictivo, pero es porque no pueden no querer. La voluntad tiene dos alas: la impulsora y la

inhibidora, y sólo es una voluntad libre cuando ambas funcionan equilibradamente. En el enfermo adictivo, el desequilibrio es profundo, al intervenir en forma desmesurada el deseo sin que el sujeto tenga posibilidad de frenarlo o evitarlo.

La inclusión de los *desesperados de sí mismos* entre los cautivos se justifica por una doble razón: de un lado, porque su desesperación obedece la mayor parte de las veces a un trastorno anulador de la libertad, representado, por ejemplo, por un estado depresivo o por un estrés traumático; de otro, porque el tema de matarse a sí mismo ha servido de pretexto para atacar la cultura de la vida desviando el verdadero sentido de la eutanasia, o sea, la facilitación de una muerte plácida, hacia una especie de sentencia de muerte clínica.

Es incuestionable el derecho del individuo a matarse a sí mismo, condensado en el término *autonomotanasia*, aunque con ciertas limitaciones:

— La de respetar los derechos de los demás y el cuidado de no herir sus intereses.

— La de no padecer una enfermedad depresiva o un trastorno análogo, porque la mayor parte de las veces la solicitud de la eutanasia no es una decisión propia, sino un síntoma depresivo.

— La de encontrarse disfrutando de un apoyo emocional y social suficiente.

En estas páginas abogo por la ética clínica como la disciplina idónea para afrontar la problemática de la eutanasia y cuestiones afines. El clínico competente va a ser capaz casi siempre de dilucidar desde la concreta situación del enfermo dónde está el bien y dónde el mal, dónde está lo justo y dónde lo injusto. La ética clínica se postula como la ética práctica y veraz adecuada para amoldarse a los intereses del enfermo. Su cauce es tan flexible que sólo quedan fuera de él las posturas radicalizadas y dogmáticas, tales como las del rancio paternalismo médico y el radical autonomismo bioético posicionado en el aserto de que «sólo el paciente tiene capacidad para decidir lo bueno y lo malo para él».

La bioética esencialista es un campo asumido sobre todo por teólogos y moralistas, en su mayor parte alemanes y suizos, poseídos de una convicción tan firme, como si hubieran sido bañados en agua bendita. Para Michel Levy⁵, la bioética escapa al discurso científico

⁵ Levy, M.: «La bioétique: un syndrome post-traumatique». *Journal de la FEDEPSY*, 2005: 6:6-9.

para insertarse en un compromiso económico-político y «para el clonaje y la eutanasia la bioética llega a ser una cuestión política».

El único inconveniente que se pudiera contraponer al enunciado de la «ética médica» es que la ética forma parte intrínseca del discurso médico.

Copio de mi libro: «El desesperado de sí mismo, presto a morir, cuando menos *enfermo existencial* siempre, es, además, la mayor parte de las veces, un enfermo en sentido clínico, un *enfermo biopsíquico*». Por otra parte, cuando menos la Medicina europea y estadounidense se reafirma en señalar la preservación de la vida, la mitigación del sufrimiento y la protección de la libertad como las tres exigencias clínicas primordiales.

Casi la totalidad de las peticiones de muerte protagonizadas por enfermos terminales o no, obedece a uno de estos cinco factores determinantes: en primer lugar, la enfermedad depresiva y a continuación un estado de ansiedad o multifóbico, el sentimiento de soledad o de abandono, el apremio mortificante de los síntomas somáticos o el temor al encarnizamiento terapéutico.

Presentamos, finalmente, la proyección de una imagen de una serie de borreguitos, caminando uno tras otro, para reiterar que este modelo de comportamiento englobado en «la norma estadística» o «el término medio», o en la «calidad de vida normativa» no puede tomarse como referencia de salud mental, como ocurriera en tiempos no muy lejanos, ni como postulado para defender la igualdad primaria de los seres humanos. La única igualdad compatible con la salud mental y el ejercicio de la libertad es la igualdad ante las leyes. No existe ningún otro tipo de igualdad que pueda implantarse sin inmovilizar con un cerrojo la libertad del individuo.

Las divergencias entre los individuos y entre los pueblos deben aceptarse sin más, dado que la especie humana se desarrolla sobre una base social, no gregaria, montada sobre la singularidad de la persona.

RECAPITULACIÓN FINAL

Se trata de un libro de ensayo híbrido múltiple que se extiende por cinco áreas.

La primera es la historia de las ideas, marco que ha servido para el proceso de la conquista de la libertad, proceso paralelo a la evolu-

ción de la cultura y del pensamiento y que abarca tres estadios: el estadio teológico, consumido en discusiones en gran parte bizantinas en torno al libre albedrío; como puente de transición el estadio filosófico que se condensa en el lema acuñado por Immanuel Kant «saperre aude», atrévete a pensar, a partir de cuyo momento el vocablo libre pensador dejó de ser un insulto para transformarse en un elogio. Finalmente el estadio científico en el que se impuso el empirismo sobre el trascendentalismo, el método inductivo sobre el deductivo, el análisis de los hechos particulares sobre los postulados universales.

Otro hecho remarcable es la existencia del *Homo moralis* como antecedente del *Homo sapiens*.

En relación con la antropología médica la libertad representa un atributo específico del ser humano, lo cual tiene dos lecturas: primera, la de tratar de compensar la ausencia de los instintos seguros propios de los animales comunes; segunda, la de servir de motor a la elevación espiritual exclusiva del ser humano.

Se define la libertad como una facultad psicosocial que está presente en toda la actividad mental realizada con el pensamiento y con la razón sobre todo en los momentos de tomar decisiones de autocontrolarse y de ejecutar acciones. Su proyección sobre la sociedad toma la forma de una libertad normativa que sólo se verifica como libertad real cuando se acompaña de medios suficientes en los planos informativo o cultural y económico.

La conquista personal de la libertad es una labor interna de cada quien que puede tomar referencias externas (el comportamiento moral o la defensa de la justicia) o internas (organizar la persona en torno a la creatividad o a un proyecto vital). De cualquier modo merece la pena esta labor porque conduce a lo que el poeta romántico Novalis ha llamado «vivir el reino de los cielos».

La tercera área implicada en el libro es las Ciencias de la Salud porque la libertad es un valor de salud primordial que se pierde en muchas enfermedades sobre todo en los trastornos psíquicos. Por eso la psiquiatría ha sido definida como la patología de la libertad.

La libertad es un fenómeno emergente del cerebro cuya sede condicionante se encuentra sobre todo en los núcleos prefrontales, condicionada por lo tanto por la actividad neuronal pero con un gobierno propio.

La existencia humana se puede catalogar como una alternancia entre momentos de libertad más o menos puros con momentos de determinismo o causalidad y lapsos donde rige el azar.

La sociología, que es la cuarta área implicada en el libro, está representada por sociopatías colectivas, liberticidas que amenazan la libertad de los demás:

- El racismo, que puede superarse por la tolerancia y mucho mejor por la comprensión y la simpatía, y en el plano colectivo por el pluriculturalismo, o sea, una integración de las culturas con normas comunes sobre todo ante la ley y con espacios interculturales.

- La violencia, representada actualmente por el *Homo brutalis* contemporáneo y cuya figura puede tomarse como una involución del ser humano o como una reacción ante abrumadoras circunstancias de violencia como la crisis de familia y de valores, la proliferación de las armas de fuego, el hipernarcisismo, la ideología de la violencia, etc. Se analizan las distintas clases de violencia como la defensiva, reactiva, expresiva, depredadora, terrorista, química y la utilitaria.

- Los sectarios religiosos representados por el dogmatismo, el integrismo y las sectas. Las sectas juveniles están integradas por un 95 % de enfermos mentales distribuidos entre un 55 con trastorno mental previo y un 40 con trastorno mental inducido por la propia secta.

- Los enfermos adictivos, cuya amenaza para los demás se produce en forma de contagiosidad por la convivencia y en los efectos nocivos sobre la familia especialmente. La mente popular trata de excluir a los adictos patológicos del mundo de los enfermos en atención a que su comportamiento de consumo del objeto adictivo es voluntario. En efecto, su comportamiento está regido por la voluntad, pero por una voluntad desequilibrada y no libre por la presencia de un deseo gigantesco y una falta de autocontrol.

En el último capítulo del libro se enfoca el tema de los desesperados de sí mismos por la vía de la bioética clínica. Se realiza un cotejo entre la bioética clínica y la bioética esencialista: la primera realizada por los médicos clínicos, la segunda regida por los filósofos y científicos teóricos, residentes en su mayor parte en Suiza y Alemania. La primera se centra en la situación clínica de la relación médico-enfermo y trata de escudriñar el estado del enfermo con relación a un posible trastorno psíquico, un sufrimiento tremendo o una falta de apoyo emocional o social, puesto que en el 70 % de los desesperados la desesperación constituye el síntoma de un estado depresivo, y todo ello sin dejarse contaminar por ideas teóricas, religiosas o políticas. La bioética clínica, además, se desvía tanto del paternalismo médico clásico como el autonomismo a ultranza preconizado

por los bioéticos teóricos. Ninguna bioética es una ciencia de por sí pero la bioética clínica se adscribe al espíritu de la medicina y persigue tres metas: la preservación de la vida, el alivio del sufrimiento y la protección de la libertad.

Finalmente, se expone una imagen de corderitos en hilera para representar precisamente lo que no debe ser el ser humano, esto es, no dejarse llevar ni por el conformismo ni por la igualdad a ultranza. Se remarca que la libertad sólo es compatible con la igualdad antes las leyes. Cualquier otro tipo de igualdad que trate de imponerse implica un atropello de la libertad. Por ello se sugiere que cada cual sea quien es procurando conquistar la libertad en su intimidad personal.

INTERVENCIONES

Prof. González de Posada

Tengo el deber de levantarme porque el Prof. Alonso-Fernández me honró para hacerle la presentación de este libro en el Ateneo de Madrid. Quiero felicitarle por el extraordinario libro que nos ha presentado. Creo que es un auténtico tratado, en el sentido pleno, de Antropología Filosófica, de lo que es la conceptualización de la libertad sustantivamente con las adjetivaciones y matices propios de la Historia, de la Filosofía, de la Psicología y de la Sociología, un auténtico tratado. Complementariamente es también un excelso tratado de Antropología Sociológica hecho no sólo con la luz de la inteligencia, sino también con la valentía de la voluntad.

Ha hecho unas modestas afirmaciones acerca del último tema sobre la eutanasia, pero de manera análoga desde unas raíces conceptuales plenamente claras llevado hasta las últimas consecuencias sus opiniones. Creo que es recomendable la lectura del libro y creo que a todos puede interesarnos.

Enhorabuena y muchas gracias.

Prof. Moya Pueyo

Quiero, en primer lugar, felicitar al Prof. Alonso-Fernández por la conferencia que ha dado, que es a fin de cuentas su libro resumido,

uno de los próximos al centenar. He leído varias decenas de sus libros y seguiré siendo lector, puesto que continúo aprendiendo de sus enseñanzas y luego da lugar incluso a discusiones con él en determinados momentos.

Por lo que respecta a la obra que hoy nos ha presentado, ha tocado una serie de valores, de principios, de bienes..., y yo quería tocar un poco el de la libertad, que el Prof. Alonso lo ha referido al campo de la asistencia sanitaria, puesto que ésta se basa esencialmente en la libertad. Pero la libertad dentro de la asistencia sanitaria tropieza con una serie de dificultades; primero viene la libertad de prescripción, que se recorta con la célebre teoría de uso racional del medicamento, como si fuera distinto, puesto que el uso racional del medicamento debía partir de que se mantuviera la libertad del médico. El segundo problema es el tema de la libertad de elección del médico respecto del paciente o viceversa, pero esa libertad viene restringida por normas que tienen que poner las Administraciones de la antigua Seguridad Social o ahora en este caso de las Comunidades Autónomas que por tiempo, por escasez de instalaciones, no hay una libertad absoluta. Otra libertad que había sido tradicional y que así la propugnan desde el punto de vista sanitario desde tiempo inmemorial, es el libre entendimiento entre médico y paciente, que tiene otra dificultad, que es la interposición de un tercer elemento, Seguridad Social, Comunidad Autónoma, que persigue sólo parcialmente los mismos objetivos del paciente o del médico, y se producen unos problemas respecto del tema de la libertad.

Como éste es un problema que continuará durante mucho tiempo, quisiera que el Prof. Alonso nos dijera que se puede hacer para incrementar el peso de la libertad respecto de estas restricciones que se ponen en el campo de la asistencia sanitaria.

Quiero finalmente felicitarle porque creo que todos hemos aprendido mucho con su lección. Gracias.

Prof. Pérez Pérez

Quiero felicitar al Prof. Alonso-Fernández por esta magnífica exposición que se refiere fundamentalmente al contenido de su libro. Existe la Antropología Evolutiva y en la docencia hay tres pasos fundamentales: espacio, tiempo y libertad. No se puede educar una persona que no tenga un espacio evolutivo de carácter neural; los

animales no son educables, solamente son domesticables. Después hay una evolución neural enorme, porque el hombre cuando nace lo hace con una tremenda animalidad, los instintos dominan, el niño actúa por sus instintos. La Antropología evolutiva hace que a partir de los 6-7 años aparezca el uso de la razón, en virtud de la cual la razón se impone a los instintos y el niño adquiere la libertad, al punto de que en algunas legislaciones dicen que el niño sólo es educable cuando tiene uso de razón y el momento en que los padres tienen que llevar a sus hijos al colegio es a partir del uso de la razón porque antes son instintivos.

La habituación es necesaria porque no se puede imprimir nada de carácter neural que no sea reiterativo, de modo que espacio, tiempo, libertad, reiteración y habituación son condiciones fundamentales para que se pueda educar. La libertad solamente determina la capacidad filosófica de pensar, es decir, solamente se es libre cuando una determinada filosofía, por ejemplo la filosofía cristiana, sólo se impone desde el punto de la libertad. En la juventud actual hay problemas que se deben a un tipo de educación sin valores, de modo que la libertad con valores es la libertad que vuela, y la otra libertad está sujeta a una serie de tendencias que nos llevan a una miserable situación actual.

Reitero mi felicitación por este tema tan importante y porque me gusta analizar los temas desde el punto de vista de la psicología evolutiva, que es lo que tiene el hombre. Cuando esta evolución no se produce, cuando la evolución neural no tiene lugar caemos, por ejemplo, en el Alzheimer, donde se ha perdido la base neural y ya no hay nada que aprender, no hay nada que decir y se es subsidiario de una triste palabra, que es la animalidad.

Enhorabuena y muchas gracias. Tu libro me va a parecer muy interesante.

Prof. Martínez Fornés

Hay tres buenas razones para que muchos esperásemos este libro del Prof. Alonso-Fernández. Primero porque Alonso-Fernández es una de las mentes más preclaras de la vida intelectual española; segundo, porque es Catedrático de Psiquiatría, y ésta es, ante todo y en última instancia, el arte y la ciencia de tratar y estudiar la libertad y su patología; tercero, porque es un hombre del año 2007 donde hay

una serie de conceptos desdibujados y que cada uno tendrá que hacer, como ha hecho él con este rigor con la libertad, otros tendrán que coger el palmarés y tratar por ejemplo la memoria histórica, el esfuerzo y la excelencia que están también desdibujados.

También quiero felicitarle por el acierto que ha tenido de elegir un templo del saber como la Real Academia Nacional de Medicina para presentar el libro. Ha citado a Unamuno: «sólo el que sabe es libre, y más libre cuanto más sabe, sólo la cultura nos da la libertad». Con esta citación y el libro del Prof. Alonso-Fernández uno empieza a comprender muy bien por qué la palabra cultura crea tanto recelo en el poder de ayer y en el poder de hoy.

RESPUESTA DEL PROF. ALONSO-FERNÁNDEZ A LAS INTERVENCIONES

Agradezco muchísimo las cuatro intervenciones y las agradezco no solamente en nombre personal, sino en nombre del libro que se encuentra entre nosotros.

Al Prof. González de Posada: me solidarizo con todo lo que ha dicho y lamento únicamente que a lo mejor él hubiera podido agregar unas matizaciones a la eutanasia, porque conocemos su trayectoria humanística en este sentido, y creo que en estos momentos también nos tienen que llegar a las humanidades médicas muchas luces desde el punto de vista de la física, que aquí está archibién representada por el Prof. González de Posada.

Al Prof. Vicente Moya: creo que tenemos que hacer una distinción de lo que es la restauración de la libertad en los enfermos, la rehabilitación de la libertad en los enfermos que han perdido la libertad, que la hemos restaurado y que hay que rehabilitarla. Las apostillas muy valiosas, muy bien razonadas y profundas del Prof. Vicente Moya se refieren más bien al ejercicio de la libertad. Yo carezco de experiencia en organización sanitaria, a lo más que he llegado es a organizar algún centro u hospital psiquiátrico, pero realmente desde el punto de vista de la mentalidad sanitaria carezco totalmente de experiencias en este sentido. Pienso que en este aspecto lo que hay que hacer es mentalizar, y aunque sea un poco narcisista desde mi punto de vista, poner de ejemplo lo que ha ocurrido en la asistencia psiquiátrica. Cuando me piden que diga siete líneas sobre la asistencia psiquiátrica a lo largo de los tiempos digo que ha sido un período de

liberización progresiva del enfermo mental que ha culminado en la desinstitucionalización.

Cuando hablo de la libertad como proceso mental fundamental que luego se proyecta al exterior, tiene una proyección social; pero en medicina todos sabemos que el órgano que no ejerce se atrofia, de manera que si esa mentalización de libertad la puede tener uno y no se le deja proyectarla al exterior, como podía ocurrir en los antiguos esclavos, naturalmente se atrofia totalmente. Creo que esta aportación del Prof. Vicente Moya apunta no sólo a aspectos estructurales de la asistencia y de la organización, sino incluso al desarrollo de una mentalidad libre en enfermos y en médicos.

Al Prof. Félix Pérez: hace hincapié en la Antropología Evolutiva. Creo que la libertad está por encima del tiempo y del espacio. El tiempo y el espacio humanos están condicionados por la libertad. En la clínica psiquiátrica tenemos, desde el punto de vista fenomenológico, valoramos cómo viven los enfermos el tiempo y el espacio, es importantísimo. Hay enfermos constreñidos al presente, otros enfermos que están fijados al pasado, otros enfermos que vuelan hacia el porvenir lleno de fantasías y libre de expectativas de realidad, como se va viviendo el avance del presente, como realmente en cada presente hay tres presentes: el presente presente, el presente de los recuerdos y el presente de los proyectos.

Todo esto está condicionado a que la persona tenga una mentalidad organizada en torno a una estructura de libertad de razón. Una de las limitaciones intrínsecas de la libertad es que somos arrojados al mundo, nadie nos ha consultado si queremos venir o no, es un acto de atropello a la libertad. Naceremos luego desarrollando la libertad en el curso de la evolución. Durante los primeros años la libertad del niño, que no existe, va a estar completamente en manos de los profesores, de los educadores y de los padres. El ser humano no inaugura libertad, se la inauguran; todo esto son limitaciones intrínsecas de la libertad.

Las imposiciones son atropellos a la libertad; el gran filósofo de la libertad de los últimos tiempos, ha sido Isaiah Berlin, que es león pero que se desarrolló su labor en Gran Bretaña. Isaiah Berlin dice que hay dos libertades y ha sido seguido fielmente por muchos y esto ha originado confusión. Libertad es un proceso positivo que uno tiene, una capacidad que uno tiene. Entiende por libertad negativa la ausencia de coacciones y esto es una limitación de la libertad, no forma parte de la estructura esencial de la libertad. Isaiah Berlin

es un filósofo que tiene una gran cantidad de seguidores, tiene un ágora inmensa, repleta de gente y de partidarios. La libertad es un proceso unitario, no cabe duda. La ausencia de coacción no es libertad negativa, sino que su presencia es atropello para la libertad, es impedimento para el desarrollo de la libertad.

Al Prof. Martínez Fornés: ha recordado a Unamuno: «al pueblo no hay que darle libertad, hay que darle cultura». Ha puesto la guinda en el cántico a la libertad en el cual coincidimos todos esta noche, y que si estuviera aquí el poeta romántico Novalis con «Los himnos de la noche» lo celebraría, porque su lema de la voluntad del hombre es el reino de los cielos y está recogido como aforismo inicial en la obra. Novalis era un gran entusiasta en este sentido, tenía unas vivencias muy profundas y probablemente vivía la libertad con una discriminación y una profundidad que otros no somos capaces de emular.

Quiero dar las gracias a todos por haberme escuchado con tanta atención y sobre todo a los cuatro compañeros que han intervenido, porque entiendo que mi comunicación esta noche ha merecido la pena por sus intervenciones.

**LA DIFERENCIACIÓN CARTILAGINOSA
DEL SEGUNDO ARCO EN EL HOMBRE.
DE LA TEORÍA TRADICIONAL A LA ACTUAL.
APORTACIÓN PERSONAL**

***THE CARTILAGINOUS DIFFERENTIATION
OF THE SECOND ARCH IN THE HUMAN.
FROM THE TRADITIONAL TO THE ACTUAL THEORY.
PERSONAL CONTRIBUTION***

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

Catedrático de Anatomía y Embriología Humana

Resumen

Clásicamente el elemento cartilaginoso del segundo arco faríngeo ha sido conceptualizado como estructura continua que sirve como esqueleto primario del arco. Actualmente esta teoría ha experimentado un profundo cambio, Rodríguez Vázquez, 2005 y Rodríguez Vázquez y cols. 2006, han establecido un nuevo modelo de diferenciación cartilaginosa en el segundo arco y por tanto de sus derivados dentro del desarrollo craneofacial humano. El estribo y cartílago de Reichert se forman por anlagen cartilaginosos independientes. El modelo de diferenciación cartilaginosa del segundo arco, nos permite saber e interpretar las variaciones y clasificarlas.

Abstract

Classically, the cartilaginous formation of the second pharyngeal arch has been described as a continuous structure which will be the primary skeleton of the arch. Actually this theory has experimented a deep change Rodríguez Vázquez, 2005, and Rodríguez Vázquez et al. 2006, have a new cartilaginous differentiation model in the second pharyngeal arch and thus of its derivatives in the human craniofacial development. The stapes and Reichert's cartilage have

been formed by independent anlagen. The cartilaginous differentiation model of the second arch, has allowed us to know and interpret the variations and classify them.

La región craneofacial experimenta en el curso del desarrollo profundas modificaciones, especialmente debido a la aparición de estructuras segmentarias que rodean a la faringe embrionaria y que componen los arcos branquiales (Fig.1). Durante largo tiempo la organización y el conocimiento de los derivados de los mismos han permanecido inalterables durante muchos años. Nuestros estudios hasta ahora realizados (Rodríguez-Vázquez, 2005; Rodríguez-Vázquez y cols. 2006) creemos que pueden contribuir al mejor conocimiento sobre el modo de desarrollarse del cartílago del segundo arco branquial. Siendo necesario establecer un nuevo modelo morfológico en el hombre, para saber cuales son las variaciones que se apartan del mismo y que puedan ser consideradas como tales. Por otro lado las relaciones que presentan estas variaciones con estructuras vasculonerviosas del cuello pueden explicar ciertas patologías cervicales y neuropatías hasta ahora consideradas como idiopáticas (Katusic y cols., 1991; Soh, 1999).

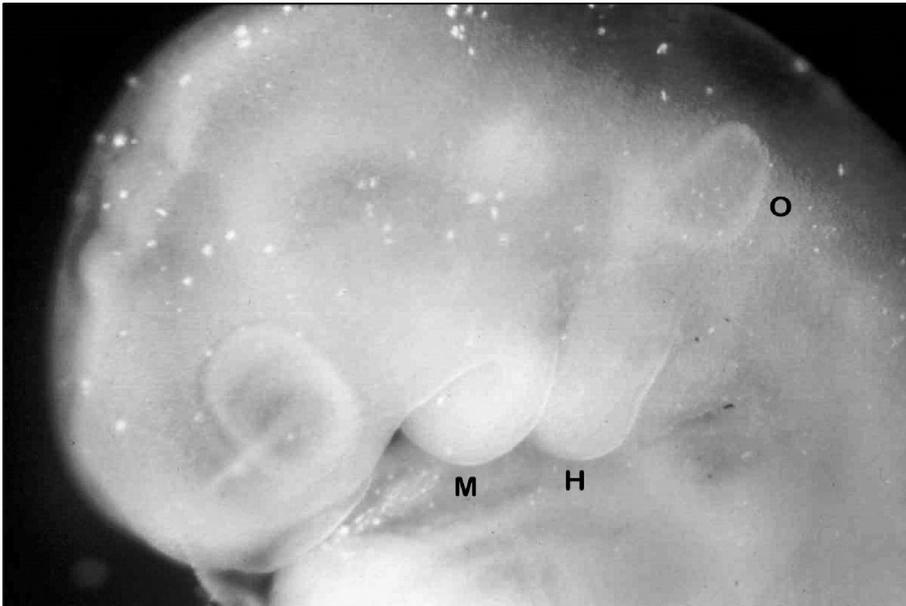


FIGURA 1. Embrión Humano de 5mm. de longitud V-C. Se observa la región branquial y el relieve del segundo arco que alcanza craneodorsalmente la región ótica.

TEORIA TRADICIONAL

Es clásico admitir que en el segundo arco branquial se diferencia una barra cartilaginosa que conjuntamente con el primero contribuyen a formar parte del esqueleto de la cabeza, así como de una porción del esqueleto del cuello (Fig. 2). Esta estructura lleva el epónimo de Reichert en honor de Carl Bogislaus Reichert (1837), anatómico alemán que sistematizó los arcos viscerales o branquiales, trabajos que fueron difundidos ampliamente en libros de texto de Alemania, manteniéndose sus interpretaciones inamovibles durante largo tiempo. Es Bruni, en 1908 en su estudio presentado sobre fetos humanos, publicado en la Real Academia de la Ciencia de Torino, donde refiere que la disposición normal es la «homocontinuidad cartilaginosa» y que solo secundariamente al formarse el ligamento estilohioideo el arco se bisegmenta, de similar opinión es Olivier, 1923. Corsy, 1933, señala una segmentación continua preexistente, que se corresponderían con los homólogos de otros vertebrados inferiores e incluso con los cuatro segmentos de los peces. Por tanto bien en la teoría de la continuidad, o bien sí hay una segmentación previa como en otras especies, lo cierto es que el arco hioideo presenta una formación actualmente considerada como una estructura cartilaginosa que recorre todo el arco y que en su sector medio se transforma en el ligamento estilohioideo (Fig. 2).

En la regulación del desarrollo facial y más concretamente del segundo arco participan las células de la cresta neural (Fig. 3). Hordadius y Sellman, 1946 fueron capaces de dividir la cresta neural del urodelo en regiones que contribuyen a formar los elementos de los arcos viscerales. Esta misma regionalización se ha considerado como un aspecto fundamental de la organización de la cresta neural en los vertebrados. Estas células se originan del rombencéfalo, en regiones segmentadas denominadas rombómeros, de estos ocho segmentos son las células del rombómero cuarto las que se dirigen al segundo arco (Lumsden y cols., 1991).

El patrón de los arcos faríngeos es regulado por los genes Hox, y son las células de la cresta neural las que expresan los genes Hox en su segmento de origen, pero el mantenimiento de esta expresión depende de la interacción de estas células con el mesodermo de los arcos faríngeos (Krumlauf y cols. 1987; Sadler, 1996; Carlson, 2005). El código Hox parece ser esencial para especificar la identidad de los arcos y sus derivados.

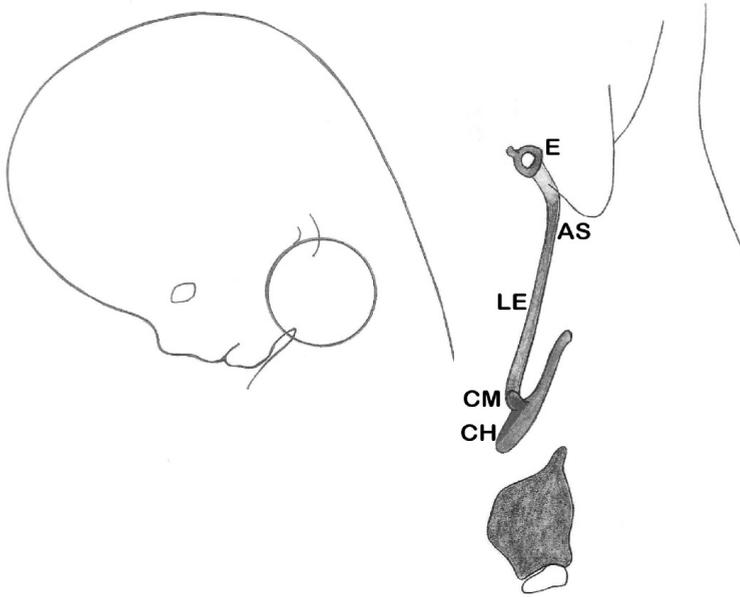


FIGURA 2. Teoría tradicional. Esquema que refleja la continuidad cartilaginosa en el segundo arco y los derivados del mismo, craneocaudalmente: estribo, apófisis estiloides, ligamento estilohioideo, cuernos menores y mitad superior del cuerpo del hueso hioides.

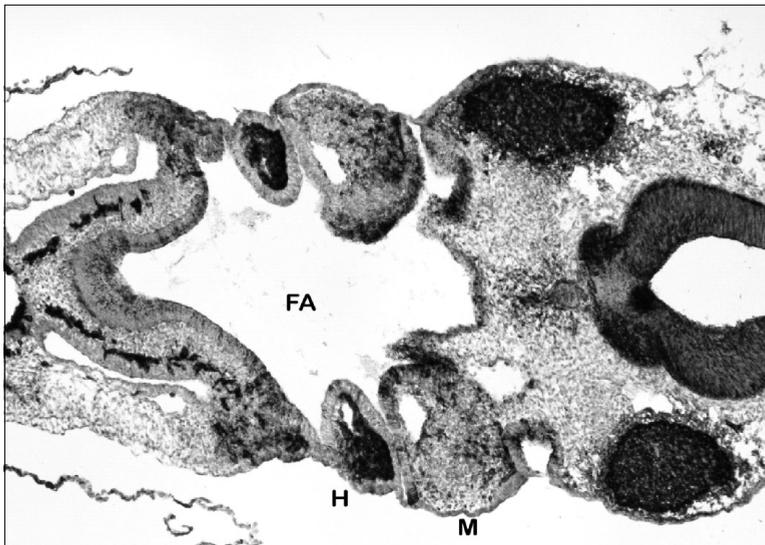


FIGURA 3. Sección transversal de un embrión de pollo donde se observa claramente la inmunoreactividad positiva al anticuerpo HNK-1, que marca las células de la cresta neural.

Actualmente, y a pesar de saber en gran medida la regulación molecular y genética de los arcos, no está claramente determinada cual es realmente la organización estructural y diferenciación cartilaginosa del segundo arco. Por ello, es difícil interpretar una variación si no se sabe la diferenciación cartilaginosa del segundo arco, su morfología, la anatomía de esta estructura.

TEORÍA ACTUAL. INTERPRETACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CARTILAGINOSA

Rodríguez-Vázquez, 2005 y Rodríguez-Vázquez y cols. 2006, analizaron el desarrollo del segundo arco en especímenes humanos y su diferenciación cartilaginosa. Observaron que precozmente pueden sistematizarse tres anlagen, cuya evolución es diferente: Anlage estapeoidal e interhyal y esbozo del cartílago de Reichert (Fig. 4).

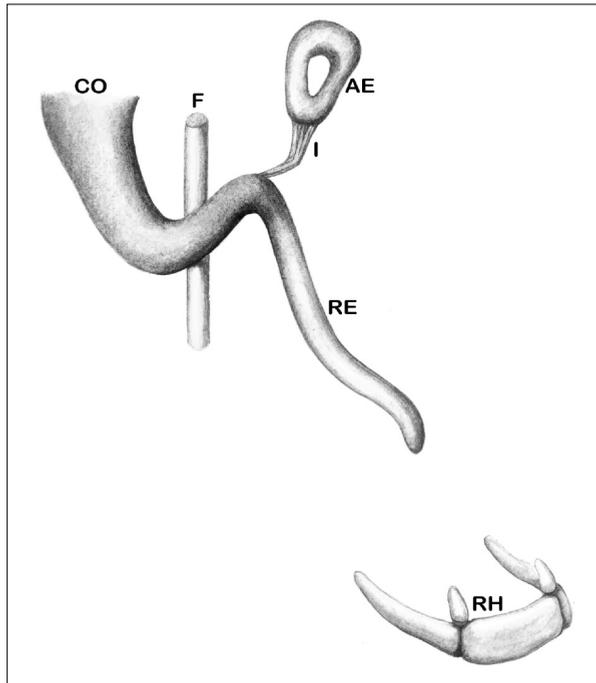


FIGURA 4. Teoría actual. Esquema que representa los esbozos cartilagosos independientes del segundo arco y la evolución de los mismos.

Anlage estapedial e interhyal. El esbozo estapedial estaba situado en el extremo craneal del segundo arco. Se caracterizaba por tener una forma ovoidea, en el que se podía determinar dos áreas, una craneal situada medial al trayecto del nervio facial y vena cardinal anterior y lateral a la vesícula ótica, que formará la base o platina del estribo y otra caudal situada entre la primera bolsa faríngea, nervio facial y carótida interna primitiva que constituirá las ramas y cabeza. Este mesénquima estapedial era continuo lateralmente con otra condensación, interhyal, localizada ventralmente al nervio facial (Fig. 4). El interhyal a su vez se continuaba con la formación mesenquimal correspondiente al futuro cartílago de Reichert.

En estadios más avanzados la porción caudal del anlage estapedial era atravesado por la arteria estapedial y dos áreas condensadas podían ser identificadas, correspondientes a los esbozos de las ramas. Posteriormente esta arteria se obliteraba hecho coincidente con el establecimiento del molde precartilaginoso del estribo. Mientras proseguía la diferenciación cartilaginosa del estribo, el interhyal no experimentaba ninguna transformación a cartílago, sino que una parte de él, concretamente su segmento interno solo dará lugar al tendón del músculo del estribo y no a todo el músculo como hasta ahora era admitido (Hanson, y cols., 1962; Louryan, 1993).

Cartilago de Reichert. Caudalmente al cartílago estapedial se organizaba en el segundo arco, el cartílago de Reichert (Fig. 4). Durante el estadio 17 de O'Rahilly, fue observada claramente y a lo largo del segundo arco la condensación mesenquimal que dará lugar al cartílago de Reichert, presentaba una morfología redondeada y situada entre la luz de la faringe y el nervio facial. Durante el estadio 20 de O'Rahilly, dos hechos determinarían la disposición de esta estructura: el primero la unión del extremo craneal curvo del precartilago de Reichert, con la prolongación inferior de la parte lateral de la cápsula ótica; en segundo lugar la disposición caudoventromedial que adoptaba en el arco, estableciendo relaciones con los elementos de la región mandíbulofaríngea y caudalmente con los de la futura región suprahioidea lateral. En esta región más caudal, la estructura del segundo arco branquial consistía en una formación redondeada, sin ninguna tipificación de cartílago y semejante a una condensación mesenquimal. Durante el estadio 21 de O'Rahilly el Reichert se diferenciaba a cartílago, estando su segmento craneal unido claramente a la capsula ótica, por el contrario caudalmente, en el área próxi-

ma al hioides todavía no se había producido la diferenciación cartilaginosa. Por otro lado, en la zona media del arco se había iniciado la desaparición de la condensación mesenquimal previa.

Al final del periodo embrionario, el extremo rostral próximo al hioides, también se diferenció a cartílago. De este modo, solamente la diferenciación cartilaginosa se había producido en las regiones craneal y caudal del segundo arco (Fig. 4). No existiendo continuidad entre ambos segmentos cartilagosos. El cartílago, adoptaba la siguiente disposición (Rodríguez-Vázquez y cols., 2006): segmento craneal o estíleo, largo y ancho, este segmento constaba de dos extremos, el superior unido a la capsula ótica el inferior angulado, con el extremo de la angulación dirigido hacia la orofaringe. Segmento caudal o hioideo, corto y que finalizaba caudalmente entre el cuerpo y el asta mayor del hioides cartilaginosa (Figs. 4 y 5).

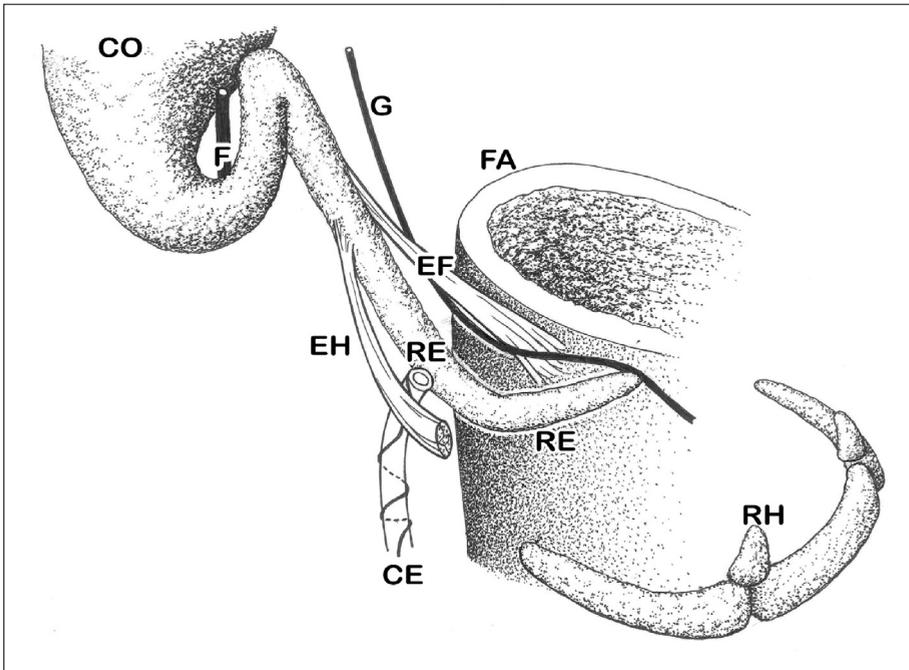


FIGURA 5. Disposición esquemática de la morfología y relaciones más importantes del segmento estíleo del cartílago de Reichert.

Por tanto, el cartílago de Reichert no constituye un elemento continuo durante el periodo fetal como indican los textos de embriolo-

gía humana (Hamilton-Mossman, 1975; Corliss, 1979; Sperber, 1989; Sadler, 1996; O'Rahilly y Müller, 1996; Abramovich, 1997; Moore y Persaud, 1999; Avery, 2002; Larsen, 2003). Tampoco en la región media del arco el cartílago de Reichert degenera a tejido fibroso (Hamilton y Mossman, 1975; Sperber, 1989; Sadler, 1996; Moore y Persaud, 1999), sino que tal y como hemos señalado normalmente no llega a constituirse cartílago de Reichert. A diferencia del cartílago de Meckel (Rodríguez-Vázquez y cols. 1992, 1997), el cartílago de Reichert no es una estructura continua que recorre todo el arco.

Por ello, entendemos que toda disposición que se aparte de este modelo morfológico que establecemos como normal, podrá producir o determinar una variación anatómica, de ahí la importancia en clarificar cual es la morfología cartilaginosa del Reichert. De los especímenes humanos estudiados, solo uno de ellos y de forma unilateral, presentaba un cartílago de Reichert que se había diferenciado en todo el segundo arco branquial, de lo que se deduce que la continuidad cartilaginosa no es un hecho constante sino una excepcionalidad. Esta disposición debiera ser interpretada como una variación.

Las relaciones más interesantes para nosotros son las que tiene el segmento posterocraneal con los elementos del espacio retroestíleo, ya que cualquier variación del cartílago de Reichert, en cuanto a su longitud y forma podría tener una incidencia sobre alguna de las estructuras debido a su proximidad. El espacio retroestíleo contiene un voluminoso haz vasculonervioso formado por las arterias carótidas interna y externa, vena yugular interna, los cuatro últimos nervios craneales y el ganglio cervical superior del simpático. Fue observado como del ganglio cervical superior del simpático salía un grueso tronco nervioso para la arteria carótida interna y externa, son los llamados nervios carotídeos externo e interno. Estos voluminosos nervios forman gruesas ramas alrededor de los vasos, pudiéndolos seguir en el recorrido de la arteria carótida externa. Además presenta relaciones intrínsecas, estudiadas por Rodríguez-Vázquez y cols. 2006, 2007, con:

- El *nervio glossofaríngeo* tenía una interesante relación con el cartílago de Reichert (Fig. 5). Este nervio cruzaba la cara lateral de la arteria carótida interna y se dirigía caudomedialmente para alcanzar y situarse cerca de la pared faríngea en la región paratonsilar, disponiéndose medialmente al extremo inferior del cartílago, tanto más cerca cuanto más angulado estaba. Previamente había cruzado caudalmente al músculo estilofaríngeo.

- La *faringe*. Cuando se mantiene la angulación del extremo distal. Dependiendo de la intensidad de la angulación, la punta del cartílago puede llegar a situarse muy cerca de la pared faríngea (Fig. 5).
- Tractos fibrosos que la unían al músculo estiloso a su vez originado en el cartílago de Reichert. Estos tractos fueron identificados tanto en la observación microscópica como en las microdisecciones. Desde el borde superior del músculo estiloso alcanzaban cranealmente la cara interna del ángulo de la mandíbula cerca de su borde inferior.
- La *arteria carótida externa* presentaba un corto trayecto en la parte más inferior del espacio retroestíleo (Figs. 5 y 6). En efecto, un poco por encima del nivel del ángulo de la mandíbula,

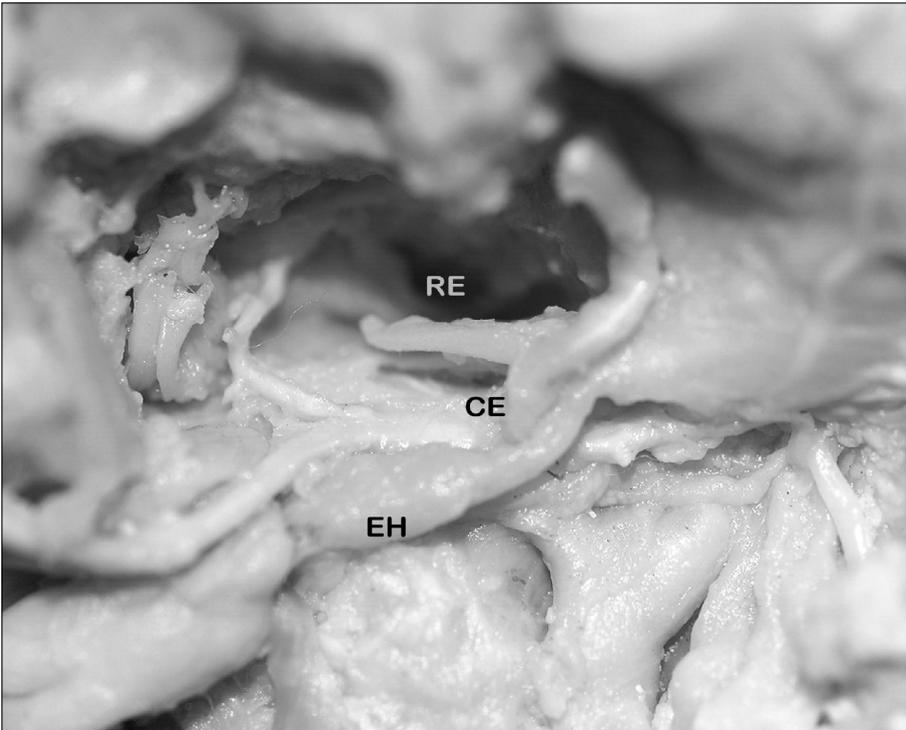


FIGURA 6. Microdissección de un feto humano de 240 mm. de longitud V-C. Se observa el segmento posterocraneal del cartílago de Reichert, ligeramente angulado en su extremo inferior, formará la apófisis estiloides del hueso temporal. La arteria carótida externa pasa por el ojal formado por este segmento cartilaginoso y el músculo estilohioideo.

la arteria rodeada por nervios carotídeos externos penetraba por el ojal delimitado entre el cartílago de Reichert y el músculo estilohioideo para así alcanzar el espacio preestíleo.

La comprensión de la morfología y relaciones del cartílago de Reichert nos permitió dar una explicación coherente a ciertas patologías cervicales, como el síndrome de Eagle, 1937 (Rodríguez-Vázquez, 2004; Rodríguez-Vázquez y cols. 2006), o las neuralgias idiopáticas del nervio glossofaríngeo. De acuerdo con nuestros estudios (Rodríguez Vázquez, 2006), las neuralgias del glossofaríngeo en sus formas idiopáticas, podrían explicarse basándonos en la especial relación que tiene el segmento posterocraneal del cartílago de Reichert con el nervio glossofaríngeo (Fig. 5), si en él se mantiene la angulación o algún tipo de variación que persista después del nacimiento. Hemos de pensar que las metodologías exploratorias deberían ir enfocadas a la valoración de esta estructura anatómica.

Abreviaturas usadas en las figuras

AE	Anlage estapedial
AS	Apófisis estiloides
CE	Arteria carótida externa
CH	Cuerpo del hioides
CM	Cuernos menores del hioides
CO	Cápsula ótica
E	Estribo
EF	Músculo estilofaríngeo
EH	Músculo estilohioideo
F	Nervio facial
FA	Faringe
G	Nervio glossofaríngeo
H	Segundo arco o hioideo
I	Interhial
LE	Ligamento estilohioideo
M	Primer arco o mandibular
O	Vesícula ótica
RE	Cartílago de Reichert. Segmento estíleo
RH	Cartílago de Reichert. Segmento hioideo

BIBLIOGRAFÍA

- ABRAMOVICH, A. (1997): *Embriología de la región maxilofacial*. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- AVERY, J.K. (2002): *Oral development and histology*. 3rd ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- BRUNI, A.C. (1908): «Intorno ai derivati échele trici estracranacci del secondo arco branchiale nell'uomo». *Extrait des Memoire Della Real Accad. Delle Scienze di Torino*. 59 :279-342.
- CARLSON, B.M. (2005): *Embriología humana y biología del desarrollo*. Elsevier España S.A., Madrid.
- CORLISS, C.E. (1979): *Embriología humana de Patten. Fundamentos del desarrollo clínico*. El Ateneo. Buenos Aires.
- CORSY, F. (1933): *Evolution de l'appareil hyo-branchial*. Ciarfa, P. Marseille.
- EAGLE, W.W. (1937): «Elongated styloid process». *Arch. Otolaryngol.* 25, 584-587.
- HAMILTON, W.I.; MOSSMAN, H.W. (1975): *Embriología humana*. 4th ed. Intermédica, Buenos Aires.
- HANSON, J.R.; ANSON B.J.; STRICKLAND, E.M. (1962): «Branchial sources of the auditory ossicles in man. Part II: Observations of embryonic stages from 7 mm. to 28 mm. (CR lenght)». *Arch. Otolaryng.* 76: 200-215.
- HÖRSTADIUS, S.; SELLMAN, S. (1946): «Experimentelle untersuchungen über die Determination des Knorpeligen Kopfskelettes bei Urodelen». *Nova Acta R. Soc. Scient. Upsal.* 13: 1-170.
- KATUSIC, S.; WILLIAMS, D.B.; BEARD, C.M.; BERGSTRALH, E.J.; KURLAND, L.T. (1991): «Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences». *Neuroepidemiology.* 10: 276-281.
- KRUMLAUF, R.; HOLLAND, P. W. H.; McVEY, J. H.; HOGAN, B.L.M. (1987): «Developmental and spatial patterns of expression of the mouse homeobox gene, *Hox-2.1*». *Development.* 99: 603-617.
- LARSEN, J.W. (2003): *Embriología humana*. Elsevier España S.A. Madrid.
- LOURYAN, S. (1993): «Le développement des osselets de l'ouïe chez l'embryon humain: corrélations avec les données recueillies chez la souris». *Bull. Ass. Anat.* 77: 29-32.
- LUMSDEN, A.; SPRAWSON, N.; GRAHAM, A. (1991): «Segmental origin and migration of neural crest cells in the hindbrain region of the chick embryo». *Development.* 113: 1281-1291.
- MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. (1999): *Embriología clínica*. 6^a ed. McGraw-Hill Interamericana. México, D.F.
- OLIVIER, E. (1923): *L'appareil Hyoïdien. Son ossification complète chez l'homme (anatomie descriptive et comparée-embryologie) signification*. Libraire Louis Arnette. Paris.
- O'RAHILLY, R.; MÜLLER, F. (1996): *Human embryology and teratology*. 2nd ed. Wiley-Liss, New York.
- REICHERT, C.B. (1837): «Ueber die Visceralbogen der Wirbelthiere im Allgemeinen und deren Metamorphosen bei den Vögeln und Säugethieren». *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.* 120-220.

- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F.; MÉRIDA-VELASCO, J.R.; JIMÉNEZ-COLLADO, J. (1992): «Development of the human sphenomandibular ligament». *Anat. Rec.* 233:453-460.
- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F.; MÉRIDA-VELASCO, J.R.; MÉRIDA-VELASCO, J.A.; SÁNCHEZ-MONTESINOS, I.; ESPÍN-FERRA, J.; JIMÉNEZ-COLLADO, J. (1997): «Development of Meckel's cartilage in the symphyseal region in man». *Anat. Rec.* 249: 249-254.
- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F. (2004): «Nuevas aportaciones al desarrollo del cartílago del segundo arco branquial y su incidencia en la clínica». *An. R. Acad. Nac. Med. (Madr.)* 121: 441-447.
- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F. (2005): «Development of the stapes and associated structures in human embryos». *J. Anat.* 207: 165-173.
- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F.; MÉRIDA-VELASCO, J.R.; VERDUGO-LÓPEZ, S.; SÁNCHEZ-MONTESINOS, I.; MÉRIDA-VELASCO, J.A. (2006): «Morphogenesis of second pharyngeal arch cartilage (Reichert's cartilage) in human embryos». *J. Anat.* 208: 179-189.
- RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J.F.; MÉRIDA VELASCO, J.R.; VERDUGO LÓPEZ, S.; DE LA CUADRA BLANCO, C.; HERRERO GONZÁLEZ, H.; SANZ CASADO, J.V. (2007): «Anatomical study of Reichert's cartilage in human fetus». *J. Anat.* 210: 612.
- SADLER, T.W. (1996): *Langman Embriología médica*. 7ª ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- SOH, K.B.K. (1999): «The glossopharyngeal nerve, glossopharyngeal neuralgia and the Eagle's syndrome. Current concepts and management». *Singapore Med. J.* 40 : 659-665.
- SPERBER, G.H. (1989): *Craniofacial embryology*. 4th ed. Wright. Cambridge.

INTERVENCIONES

Prof. Lucas Tomás

Al Prof. Rodríguez Vázquez le doy las gracias por traernos un tema más sobre un área tan compleja como es la región superior del cuello, que él estudia con tanto detenimiento y de la que hemos hablado tanto con el Prof. Mérida y con el Prof. Jiménez Collado. El problema que se nos plantea es la relación con el nervio glosó-faríngeo y su neuralgia. La neurología del glosó-faríngeo se manifiesta de una forma muy concreta y es muy diferente de la del trigémino. Y, sin embargo, la estilalgia duele en otro sitio. Lo que sí está aclarado es la genética y el desarrollo embrionario, pero la clínica dice otra cosa. La neuralgia del glosófaríngeo se localiza más atrás, la del trigémino es más anterior y superficial, y la estilomegalia, estilalgia, duele en la zona de la sien o periauricular. Estos enfermos tienen a su vez un componente psicossomático muy importante.

¿Cómo es posible que haya apófisis esteroides que llegan hasta el hioides, de tal manera que en el ligamento-cartílago hay calcificación (yo pensaba que era óseo) y pacientes que a lo largo de la exploración (y son muchos años haciendo ortopantomografías) que tienen este tipo de calcificación o de condricificación y nunca han tenido la menor sintomatología y la neuralgia no aparece.

Le agradezco que haya traído este tema y cuando se publique quiero ser el primero que lo lea para poder ponerme al día. Muchas gracias.

Prof. Jiménez Collado

Quiero felicitar al Prof. Rodríguez Vázquez por haber traído esta comunicación y me quiero felicitar a mí mismo por estar presente y haber aprendido de ella. Una de las estructuras que aún en el año 2007 ha sido muy poco estudiada, es el denominado al principio pliegue cefalocervical, luego rugosidad del cuello, arcos viscerales, arcos branquiales, surcos viscerocervicales..., es decir, una denominación que dependía fundamental y esencialmente por su forma y no por su significación y aún menos estructura.

Como acontece en muchas ocasiones, es más fácil y en ocasiones erróneo trasladar criterios tomados de otros y reproducirlos en textos actualizados; así, es criterio general, véase la reciente *Anatomía* de O'Railly, ver la descripción del ligamento estilo-branquial y, sobre todo, su origen y procedencia, criterio éste entre otros avalado por el Prof. Dhen, de quien textualmente leo: «La estructura condrocartilaginosa del segundo arco branquial ha sido perfectamente evidenciada y estructurada por vez primera por el Prof. Rodríguez Vázquez».

Felicito al Prof. Rodríguez Vázquez y también a la Academia porque a través del sistema *on line* que en su momento se estableció, todos aquellos que han seguido esta conferencia han podido aprender algo nuevo aún en vías de publicación.

XXII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 13 DE NOVIEMBRE DE 2007

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

**SÍNDROMES DE POLIPOSIS DIGESTIVAS
HEREDITARIAS HAMARTOMATOSAS**
*HEREDITARY DIGESTIVE HAMARTOMATOUS
POLYPOSIS SYNDROMES*

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

Académico de Número

HOSPITALES Y CIRUJANOS: MADRID 1940
HOSPITALS AND SURGEONS: MADRID 1940

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO VÁZQUEZ DE QUEVEDO

Académico Correspondiente

**SÍNDROMES DE POLIPOSIS DIGESTIVAS
HEREDITARIAS HAMARTOMATOSAS**
*HEREDITARY DIGESTIVE HAMARTOMATOUS
POLYPOSIS SYNDROMES*

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

Académico de Número

Resumen

Se describen diversos síndromes hereditarios caracterizados por la presencia de pólipos múltiples hamartomatosos digestivos, debidos a mutaciones genéticas en la línea germinal. Todos ellos se asocian a un riesgo aumentado de padecer cáncer colorrectal y otras neoplasias, probablemente por el carácter supresor de los genes mutados. Se describen los síndromes de Peutz-Jeghers, de la poliposis juvenil, el síndrome hamartomatoso tumoral del gen PTEN y se concluye con otros síndromes poco frecuentes.

Abstract

Several hereditary syndromes with multiple digestive hamartomatous polyps are described; they are produced by germline mutations. All of them are associated to an increased risk of colorectal cancer and other neoplasms, by the suppressor class of the mutated gens probably. The Peutz-Jeghers syndrome, the Juvenil polyposis syndrome, the PTEN hamartomatous tumor syndrome, and other less frequent hamartomatous syndroms are described.

La presencia de numerosos pólipos en el tubo digestivo recibe el nombre de poliposis gastrointestinal. De un modo un tanto arbitrario, desde el punto de vista clínico-endoscópico se considera como poliposis gastrointestinal a la presencia de más de diez pólipos, en

tanto que cifras menores a este número reciben la denominación de pólipos múltiples (1).

La mayoría de los síndromes de poliposis intestinal tienen carácter hereditario y comportan un aumento del riesgo de padecer cáncer colorrectal (CCR) y otras neoplasias. Teniendo en cuenta la naturaleza histológica de los pólipos (2), las poliposis hereditarias se clasifican en dos grandes grupos:

1. Síndromes de poliposis adenomatosas, que comprenden la Poliposis Adenomatosa Familiar clásica con sus variedades de Síndrome de GARDNER, síndrome de Turcot y Síndrome de Poliposis Anenomatosa Familiar atenuada.

2. Síndromes de poliposis hamartomatosas, de los que nos ocuparemos en esta ocasión. Son un grupo heterogéneo de enfermedades, que se heredan de forma autosómica dominante y se deben a mutaciones genéticas en la línea germinal. Son entidades raras que se asocian a un riesgo aumentado de padecer cáncer colorrectal (CCR) y otras neoplasias, probablemente por el carácter supresor de los genes mutados.

Los pólipos hamartomatosos están compuestos por elementos celulares normales del tracto digestivo, pero se agrupan con una disposición arquitectural muy distorsionada.

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Este síndrome (**SPJ**) fue descrito por PEUTZ en 1921 y por JEGHERS en 1949 y se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos (que hoy llevan el nombre de ambos autores) en el tracto digestivo junto con una pigmentación mucocutánea (3). Su prevalencia no es bien conocida y se ha estimado en 1/50.000 habitantes (4). Su incidencia se calcula en 1/8.300 a 1/29.000 nacidos vivos (5). Es una enfermedad que se hereda con carácter autosómico dominante, con una penetrancia variable (6). Los pacientes que la padecen muestran, en una alta proporción, una mutación germinal del gen *STK11(LKB1)* (7), situado en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.3), que codifica una serina-treonincinasa de 433 aminoácidos (8), la cual está implicada en la inhibición de AMPK (proteincinasa activada por AMP) que actúa indirectamente a través del complejo TSC1-TSC2 (*tuberous sclerosis 1 y 2*) inhibiendo la vía de señalización mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Esta vía queda disregulada en los pacientes con

SPJ, ya que producen una proteína truncada que pierde su acción. Este gen participa en la fase G1 del ciclo celular, en la vía de la apoptosis dependiente de p53, en la regulación del factor de crecimiento del endotelio vascular y en otras funciones. Su mutación da lugar a una proteína truncada carente de actividad cinasa (9). Se cree que esta mutación germinal, que sólo está presente en el 50-70% de los casos familiares y en menor proporción en los casos esporádicos, probablemente en combinación con un defecto genético adquirido en el segundo alelo de las células somáticas, es responsable de las manifestaciones clínicas. Sin embargo, no todas las familias presentan mutaciones en este *locus*, lo que hace pensar en una heterogeneidad genética (10). De hecho, algunos autores han encontrado mutaciones en el gen STK13, que se localiza también en el brazo corto del cromosoma 19 (19p) (9).

Anatomía patológica

Los pólipos del SPJ se localizan preferentemente en el intestino delgado (65% a 95% de los casos), sobre todo en el yeyuno e íleon (5) aunque también pueden hacerlo en el estómago (49% de los enfermos), en el colon (53% de los pacientes), en el recto (32% de los afectados) y, muy rara vez, en el esófago. Se presentan en número variable, si bien en el 90% de los casos son múltiples (pero menos de 20), y son de tamaño también diverso, de milímetros a varios centímetros. Macroscópicamente, los de mayor tamaño, suelen presentar un pedículo corto y ancho y en su superficie muestran una lobulación grosera, en tanto que los pequeños son sésiles. En su desarrollo alternan fases de crecimiento rápido con fases quiescentes; a veces éstas son muy prolongadas, permaneciendo el número y tamaño inmodificados durante años. Desde el punto de vista microscópico es característica la ramificación de la *muscularis mucosae*; cada una de estas ramas, formada por un tejido muscular normal que se adelgaza al proyectarse hacia la superficie, está tapizada por un epitelio también normal que descansa sobre una lámina propia sin alteraciones.

También se han descrito pólipos en el tracto respiratorio superior e inferior y en la vejiga (11).

Se cree que el riesgo de CCR, el más frecuente, de cáncer de estómago o de cáncer de intestino delgado, viene dado por la coexistencia de adenomas con los pólipos hamartomatosos o por la apari-

ción de cambios adenomatosos en el seno de los pólipos hamartomatosos (4, 12), que se han encontrado en el 3-6% de los hamartomas de especímenes de resecciones en esta entidad (13).

Manifestaciones clínicas

La pigmentación mucocutánea, que no está presente en el nacimiento, aparece en la infancia, la mayoría de las veces a partir de los dos años de edad (aunque hay casos congénitos) y en raras ocasiones en la edad adulta; se debe a depósitos de melanina en las células de la capa basal. La pigmentación mucocutánea alcanza su máxima expresión en la pubertad. La localización más frecuente es alrededor de la boca, en la piel de los labios, sobre todo inferior, y en su borde rojo (96 % de los casos), en torno a los orificios nasales y a los ojos, en la mucosa bucal (85% de los pacientes), en las palmas y dedos de las manos, en las plantas y dedos de los pies y, a veces, en las regiones perianal, periumbilical y genital. Estas lesiones maculares son lisas, de color marrón a negro y tienden a palidecer con el paso de los años, excepto las de la boca.

La localización más común de los pólipos, que suelen crecer lentamente, es el intestino delgado. Pueden ser responsables de dolor abdominal intermitente, de tipo cólico, que se presenta después de las comidas, de hemorragia digestiva, aguda o crónica, sobre todo rectal (85% de los casos) y menos veces gástrica (10% de los enfermos), y de obstrucción del intestino delgado, bien sea por obturación de su luz o por invaginación intestinal. Estos acontecimientos pueden requerir resecciones intestinales sucesivas. La extrusión rectal de pólipos es más frecuente en niños, aunque también puede observarse en adultos. Los síntomas suelen empezar en la primera década de la vida en un tercio de los casos y en la segunda década en los dos tercios restantes de los pacientes. Las crisis de invaginación, que puede resolverse espontáneamente, son más frecuentes en la segunda y tercera décadas.

El riesgo de cáncer en pacientes con SPJ, que está aumentado unas 15 veces con respecto a la población general, se calcula para el colon entre un 10% y un 20% de los pacientes que padecen la enfermedad (14, 15). Los tumores aparecen tanto en el aparato digestivo como en otras localizaciones, con una edad media de diagnóstico en torno a los 40-50 años, cuando la edad promedio de diagnóstico del síndrome es entre los

23 y los 26 años. Entre los tumores digestivos, el CCR es el más frecuente de todos (16), seguido del cáncer de páncreas (sobre todo en pacientes jóvenes), de estómago, de intestino delgado y de pólipos o neoplasias malignas de la vesícula y vías biliares y esófago, por este orden. Las localizaciones tumorales extradigestivas en el SPJ suelen presentarse en pacientes jóvenes. Así, en las mujeres aparece en la premenopausia cáncer de mama, que a veces es bilateral (17), siendo el riesgo de padecerlo similar al de otras formas de cáncer de mama hereditario debido a mutaciones germinales de los genes BRCA1 (17q21.1) y BRCA2 (13q12-13) (16). Suelen ser carcinomas ductales infiltrantes, y en algunos casos carcinomas papilares. También en mujeres aparecen cáncer de pulmón y tumores de matriz y de ovarios, donde se observan quistes y tumores de los cordones sexuales, que son muy típicos del SPJ. El tumor de los cordones sexuales del SPJ es bilateral, microscópico, multifocal, con calcificaciones y comportamiento benigno, mientras que el que aparece en la población general es unilateral, de gran tamaño, no calcificado y ocasiona metástasis. Este tumor puede dar lugar a una pubertad precoz en las niñas y alteraciones de la regla, hemorragia uterina postmenopáusicas y, ocasionalmente hiperplasia del endometrio. El cáncer de matriz del SPJ es agresivo, de diseminación temprana y tiene mal pronóstico. En el varón pueden aparecer tumores del testículo, sobre todo el tumor de células de Sertoli, que habitualmente en el SPJ es multifocal y bilateral, y al ser funcionante produce feminización (18).

Pólipos hamartomatosos similares a los de PEUTZ-JEGHERS pueden aparecer en la esclerosis tuberosa, que cursa con la tríada adenomas sebáceos, retraso mental y epilepsia.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico del SPJ debe estar presente alguno de los siguientes criterios (19):

- a) Tres o más pólipos confirmados histológicamente como pólipos de PEUTZ-JEGHERS.
- b) Cualquier número de pólipos de PEUTZ-JEGHERS con historia familiar.
- c) Pigmentación mucocutánea prominente y característica con historia familiar.
- d) Cualquier número de pólipos de PEUTZ-JEGHERS y pigmentación mucocutánea característica.

Cribado, control y seguimiento de pacientes

Ante el riesgo de complicaciones y de degeneración maligna de los pólipos, se recomienda un programa de cribado en familiares de primer grado de paciente con síndrome conocido, así como un protocolo de seguimiento para los individuos afectados.

En familiares de primer grado resulta imprescindible realizar un tránsito digestivo o una endoscopia alta y una exploración con cápsula endoscópica (20) para conocer la situación del intestino delgado. Actualmente, la enteroscopia de doble balón permite visualizar todo el intestino delgado y biopsiar y tratar algunas de las lesiones encontradas.

El control y vigilancia de los pacientes con diagnóstico de SPJ no están bien establecidos, dada la escasa frecuencia de la entidad. Los programas propuestos son complejos y focalizan la atención en el mayor riesgo de aparición de tumores digestivos, ginecológicos, de mama y de testículo. Incluye una colonoscopia completa, o en su defecto un enema opaco, desde los 18 años de edad (21) o al comenzar los síntomas, con un intervalo de dos o tres años (22), aunque no existen pruebas evidentes de los beneficios de esta política. Deben biopsiarse los pólipos por si albergan focos de adenoma y extirparse los que tienen un diámetro superior a un centímetro.

Para el control y vigilancia de patologías asociadas al SPJ parece razonable practicar una gastroscopia cada tres años a partir de los 25 años de edad (21), o antes si aparecen síntomas, aunque algunos autores recomiendan iniciar las endoscopias a partir de los 10 años de edad, con una periodicidad de dos años (23), o incluso cada año. Igual que con las lesiones cólicas, debe realizarse biopsia de todos los pólipos para buscar cambios adenomatosos y deben extirparse los que tienen más de 1 cm de diámetro.

La vigilancia del intestino delgado puede conseguirse con la cápsula endoscópica (20), mediante tránsito digestivo cada dos años a partir de los 10 años de edad (23) o practicando una enteroscopia de doble balón cada dos o tres años (22).

Para el control del páncreas, a partir de los 20 años, la ecografía abdominal o la ecoendoscopia cada uno o dos años pueden ser útiles, así como la TAC y la determinación de del marcador CA19.9.

La autoexploración mamaria mensual desde los 18 años, la exploración por el médico a partir de los 25 años de edad cada seis meses, y las mamografías de cribado (o RNM) cada año a partir de la

misma edad son medidas útiles para el diagnóstico de los tumores de la mama. Para el cáncer de matriz y los tumores de ovario, la historia, la exploración física y el examen ginecológico anual, la citología y la ecografía pelviana (transvaginal) a partir de los 20 años de edad son las recomendaciones de cribado para esta patología. En el varón debe realizarse la exploración del testículo a los 10 años y ecografía cuando aparezcan rasgos feminizantes o cada dos años de forma sistemática.

El tratamiento debe plantearse en función de las complicaciones o de las patologías malignas asociadas.

La rapamicina y el fármaco CCI-779 inhiben directamente a mTOR y podrían ser agentes potencialmente útiles en el tratamiento médico del SPJ. Algunos ensayos preliminares con inhibidores de la ciclooxigenasa-2 han dado resultados prometedores en el tratamiento de este síndrome (22).

SÍNDROME DE POLIPOSIS JUVENIL

Los pólipos juveniles aparecen principalmente en las dos primeras décadas de la vida, se localizan fundamentalmente en el recto y la mayoría de las veces son solitarios; son relativamente frecuentes, de modo que un 2% de los niños menores de 10 años los presentan. Son de forma esférica, frecuentemente pediculados, de superficie lisa y suave, pueden alcanzar varios centímetros de diámetro. Microscópicamente, están tapizados por un epitelio normal, con glándulas dilatadas repletas de moco y muestran un infiltrado inflamatorio sin que exista proliferación de músculo liso. Los pólipos aislados no se acompañan de un aumento de riesgo de CCR.

En el síndrome de poliposis juvenil (**SPJu**) los pólipos se localizan de forma predilecta en el colon, y en menos del 20% de los casos en el estómago e intestino delgado (22). Según la distribución de los pólipos se describen tres variedades de SPJu: limitados al colon (poliposis juvenil familiar del colon), al estómago (poliposis juvenil familiar del estómago) o por todo el tubo gastrointestinal (poliposis juvenil familiar generalizada). En esta entidad, los pólipos son muy numerosos y suelen contarse por decenas o centenares, aunque no son tan abundantes como en la PAF. Es un síndrome poco frecuente: su prevalencia ha sido estimada en 1/50.000 habitantes y su incidencia en 1/100.000 nacidos vivos.

El SPJu es una enfermedad hereditaria, de carácter autosómico dominante, con una penetrancia de alrededor del 90%. Sin embargo, hay una heterogeneidad genética (24, 25) pues se han descrito mutaciones germinales en los genes SMDA4, BMPR1A y ENG, genes que codifican proteínas involucradas en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que es un importante modulador de la proliferación, diferenciación y adhesión celulares. El gen SMAD4, también llamado DPC4 y MADH4, se localiza en el brazo largo del cromosoma 18 (18q21.1) (26) y su mutación se encuentra en el 20% de los pacientes con SPJ; esta mutación se correlaciona con el fenotipo de poliposis juvenil gástrica. La misma frecuencia de mutaciones presenta el gen BMPR1A, que codifica una serina-treoninquinasa, y se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q22.3) (27). La prevalencia de mutaciones del gen ENG (9q33-q34.1) es desconocida, pero parecen predisponer al padecimiento del SPJu en la infancia más temprana. En algunos casos de SPJu generalizada, diagnosticado antes de los dos años de edad, se han descrito deleciones germinales que afectan simultáneamente a los genes PTEN y BMPR1A, que presenta rasgos clínicos solapados con los de la enfermedad de Cowden y el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (véase más adelante); estos pacientes suelen presentar un curso clínico acelerado, con invaginación intestinal, hemorragia rectal y enteropatía pierdeproteínas, de muy mal pronóstico.

En algunos pacientes diagnosticados de SPJu se han descrito mutaciones en el gen PTEN, que codifica una fosfatasa, y se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.3) (28), si bien todo parece deberse a la confusión clínica del SPJu con la enfermedad de Cowden o de un Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, pues actualmente este gen está excluido como gen de susceptibilidad para el SPJu (29). No obstante, a veces, los polipos juveniles forma parte de una enfermedad de Cowden o de un síndrome de Bannayan.

Para el diagnóstico de SPJu debe cumplirse alguno de los siguientes criterios (30):

- a) Más de 5 pólipos juveniles en el colon o recto.
- b) Pólipos juveniles en todo el tracto gastrointestinal.
- c) Cualquier número de pólipos en un paciente con historia familiar de poliposis juvenil.

Desde el punto de vista clínico las manifestaciones más frecuentes son hemorragia digestiva, anemia, dolor abdominal, obstrucción o invaginación intestinal y extrusión rectal de los pólipos. El comienzo

de los síntomas suele ser más temprano que en PAF, hacia los 5 años en la forma no familiar y hacia los 10 años en la forma familiar (31), y con frecuencia el paciente sufre anomalías congénitas en otros lugares. La poliposis generalizada puede provocar enteropatía pierdeproteínas, anemia, hipopotasemia y retraso de crecimiento. No hay manifestaciones extradigestivas.

Estos enfermos tienen un riesgo elevado de padecer CCR, que aparece en el 30% a 40% de los pacientes con SPJu, a una edad media de 34 años, y cánceres del tracto gastrointestinal superior en el 10% a 15% de los enfermos (32, 33). Los pólipos juveniles no se consideran con capacidad degenerativa maligna y se interpreta que las neoplasias proceden de pólipos adenomatosos concomitantes o de pólipos mixtos (juveniles y adenomatosos) (34). Probablemente también está aumentado el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas y de intestino delgado.

Ante estos hechos, aunque no está bien establecido el programa de cribado en individuos asintomáticos con riesgo de padecer SPJu, ni el programa de seguimiento y control clínico de pacientes con SPJu conocido, las recomendaciones son las siguientes: realizar una colonoscopia cuando empiezan los síntomas, o en la adolescencia si no hay síntomas antes, que debe repetirse al menos cada tres años, y en algunas guías se recomienda cada uno o dos años (21), sobre todo cuando se ha encontrado y resecado algún pólipo. Estos controles se mantienen hasta los 35 años en individuos de riesgo y hasta los 70 años en sujetos portadores de mutación genética o ya diagnosticados de la enfermedad. Por las mismas razones está indicada la endoscopia alta cada uno a tres años, cuando la colonoscopia ha detectado la presencia de pólipos en el intestino grueso. Todavía no está bien definido el papel de la cápsula endoscópica en la identificación de pólipos del intestino delgado. La enteroscopia de doble balón es una modalidad de endoscopia utilizada desde hace poco tiempo que ofrece resultados muy prometedores.

En general, para evitar complicaciones, los pólipos juveniles se deben resear, bien sea en sesiones sucesivas de polipectomía endoscópica o planteando la colectomía cuando son muy numerosos o presentan displasia; si se realiza colectomía con anastomosis ileorrectal, el recto debe ser controlado periódicamente como en el caso de las PAF. Los pólipos adenomatosos o mixtos deben ser considerados como lesiones premalignas y, por tanto, deben ser extirpados.

El tratamiento del SPJu depende de las manifestaciones clínicas y de

los hallazgos durante el programa de seguimiento. Cuando el retraso de crecimiento es el signo predominante debe valorarse la cirugía exéretica. Algunos ensayos con inhibidores de la ciclooxigenasa-2 han dado resultados prometedores en el tratamiento de este síndrome (22).

SÍNDROME DE POLIPOSIS JUVENIL Y TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Recientemente se ha descrito un síndrome combinado en el que se asocian poliposis juvenil y telangiectasia hemorrágica hereditaria (**THH**), o síndrome de **RENDU-OSLER-WEBER**, en familias no relacionadas que sólo tenían mutaciones en el gen **MADH4 (SMAD4)** (35). La asociación de ambas entidades, **SPJu** y **THH**, es inesperada puesto que la **THH** se origina por mutación de los genes **ENG** o **ACVRL1 (ALK1)** (12q11-q14). Sin embargo, puesto que las mutaciones que producen el **SPJu**, como son **MADH4** y **BMPR1**, lo mismo que las de **ENG** y **ACVRL1** que originan la **THH**, codifican proteínas implicadas en la vía de señalización del **TGF- β** , se ha sugerido una vía final común para ambas entidades. Por esta razón, en el cribado de pacientes con **SPJu** con mutación del gen **MADH4** deben buscarse lesiones vasculares, sobre todo malformaciones arteriovenosas ocultas en órganos viscerales, que presentan un peligro potencial de rotura, lo cual puede tener graves consecuencias. Clínicamente el diagnóstico de **THH** se establece cuando se cumplen tres de los siguientes criterios: epistaxis, telangiectasias, lesiones viscerales e historia familiar (36).

SÍNDROME HAMARTOMATOSO-TUMORAL PTEN

El gen **PTEN** se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.3) y participa en la regulación de funciones celulares muy importantes, como son el crecimiento, la proliferación, la apoptosis, la migración celular y la angiogénesis (37) al actuar indirectamente sobre la vía **mTOR**. La desregulación de esta vía participa en la patogenia del **SPJ** (anteriormente descrito) y en la del síndrome que ahora comentamos. En efecto, el gen **PTEN** codifica una proteína del mismo nombre con acción de fosfatasa lipídica que excinde los grupos fosfatos de la tirosina, serina y treonina e inhibe la vía de la fosfatoinositida-3-cinasa (**PI3K**) y así impide la fosforilación de la **Akt**

(proteincinasa B), que al actuar sobre el complejo TSC1-TSC2 modula la vía mTOR, con lo que se comporta como un gen supresor de tumores. Los inhibidores de mTOR, como la rapamicina y el fármaco CCI-779, inhiben directamente a mTOR y podrían ser útiles en el tratamiento de estos síndromes.

Desde que en 1996 se descubrió la primera mutación germinal del gen PTEN en un paciente con enfermedad de Cowden (38) hasta ahora, se han identificado mutaciones de este mismo gen en otras enfermedades y síndromes, por lo que, desde el punto de vista de la biología molecular, se ha creado el concepto de Síndrome Hamartomatoso-Tumoral del gen PTEN (**SHTP**, o PHTS, de *PTEN Hamartoma Tumor Syndrome*). En él se engloban una serie de procesos, que a veces se solapan clínicamente en una misma familia y que tienen como denominador común la mutación del gen PTEN (39). Este hecho da lugar a un conjunto de enfermedades relacionadas que comprende la enfermedad de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcava, el síndrome de Proteo y el síndrome similar al de Proteo principalmente (40). Hay por tanto un verdadero espectro fenotípico de síndromes asociados a mutaciones del gen PTEN.

Las mutaciones somáticas del gen PTEN se encuentran en muchos tumores primarios esporádicos, pero son más especialmente frecuentes en el carcinoma de endometrio y en el glioblastoma multiforme (37).

ENFERMEDAD O SÍNDROME DE COWDEN

Es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante, descrita en 1963 por Lloyd y Denis (41), quienes la dieron el epónimo del apellido del paciente. En 1972, Weary dio al proceso la denominación de «Síndrome de los hamartomas múltiples» (42). Su prevalencia es de 1/200.000 habitantes (38), aunque puede estar subestimada, y afecta algo más a mujeres que a varones.

La enfermedad de Cowden (**EC**) está determinada por una mutación germinal en el gen PTEN, situado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.3) (43), que aparece en el 80% de los pacientes, si bien su verdadera incidencia no es bien conocida por la dificultad de hacer un diagnóstico clínico. Dos tercios de las mutaciones se encuentran en los exones 5, 7 y 8, y de éstas casi el 40% se localiza en el exón 5. En el síndrome de Cowden, pueden aparecer lesiones muy variadas, como son:

– Lesiones mucocutáneas, que son las más frecuentes y expresivas de la EC. Se encuentran en el 90% al 100% de los enfermos. Pueden presentarse en forma de:

- Triquilemomas faciales múltiples, derivados del epitelio folicular, que se localizan alrededor de la boca, la nariz, los ojos y las orejas. Se presentan como pequeñas pápulas, de superficie verrucosa, del color de la piel circundante o con una tonalidad amarillenta o marrón (44).
- Fibromas cutáneos múltiples en forma de nódulos o pápulas de mayor tamaño que los triquilemomas, blanquecinos, firmes al tacto, localizados en la cara y en el cuero cabelludo.
- Queratosis acra, con aspecto de verrugas, localizadas en el dorso de las manos, antebrazos y piernas. Las lesiones muestran hiperqueratosis con acantosis.
- Queratodermia punteada pamoplantar, en forma de pápulas traslúcidas que, a veces, presentan una depresión central.
- Papilomatosis de la mucosa oral. Se localiza en cualquier zona de la mucosa, incluidos el paladar y la lengua, la orofaringe y los labios. Son proyecciones fibrovasculares tapizadas por epitelio que, macroscópicamente, se presentan como pápulas milimétricas, de superficie lisa y color de la mucosa, a la que dan un aspecto de empedrado.
- Otras lesiones cutánea menos frecuentes son los lipomas, angiomas, manchas de café con leche o poiquilodermia.

– Lesiones tiroideas. Son las más frecuentes después de las mucocutáneas, pues afectan a dos tercios de los pacientes. Aparecen en ambos sexos y pueden presentarse como quistes del conducto tirogloso, bocio, adenomas y carcinomas. El cáncer de tiroides de la EC, que ocurre en el 3% a 10% de los enfermos, es casi siempre de tipo folicular y rara vez papilar.

- Lesiones de la mama. Pueden presentarse de diversas formas:
 - Patología benigna: Enfermedad fibroquística y fibroadenomas, que aparece en el 75% de las mujeres con EC y patología mamaria (45). También se han descrito papilomas intraductales e hipertrofia virginal de las mamas.
 - Patología maligna. El cáncer de mama aparece hacia los 40 años de edad y es bilateral entre un cuarto a un tercio de los casos, perteneciendo a los tipos histológicos ductal y lobulillar. El riesgo de las enfermas con EC de padecer un cáncer de mama afecta al 25-50% de las pacientes (frente a un 11% en la población

general). En el varón también puede aparecer cáncer de mama, aunque con menos frecuencia.

- Lesiones gastrointestinales. En el 30% de los enfermos se encuentran múltiples pólipos, sobre todo en el colon, su localización más frecuente, pero también en el intestino delgado, el estómago y, mas raras veces, en el esófago. Los pólipos son de formas variadas, aunque se han agrupado como hamartomatosos: unos muestran carácter adenomatoso, con una mucosa moderadamente fibrosa y desorganizada con marcado aplanamiento de la *muscularis mucosae*, otros son inflamatorios, juveniles, hiperpásicos, lipomatosos o ganglioneuromatosos (46) o con hiperplasia nodular linfoide. El riesgo de cáncer de colon en la EC no está bien caracterizado, pero no parece elevado; en los pocos casos descritos se detectó una mutación somática en los pólipos hamartomatosos, de acuerdo con la hipótesis de la carcinogénesis en dos pasos. También se ha descrito la acantosis glucogénica del esófago (46), en forma de placas grises que elevan la mucosa del esófago distal.

- Lesiones genitourinarias. Afectan con más frecuencia a las mujeres, en las que pueden encontrarse quistes de ovario y, con muy poca frecuencia, teratomas. En la matriz pueden aparecer fibromas uterinos, múltiples leiomiomas de comienzo temprano, carcinoma de cérvix y de endometrio (el riesgo de cáncer de endometrio es del 5% al 10% de los casos). En el varón se ha descrito el seminoma testicular. En el aparato urinario se han descrito pólipos en la uretra y carcinomas renales, de vejiga y de uretra.

- Lesiones neurológicas. La EC puede asociarse con enfermedades del sistema nervioso central, como la enfermedad de LHERMITTE-DUCLOS (47), que es un gangliocitoma displásico del cerebelo formado por células neuronales granulares, con tendencia a la recidiva después de operarlo (48). El coeficiente intelectual de enfermos con EC puede ser bajo.

- Es muy frecuente que el paciente con enfermedad de COWDEN presente macrocefalia (49), facies adenoide y piel untuosa. Igualmente, pueden encontrarse diversas malformaciones congénitas en órganos derivados de las tres hojas blastodérmicas (paladar ojival, desviaciones vertebrales, *pectus excavatum*, sindactilia, malformaciones genitourinarias, como útero bicorne y otras, hipertrofia de manos y pies, etc.).

- Lesiones oculares. En más de un 10% de los casos se observan estrías angiodes en el examen de fondo de ojo, que son muy frecuentes en muchas enfermedades sistémicas, y miopía (44, 50).

Diagnóstico

Dado que las lesiones mucocutáneas están presentes en el 100% de los casos, se establecieron en 1983 unos criterios diagnósticos, patognomónicos, mayores y menores, basados en este tipo de lesiones (50), que han sido modificados por el Consorcio Internacional de la EC (51) (Tabla I). Según los criterios expuestos el diagnóstico de EC puede establecerse en los siguientes casos:

1. Presencia de cualquier criterio patognomónico.
2. En el caso de presencia exclusiva de lesiones mucocutáneas, siempre que se cumplan las siguientes condiciones:
 - Seis o más pápulas faciales de las que tres o más deben ser triquilemomas, o
 - Pápulas faciales con papilomatosis de la mucosa oral, o
 - Papilomatosis de la mucosa oral con queratosis acra, o
 - Seis o más lesiones de queratosis palmoplantar.
3. Presencia de dos criterios mayores.
4. Presencia de un criterio mayor y tres o más menores.
5. Presencia de cuatro criterios menores.
6. En familiares de enfermos con EC la presencia de un criterio patognomónico, o de un criterio mayor (con o sin criterios menores), o de dos criterios menores, o historia de Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba es suficiente para hacer el diagnóstico.

TABLA I
Criterios patognomónicos, mayores y menores para el diagnóstico de la Enfermedad de Cowden (51)

Criterios patognomónicas	Criterios mayores	Criterios menores
Enfermedad de Lhermitte- Duclos del adulto (tumores de cerebelo) Lesiones mucocutáneas Triquilemomas faciales Queratosis acra Pápulas papilomatosas	Carcinoma de mama Carcinoma tiroideo (folicular) Macrocefalia (megalocéfalia) (\geq percentil 97) Carcinoma de endometrio	Otra patología tiroidea (adenoma, bocio multinodular) Retraso mental (C.I. \leq 75) Pólipos hamartomatosos intestinales Enfermedad fibroquística mamaria Lipomas Fibromas Tumores genitourinarios (cáncer de células renales) Malformaciones urogenitales Fibromas uterinos

Seguimiento y control de los enfermos

Todos los pacientes con mutación germinal del gen PTEN, independientemente del fenotipo que presenten, deben ser sometidos al programa de control establecido para la EC (44). En la actualidad, esta vigilancia de los enfermos se centra sobre el riesgo de desarrollar cánceres de mama, de tiroides y de endometrio (51), sin recomendaciones específicas para el tracto gastrointestinal.

En las mujeres se recomienda autoexamen mensual de la mama comenzando a los 18 años, y cada seis meses, a partir de los 25 años (o de 5 a 10 años antes de la edad a que apareciese el primer cáncer de mama en la familia) debe ser revisada por un médico. La mamografía y RNM anual debe empezarse a los 30-35 años (o de 5 a 10 años antes del primer cáncer de mama en la familia).

Para el cáncer de endometrio se recomienda en las mujeres premenopáusicas, biopsias por aspiración anuales empezando a los 35-40 años (o 5 años antes del diagnóstico más temprano de cáncer endometrial en la familia). En las mujeres postmenopáusicas basta con una ecografía endometrial cada año.

En hombres y mujeres, debe hacerse historia y exploración clínica anual, empezando a los 18 años (o 5 años antes del primer diagnóstico de cáncer en la familia), prestando atención preferente a la exploración de las mamas y del tiroides. Además, debe hacerse análisis anual de orina, con citología y ecografía renal si hay historia familiar de cáncer renal. La ecografía tiroidea basal a los 18 años, y considerar la conveniencia de repetirla anualmente, completan las recomendaciones para el seguimiento de estos pacientes.

SÍNDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA

Tiene una amplia sinonimia, debida a las descripciones realizadas por diferentes autores. Entre sus muchas denominaciones pueden citarse las siguientes: Síndrome de Riley-Smith, Síndrome de Bannayan-Zonana y Síndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith, Síndrome de macrocefalia, pseupapiledema y hemangiomas múltiples, Síndrome de macrocefalia con múltiples lipomas y hemangiomas, etc. En 1990, Cohen propuso la reunificación de las tres anteriores primeras denominaciones en una sóla: Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (52) (**SBRR**), que es la más utilizada en la actualidad.

Es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica dominante debida a mutaciones geminales en el gen PTEN (22), la mayoría de las veces en los exones 6 y 9. Estas se descubren en el 60% de los pacientes, y en el 40% restante de los casos puede deberse a una delección del gen PTEN (no detectable por la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR) o quizá por mutaciones en otros genes aún no descubiertas. En la actualidad, dado que este síndrome se solapa con la EC entre miembros de una misma familia y que está producido por la mutación del mismo gen que que origina la EC, ambas enfermedades se consideran como fenotipos diferentes de un mismo síndrome alélico denominado STHP (53). El SBRR comienza y se diagnostica en la infancia, en tanto que la EC es de diagnóstico más tardío, en el adulto, aunque las primeras manifestaciones aparezcan también en la infancia (54). Es más frecuente en varones (casi el 70% de los afectados), mientras la EC tiene preferencia por las mujeres (60% de los casos).

Durante algunos años el SBRR fue interpretado como un Síndrome de Sotos, que es un síndrome de hipercrecimiento pre y postnatal (55), que cursa con macrocefalia-dolicocefalia, frente amplia con implantación alta de la línea del pelo, paladar ojival, prognatismo, oligofrenia, cardiopatía congénita, hipotonía e ictericia neonatales, convulsiones, talla adulta alta (56) y tumores malignos, sobre todo linfomatosos (57). Pero este síndrome es un trastorno genético diferente, debido a una mutación de NSD1, localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35), mutación que comparten otros síndromes de hipercrecimiento [como el síndrome de Nevo (58), el síndrome de Weeber (59)].

El SBRR es muy raro y aunque no se conoce su prevalencia real, hasta 1997 sólo se habían publicado unos 50 casos (60), a los que más recientemente se han añadido un nuevo caso (61) y tres casos más (53).

El SBRR se caracteriza clínicamente por una tríada clásica: 1) macrocefalia, con aumento simétrico del tamaño del encéfalo y ventrículos no dilatados, es decir, se trata de una verdadera megaencefalia; 2) lentiginosis genital, peneana o vulvar, que aparece en la infancia, y 3) pólipos hamartomatosos intestinales, presentes en el 35% a 45% de los casos. Se localizan en cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque muestran preferencia por el íleon, colon y recto, y con frecuencia son sintomáticos. Durante la infancia pueden ocasionar diarrea acuosa masiva, dolor abdominal, hematoquecia y anemia crónica. Cuando los pólipos se hacen de mayor tamaño pueden dar lugar, además, a obstrucción e invaginación intestinal. Desde el punto de vista histológico son hamartomas, aunque en algunos

casos se han descrito ganglioneuromas y, a veces, focos adenomatosos, lo que puede ser el origen de CCR en estos pacientes como ocurrió en un caso tratado por nosotros.

Otras manifestaciones que pueden ayudar al diagnóstico (62) son la presencia de hamartomas y lipomas hamartomatosos (lipomas tanto subcutáneos como viscerales, angiomas y angioliipomas en el tronco y extremidades, que pueden crecer rápidamente y se hacen dolorosos), lesiones verrucosas faciales (que corresponden a papilomas, siringomas, triquilemomas, angioqueratomas o verdaderas verrugas), orales o acras, múltiples colgajos cutáneos en el cuello, axilas e ingles, lesiones faciales semejantes a la *acantosis nigricans*.

La macrocefalia, con una circunferencia occipitofrontal superior al percentil 97 para su edad, se acompaña de dismorfia facial con frente prominente, hipertelorismo, puente nasal deprimido, labio superior delgado, boca grande, hoyuelo en el mentón y micrognatia relativa. También presentan alteraciones oculares, como son estrabismo, ambliopía, oblicuidad antimongólica de las hendiduras palpebrales, nervios corneales claramente visibles, líneas de Schwelwes muy marcadas y pseudopapiledema.

Además pueden formar parte del SBRR numerosas anomalías músculo-esqueléticas como son *pectus excavatum*, desviaciones vertebrales, pulgares anchos, diáfisis estrechas de los metacarpianos y metatarsianos, braquidactilia, macrodactilia, sindactilia, osteopoiquilia, enóstosis del calcáneo, laxitud ligamentosa, debilidad motora proximal, dolores musculares generalizados y miopatía por mioliposis. Presentan un crecimiento prenatal (peso y talla altos al nacer) y postnatal aumentado, retrasándose después el crecimiento hasta alcanzar una talla normal o superior a la media.

En cuanto a alteraciones neurológicas, aunque la inteligencia puede ser normal, suelen presentar retraso mental leve o moderado, babeo excesivo, retraso en las etapas del desarrollo (gatear, sentarse, estar de pie, andar, hablar), bradipsiquia, hiporreflexia de reflejos profundos, déficit de atención, convulsiones, neuropatía periférica, malformaciones arteriovenosas durales, hemangioma extradural espinal y meningiomas.

Para el control y vigilancia de estos enfermos se recomienda el mismo protocolo que el utilizado en la EC, prestando la debida atención a tumores malignos (mama, tiroides, endometrio, riñón, CCR) y a los pólipos intestinales, dado el solapamiento familiar de ambos síndromes, y añadiendo una determinación anual de sangre oculta en heces, desde los dos años, para diagnosticar tempranamente los pólipos intestinales (53).

SÍNDROME DE PROTEO

El nombre de este síndrome fue acuñado por Wiedeman al publicar los casos de cuatro pacientes con múltiples malformaciones congénitas hamartomatosas (63). Tal nombre hace referencia a una divinidad griega, transformada por los dioses en un demonio inmortal del mar, que podía cambiar de forma a voluntad.

Este Síndrome de Proteo (**SP**) o de Proteus, también conocido como «enfermedad del hombre elefante», es una alteración multisistémica compleja que cursa con malformaciones congénitas, hemihipertrofia, hipercrecimientos hamartomatosos, nevos epidérmicos e hiperostosis (63). Es muy polimorfo y presenta una gran variabilidad clínica; afecta por igual a ambos sexos, y una de sus características principales es la distribución en mosaico de las lesiones, las cuales siguen un curso progresivo. No es hereditario, sino que aparece de forma esporádica, lo que sugiere una mutación somática, o, por la distribución de las lesiones, una mutación germinal en mosaico. Solamente en dos de nueve pacientes con SP se encontraron mutaciones germinales PTEN (una en el exón 5, aminoácido W211R y la otra en el exón 2, aminoácido C211X) que no se han encontrado previamente en la EC ni en el SBRR (29, 37).

El SP se caracteriza por lesiones cutáneas y subcutáneas, entre las que se encuentran malformaciones vasculares (capilares, venosas o linfáticas), lipomas (también viscerales) o ausencia regional de grasa y nevos epidérmicos. Presentan un hábito corporal muy llamativo como consecuencia de gigantismo parcial, o crecimientos desproporcionados, que suelen ser asimétricos, afectando a una o más de las siguientes regiones o vísceras: brazos, piernas, manos, pies, dedos, cráneo (hiperostosis), vértebras (megaespondilodisplasia), meato auditivo externo (hiperostosis) y rara vez al bazo o timo. El cráneo y la cara pueden ser asiento de hemihipertrofias de todas o algunas de sus estructuras.

Es muy típico el engrosamiento cerebriorme de las plantas de los pies o de las palmas de las manos, como expresión de un nevo de tejido conectivo; se trata de una hiperplasia cutaneosubcutánea con tejido conjuntivo muy colagenizado. Son comunes los nevos epidérmicos, que son muy variados, pero a menudo son planos y muestran histológicamente hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis. Son frecuentes las malformaciones quísticas del pulmón y la obstrucción de las vía aérea y pueden presentar otras malformaciones, como son las neurológicas (hemimegalencefalia, hipoplasia del cuerpo calloso, atro-

fia cerebral, polimicrogiria, síndrome de Dandy-Walker, etc.), o las renales (quistes, duplicación ureteral, asimetrías, malformaciones vasculares, diabetes nefrótica). Pueden presentar un fenotipo facial, de forma poco frecuente, con dolicocefalia, cara alargada, inclinación antimongólica de la hendidura palpebral, ptosis, puente nasal hundido, orificios nasales anchos o vueltos hacia delante y boca entreabierta en reposo. Rara vez padecen tumores como son cistoadenoma de ovario bilateral o adenoma parotídeo monomórfico. La presentación al nacer de una asimetría en una pierna o en los dedos o un hipercrecimiento craneal, puede ser de gran importancia para el diagnóstico. Pueden mostrar retraso mental en grado variable.

El pronóstico es malo y las causas de muerte más frecuentes están relacionadas con la enfermedad tromboembólica y con la insuficiencia respiratoria por la patología quística pulmonar o por compresión extríneca de la vía aérea por algún hipercrecimiento tisular.

El diagnóstico se basa en el cumplimiento obligatorio de los tres criterios generales (distribución en mosaico, curso progresivo y aparición esporádica) y de un criterio de categoría A (nevus de tejido conjuntivo), o dos de categoría B (nevus epidérmicos, crecimiento desproporcionado o tumores específicos, de ovario o parótida antes de los 20 años), o tres de la categoría C (lipomas o atrofia adiposa focal, malformaciones vasculares, o el fenotipo facial antes descrito). Este sistema ha sido establecido, en 1999, por Biesecker (64).

Debe hacerse diagnóstico diferencial con la enfermedad de Klippel-Trénaunay (nevo varicoso osteohipertrófico), la enfermedad de Parkes-Weber (hipertrofia de un miembro asociada a hemangiomas, varices y aneurismas arteriovenosos), síndrome de Mafucci (asociación de discondroplasia o encondromatosis a angiomatosis subcutánea y más raramente visceral), neurofibromatosis tipo 1, SBRR, lipomatosis simétrica y lipomatosis encefalocraneocutánea (65).

El tratamiento de estos pacientes es todo un reto para el cirujano, el ortopeda y otros especialistas.

SÍNDROME DE PROTEO ATÍPICO

Es conocido en inglés como *Proteus-like syndrome (PLS)*. Bajo esta denominación se engloban todos aquellos pacientes con manifestaciones clínicas que recuerdan al SP, pero que no cumplen los criterios clínicos de diagnóstico para ser incluidos (64) en tal entidad. En tres

de cinco pacientes con PLS se han encontrado mutaciones germinales PTEN (dos casos en el exón 8, aminoácido R335X, que también se ha encontrado en EC y SBRR; y en el otro caso en el exón 2, aminoácido M35T, no encontrada antes) (29, 37).

OTROS POSIBLES SHTP

La asociación VATER es una entidad que comprende la agrupación de malformaciones vertebrales, anales, traqueoesofágica, radiales y renales y de su inicial se forma el acrónimo o sigla *Vater*. En un solo caso de síndrome VATER, en el que se asociaba además una hidrocefalia se descubrió una mutación germinal PTEN (66).

En otro caso de megaencefalia, macrostomía y rasgos clínicos de autismo también se ha descrito una mutación germinal *de novo* en el gen PTEN (67), aunque no está claro si el autismo forma parte del SHTP.

OTROS SÍNDROMES HAMARTOMATOSOS

Poliposis mixta hereditaria

El síndrome de poliposis mixta hereditaria (**SPMH**) se caracteriza por la presencia de pólipos de tipos histológicos mixtos. Es una enfermedad autosómica dominante que comporta un mayor riesgo de desarrollar un CCR. En algunas familias se constató una mutación del gen CRAC1, que se había situado inicialmente en el brazo largo del cromosoma 6 (6q16-q21) (68), si bien, en estudios de judíos *Ashkenazi*, que presentaban pólipos con histología mixta y riesgo de CCR (69), la mutación ha sido localizada en el brazo largo del cromosoma 15 (15q13-14) (71). Sin embargo, parece ser que este síndrome es heterogéneo, como puede deducirse de la descripción de una familia con SPMH con mutación en el gen BMPR1A del cromosoma 10 (10q22.3) (70).

Se han descrito cinco tipos de pólipos en los pacientes con SPMH: adenomas tubulares, adenomas vellosos, pólipos hiperplásicos, adenomas sésiles serrados y pólipos juveniles atípicos, que parecen ser la lesión más característica de esta entidad, por lo que algunos autores la consideran una variante de la poliposis juvenil. Los pólipos mixtos, que también han sido llamados pólipos hiperplásico-adenomatosos, contie-

nen distintas áreas de adenoma clásico, de pólipo hiperplásico o de pólipo en dientes de sierra o serrado, aunque algunos investigadores consideran que todas estas lesiones son pólipos en dientes de sierra (71).

En el SPMH el número de pólipos que presenta el paciente es menor que en el SPJu, pues no suele superar a 15. En éste, los adenomas son raros, mientras que en el SPMH la mayoría de los pólipos son adenomas, y desde el punto de vista clínico el comienzo del SPMH es más tardío que en el SPJu: el proceso, que empieza en el adulto joven, produce síntomas hacia los 40 años y se diagnostica el CCR en pacientes con una edad media de 47 años.

Ganglioneuromatosis intestinal y neurofibromatosis

Los ganglioneuromas pueden presentarse en el intestino delgado y en el intestino grueso de varias formas (72, 73):

- a) Como una lesión solitaria.
- b) Como una poliposis ganglioneuromatosa.
- c) Como una ganglioneuromatosis difusa.

Las dos primeras formas son infrecuentes, mientras que la última puede asociarse con la enfermedad de RECKLINGHAUSEN, determinada por una mutación en el gen NF1 (17q11.2); este gen codifica una proteína, la neurofibromina, que inhibe la proliferación celular y ejerce una acción supresora tumoral, la cual se pierde con la mutación. Las lesiones gastrointestinales de esta enfermedad aparecen en la edad media de la vida, más tarde que las lesiones cutáneas.

La lesión solitaria puede ser sésil o pediculada y recuerda al pólipo juvenil, al adenoma tubular o al pólipo hiperplásico. Los pólipos de la poliposis ganglioneuromatosa se parecen a los del ganglioneuroma solitario, pero son más abigarrados, con proyecciones mucosas semejantes a las del tumor vellosa que contienen racimos de células ganglionares. En la ganglioneuromatosis difusa se observa una proliferación mural o transmural de tejido ganglioneuromatoso que afecta al plexo de Auerbach. Las técnicas inmunohistoquímicas, con anticuerpos para la enolasa neuroespecífica para la detección de neuronas y de la proteína S100 para detección de células de Schwann, ayudan al diagnóstico.

El tumor gastrointestinal de la estroma (GIST) es uno de los tumores asociados a la neurofibromatosis de tipo I (74), el cual tiende a ser múltiple, mostrando una diferenciación neural y otros diferen-

ciación muscular. Las técnicas de tinción inmunohistoquímica con las proteínas CD34 y CD117 (proteína C KIT) aclaran el diagnóstico histológico. Puede cursar con síntomas abdominales poco precisos, masa palpable, hemorragia, obstrucción intestinal o perforación.

Ocasionalmente los ganglioneuromas múltiples (párpados, labios, boca, lengua y tracto gastrointestinal) se asocian a cáncer medular de tiroides, feocromocitoma, y hábito marfanoide, en forma de neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo IIB, que es debida a mutaciones en el gen RET (10q11.2) (75).

Síndrome de la familia Devon

Es una curiosa y rara enfermedad caracterizada por múltiples pólipos inflamatorios fibroides (76) en el estómago y en el intestino delgado y, con menos frecuencia, en el intestino grueso (77). Estos pólipos han sido descritos con otras denominaciones, como granuloma eosinófilo, fibroma submucoso, hemangiopericitoma, pseudotumor inflamatorio y fibroma. Los pólipos inflamatorios fibroides suelen ser de gran tamaño (3-4 centímetros de media), tienen una base de implantación ancha y se limitan a la submucosa, aunque ocasionalmente infiltran la mucosa o la túnica muscular. Histológicamente son lesiones mesenquimales, con infiltrado inflamatorio formado por eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y mastocitos, así como un componente vascular variable (72).

Son lesiones benignas, que pueden sangrar por erosión de la mucosa o, por su tamaño, ocasionar cuadros de oclusión, lo que suele ocurrir al comienzo de la edad adulta.

Síndrome del nevus de células basales

Es un trastorno hereditario, autosómico dominante, con múltiples defectos que afectan a la piel, el sistema nervioso, los ojos, el sistema endocrino y los huesos. Su causa reside en la mutación del gen PTCH localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q33-q34.1) (78). El síndrome del nevus de células basales (**SNCB**) tiene otros muchos nombres, como son Síndrome del carcinoma nevoide basocelular, Síndrome del carcinoma múltiple de células basales, Polioncosis cutaneomandibular hereditaria y Síndrome de Gorlin o de Gorlin y Goltz.

Se calcula una prevalencia de un caso por cada 56.000-160.000 habitantes y una de sus características clínicas principales es el desarrollo de carcinoma de células basales en la segunda década de la vida, en la cara o en lugares no expuestos a la acción del sol.

Se han establecido una serie de criterios para hacer el diagnóstico de esta entidad (79). Estos son:

- Criterios mayores:
 1. Más de dos carcinomas basocelulares o uno sólo en paciente de menos de 20 años.
 2. Queratoquistes odontogénicos de la mandíbula.
 3. Tres o más hoyuelos o fosetas en las palmas de las manos o en las plantas de los pies.
 4. Calcificación de la hoz del cerebro.
 5. Costillas bifidas, fusionadas o ensanchadas.
- Criterios menores:
 1. Macrocefalia.
 2. Malformaciones congénitas: fisura labial o palatina, frente prominente, facies ancha o hipertelorismo.
 3. Otras anomalías esqueléticas, como deformidad de Sprengel, deformidad torácica o sindactilia.
 4. Alteraciones radiográficas como puente en la silla turca, anomalías vertebrales (hemivértebras, fusión o elongación de cuerpos), defectos de modelado en manos o pies, imágenes radiolúcidas en forma de llama en las manos o en los pies.
 5. Fibroma de ovario o meduloblastoma.

El diagnóstico de SNCB queda establecido cuando concurren dos criterios mayores o uno mayor y dos menores.

Además de las alteraciones anteriormente descritas en los criterios expuestos pueden aparecer otras como quistes epidermoides, queratoquistes palmoplantares, alteraciones dentarias (implantación deficiente, retención, ausencia de incisivos laterales), prognatismo, huesos supernumerarios, agenesia del cuerpo calloso. En el tracto digestivo se ha descrito la asociación de múltiples pólipos hamartomatosos gástricos (80).

BIBLIOGRAFÍA

1. BARRIOS, C.; MENÉNDEZ, J.: «Pólipos y síndromes de poliposis gastrointestinal». En CHANTAR, C.; RODÉS, J., eds.: *Actualidades en Gastroenterología y Hepatología*. Vol 2. Barcelona, JR Prous Editores, S.A. 1987, pp. 1-26.

2. SCHREIBMAN, I.R.; BARKER, M.; AMOS, C.; MCGARRITY, T.J.: «The hamartomatous polyposis síndromes: a clinical and molecular review». *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 476-490.
3. TROMLINSON, I.P.; HOULSTON, R.S.: «Peutz-Jeghers syndrome». *J Med Genet* 1997; 34: 1007-1011.
4. UTSUNOMIYA, J.; GOCHO, H.; MIYANAGA, T. *et al.*: «Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management». *Johns Hopkins Med J*, 1975; 136: 71-82.
5. WESTERMAN, A.; WILSON, H.: «Peutz Jeghers syndrome: Risk of a hereditary condition». *Scand J Gastroenterol* 1999; 230 supp: 64-70.
6. FOLEY, T.R.; MCGARRITY, T.J.; ABT, A.B.: «Peutz-Jeghers syndrome: A clinicopathological survey of the "Harrisburg family" with a 49-year follow-up». *Gastroenterology* 1988; 95: 1535-1545.
7. WESTERMAN, A.M.; ENTIUS, M.M.; BOOR, P.P., *et al.*: «Novel mutations in the LKB1/STK11 gene in Dutch Peutz-Jeghers families». *Hum Mutat* 1999; 13: 476-481.
8. HEMINKI, A.; MARKIE, D.; TROMLINSON, I.P., *et al.*: «A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome». *Nature* 1998; 391: 184-187.
9. HERNAN, I.; ROIG, I.; MARTIN, B. *et al.*: «De novo germline mutation in the serinethreonine kinase STK11/LKB1 gene associated with Peutz-Jeghers syndrome». *Clin Genet* 2004; 66: 58-62.
10. BOARDMAN, L.A.; COUCH, F.J.; BURGART, L.J., *et al.*: «Genetic heterogeneity in Peutz-Jeghers syndrome». *Hum Mutat* 2000; 16: 23-30.
11. MCGARRITY, T.J.; AMOS, C.: «Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations». *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2135-2144.
12. HIZAWA, K., IIDA, M.; MATSUMOTO, T., *et al.*: «Cancer in Peutz-Jeghers syndrome». *Cancer* 1993; 72: 2777-2781.
13. BOARDMAN, L.A.; THIBODEAU, S.N.; SCHAID, D.J., *et al.*: «Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome». *Ann Intern Med* 1998; 128: 896-899.
14. GIARDIELLO, F.M.; WELSH, S.B.; HAMILTON, S.R., *et al.*: «Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome». *N Engl J Med* 1987; 316: 1511-1514.
15. SPIGELMAN, A.D.; MURDAY, V.; PHILLIPS, R.K.: «Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome». *Gut* 1989; 30: 1588-1590.
16. GIARDIELLO, F.M.; BRENSINGER, J.D.; TERSMETTE, A.C., *et al.*: «Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome». *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-1451.
17. TRAU, H.; SCHEWACH-MILLET, M.; FISHER, B.K., *et al.*: «Peutz-Jeghers syndrome and bilateral breast cacinoma». *Cancer* 1982; 50: 788-791.
18. 1. WILSON, D.M.; PITTS, W.C.; HINTZ, R.I., *et al.*: «Testicular tumors with Peutz-Jeghers syndrome». *Cancer* 1986; 57: 2238-2241.
19. AALTONEN, L.A.; JARVIN, N.H.; GRUBER, S.B.: «Peutz-Jeghers syndrome». En HAMILTON SR, AALTONEN LA, eds. *WHO classification of tumors, pathology, and genetics: tumors of the digestive system*. Lyon, IARC Press. 2000. pp. 74-76.
20. SCHULMANN, K.; HOLLERBACH, S.; KRAUS, K., *et al.*: «Feasibility and diagnostic utility of video capsule endocopy for the detection of small bowel

- polyps in patients with hereditary polyposis syndromes». *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 27-37.
21. DUNLOP, M.G.: «Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer , familial adenomatous polyposis, Peutz-Jeghers syndrome». *Gut* 2002; 51: v21-v27.
 22. ZBUK, K.M.; ENG, C.: «Hamartomatous polyposis síndromes». *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 492-502.
 23. ITZKOWITZ, S.H.: «Polipos colónicos y síndromes de poliposis». En FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.S.; SLEISENGER, M.H., eds.: *Sleisenger and Fordtram. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 7ª ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana. 2004. pp. 2324-2365.
 24. ENITUS, M.H.; WESTERMAN, A.M.; VAN VELTHUYSEN, M.L., et al.: «Molecular and phenotypic markers of hamartomatous polyposis syndromes in the gastrointestinal tract». *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 661-666.
 25. HUANG, S.C.; CHEN, C.R.; LAVINE, J.E., et al.: «Genetic heterogeneity in familial juvenile polyposis». *Cancer Res* 2000; 60: 6882-6885.
 26. HOWE, J.R.; ROTH, S.; RINGOLD, J.C., et al.: «Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis». *Science* 1998, 280: 1086-1088.
 27. ZHOU, X.P.; WOODFORD-RICHENS, K.; LEHTONEN, R., et al.: «Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenil polyposis syndrome and Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes». *Am J Hum Genet* 2001; 69: 704-711.
 28. OLSCHWANG, S.; SEROSA-SINILNIKOVA, O.M.; LENOIR, G.M., et al.: «PTEN germ-line mutations in juvenile polyposis coli». *Nat Genet* 1998; 18: 12-14.
 29. WAITE, K.A.; ENG, C.: «Protean PTEN: Form and function». *Am J Hum Genet* 2002; 70: 829-844.
 30. AALTONEN, L.A.; JASS, J.R.; HOWE, J.R.: «Juvenil polyposis». In HAMILTON, S.R.; AALTONEN, L.A., eds.: *WHO classification of tumors, pathology, and genetics: tumors of the digestive system*. Lyon, IARC Press. 2000. pp. 130-132.
 31. GROTSKY, H.W.; RICKERT, R.R.; SMITH, W.D., et al.: «Familial juvenile polyposis coli. A clinical and pathologic study of a large kindred». *Gastroenterology* 1982; 82: 494-498.
 32. HOWE, J.R.; MITROS, F.A.; SUMMERS, R.W.: «The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis». *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 751-756.
 33. SCOTT-CONNER, C.E.; HAUSMANN, M.; HALL, T.J., et al.: «Familial juvenile polyposis: patterns of recurrence and implications for surgical management». *J Am Coll Surg* 1995; 181: 407-413.
 34. O'RIORDAIN, D.S.; O'DWYER, P.J.; CULLEN, A.F., et al.: «Familial juvenile polyposis coli and colorectal cancer». *Cancer* 1991; 68: 889-892.
 35. GALLIONE, C.J.; REPETTO, G.M.; LEGIUS, E., et al.: «A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations MADH4 (SMAD4)». *Lancet* 2004; 363: 852-855.
 36. SHOVLIN, C.L.; GUTTMACHER, A.E.; BUSCARINI, E., et al.: «Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome)». *Am J Med Genet* 2000; 91: 66-70.

37. ENG, C.: «PTEN: One gene, many syndromes». *Human Mut* 2003; 22: 183-198.
38. NELEN, M.R.; PADBERG, G.W.; PEETERS, E.A.J., *et al.*: «Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23». *Nat Genet* 1996; 13: 114-116.
39. GUSTAFSON, S.; ZBUK, K.M.; SCACHERI, C.; ENG, C.: «Cowden syndrome». *Semin Oncol* 2007; 34: 428-434.
40. REIFENBERGER, J.; RAUSCH, L.; BECKMANN, M.W., *et al.*: «Cowden's disease: clinical and molecular genetics findings in a patient with a novel PTEN germline mutation». *Br J Dermatol* 2003; 148: 1040-1046.
41. LLOYD, K.; DENNIS, M.: «Cowden disease: A possible new symptom complex with multiples system involvement». *Ann Intern Med* 1963; 58: 136-142.
42. WEARY, P.; GORLIN, R.; GENTRY, W., *et al.*: «Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease)». *Arch Dermatol* 1972; 106: 682-690.
43. ENG, C.; TALBOT, I.C.; BURT, R.: «Cowden syndrome». In HAMILTON, S.R.; AALTONEN, L.A., eds.: *WHO classification of tumors, pathology, and genetics: tumors of the digestive system*. Lyon, IARC Press. 2000. pp. 132-134.
44. ENG, C.: «Will the real Cowden Syndrome please stand up: revised diagnostic criteria». *J Med Genet* 2000; 37: 828-830.
45. STARINK, T.M.; VAN DER VEEN, J.P.W.; ARWERT, F., *et al.*: «The Cowden Syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients». *Clin Genet* 1986; 29: 222-233.
46. LASHNER, B.A.; RIDDELL, R.H.; WINANS, C.S.: «Ganglioneuromatosis of the colon and extensive glycogenic acanthosis in Cowden's disease». *Digest Dis Sci* 1986; 31: 213-216.
47. PADBERG, G.W.; SCHOT, I.D.L.; VIELVOYE, G.J., *et al.*: «Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: a single phakomatosis». *Ann Neurol* 1991; 29: 517-523.
48. MCKEEVER, P.E.; BOYER, P.J.: «The brain, spinal cord and meninges». In MILLS, S.E. (ed.): *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins. 2004. pp. 399-503.
49. STARNIK, M.; VAN DER VEEN, J.P.W.; ARWERT, F., *et al.*: «The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients». *Clin Genet* 1986; 29: 222-223.
50. SALEM, O.S.; STECK, W.D.: «Cowden's disease (multiple hamartoma syndrome). A case report and review of the English literature». *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 686-696.
51. *The NCCN Genetic/Familial High Risk Assesment: Breast and ovarian Guideline* (V.1.2007) © 2007. www.nccn.org (acceso 10.11.2007).
52. COHEN, M.: «Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: renaiming three formerly recognized syndromes as one etiologic entity». *J Med Genet* 1990; 35: 291-292.
53. HENDRIKS, Y.M.C.; VERHALLEN, J.T.C.; VAN DER SMAGT, J.J., *et al.*: «Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases». *Fam Cancer* 2003; 2: 79-85.
54. LACHLAN, K.L.; LUCASSEN, A.M.; BUNYAN, D.; TEMPLE, I.K.: «Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers». *J Med Genet* 2007; 44: 579-585.

55. RUVALACABA, R.H.A.; MYHRE, S.; SMITH, D.V.: «Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes in genitalia». *Clin Genet* 1980; 18: 413-416.
56. TATTON-BROWN, K.; RAHMAN, N.: «Sotos syndrome». *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 264-271.
57. GARCIA BOUTHELIER, R.; LASPUNZINA, P.: «Follow-up and risk of tumors in overgrowth syndromes». *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18 suppl 1: 1227-1235.
58. KANEMOTO, N.; KANEMOTO, K.; NASHIMURA, G., *et al.*: «Nevo síndrome with an NSD1 deletion: a variant of Sotos syndrome?». *Am J Med Genet A* 2006; 140: 70-73.
59. RIO, M.; CLECH, A.; AMIEL, J., *et al.*: «Spectrum of NSD1 mutations in Sotos and Weaber syndromes». *J. Med Genet* 2003; 40: 436-440.
60. ZIGMAN, A.F.; LAVINE, J.E.; JONES, M.C., *et al.*: «Localization of the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome gene to chromosome 10q23». *Gastroenterology* 1997; 113: 1433-1437.
61. BLUE, R.R.; RAHIMIZADEH, A.; KARDON, N., *et al.*: «Genital lentigines in 6-year-old boy with family history of Cowden's disease: clinical and genetic evidence of linkage between Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome and Cowden's disease». *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 228-230.
62. ERKET, E.; HIZEL, S.; SANLY, C., *et al.*: «Clinical and histopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome». *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 639-643.
63. WIEDEMAN, H.R.; BURGIO, G.R.; ALDENHOFF, P., *et al.*: «The Proteus syndrome. Partial gigantism of the hands, and/or feet, nevi, hemihipertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections». *Eur J Pediatr* 1983; 140: 5-12.
64. BIESECKER, L.G.; HAPPLE, R.; MULLIKEN, J.B., *et al.*: «Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation». *Am J Med Genet* 1999; 84: 389-395.
65. VELÁZQUEZ FRAGUA, R.; PASCUAL-CASTROVIEJO, I.: «Dos casos de síndrome de Proteus». *An Pediatr* 2003; 58: 496:501.
66. REARDON, W.; ZHOU, X.P.; ENG, C.: «A novel germline mutation of the PTEN gene in patient with macrocephaly, ventricular dilatation and features of VATER association». *J Med Genet* 2001; 38: 820-823.
67. DASOUKI, M.J.; ISMAEL, H.; ENG, C.: «Macrocephaly, macrostomia and autistic behaviour due to a de novo PTEN germline mutation (Abstract 564)». *Am J Med Genet* 2001; 69S: 280-280.
68. WHITELAW, S.C.; MURDAY, V.A.; TOMLINSON, I.P.M., *et al.*: «Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome». *Gastroenterology* 1997; 112: 327-331.
69. ROZEN, P.; SAMUEL, Z.; BRAZOWSKI, E.: «A prospective study of the clinical, screening, and pathologic features of a family with hereditary mixed polyposis syndrome». *Am J gastroenterol* 2003; 98: 2317-2320.
70. CAO, X.; EU, K.W.; KUMARASINGHE, M.P., *et al.*: «Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genomewide high density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMRP1A loss of function». *J Med Genet* 2006; 43: e13.

71. HAWKINS, N.J.; WARD, R.L.: «Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps or in serrated adenoma». *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1307-1313.
72. COOPER, H.S.: «Intestinal neoplasms». In Mills, S.E., ed.: *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins. 2004. pp. 1543-1601.
73. CHAN, O.T.; HAGHIGHI, P.: «Hamartomatous polyps of the colon: ganglioneuromatous, stromal, and lipomatous». *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1561-1566.
74. GIULY, J.A.; PICAND, R.; GIULY, D. *et al.*: «Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors». *Am J Surg* 2003; 185: 86-87.
75. MARSH, D.J.; MULLIGAN, L.M. ENG, C.: «RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma». *Horm Res* 1997; 47: 168-172.
76. ALLIBONE, R.O.; NANSON, J.K.; ANTHONY, P.P.: «Multiple and recurrent inflammatory fibroid polyps in a Devon family («Devon polyposis syndrome»): an update». *Gut* 1992; 33: 1004-1005.
77. SHIMER, G.R.; HELWIG, E.B.: «Inflammatory fibroid polyps of the intestine». *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 708-714,
78. JOHNSON, R.; ROTHMAN, A.; XIE, J., *et al.*: «Human homolog of *patched*, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome». *Science* 1996; 272: 1668-1671.
79. KIMONIS, V.E.; GOLDSTEIN, A.M.; PASTAKIA, B., *et al.*: «Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome». *Am J Med Genet* 1997, 67: 299-308.
80. SCHWARTZ, R.A.: «Basal cell nevus and gastrointestinal polyposis». *N Engl J Med* 1978, 299: 49-53.

INTERVENCIONES

Prof. Durán Sacristán

Mi objetivo al levantarme básicamente es felicitar a Luis García-Sancho por la conferencia magistral que ha hecho y por lo que ello representa en el cambio quirúrgico en materia de los pólipos y tumores del intestino grueso, que ya empezó haciéndolo en el discurso de entrada en esta Academia. En aquel discurso habló sobre estas malformaciones y su repercusión genética, que fue innovador en nuestro ambiente y pródigo en datos y clasificaciones de síndromes con un análisis exhaustivo de los mismos.

Hoy reproduce el problema de una manera más somera, más clara y con datos clínicos mucho más valiosos que aporta, una iconografía excelente. La cirugía de los cánceres y los pólipos del aparato digestivo siempre se ha movido dentro de una normativa morfológi-

ca; cualquier tumor producía una clínica obstructiva o subobstructiva del intestino del aparato digestivo y el médico iba buscando el obstáculo, lo encontraba, lo fotografiaba, se estudia anatomopatológicamente el mismo, a clasificarle y subclasificarle como él ha hecho en este momento. Llegó un momento en el cual los médicos se dieron cuenta que había malformaciones malignas en el aparato digestivo que tenían una repercusión genética clara.

Desde ese momento los cirujanos pensamos que cada vez que vemos un tumor en el aparato digestivo si es de los que tienen una etiqueta genética previa y no basta con hacer los análisis y las radiografías oportunas y los enemas de tránsito, que han sido siempre fundamentales, sino que a la par el médico busca en un laboratorio de medicina molecular una expresión de la fórmula genética que el paciente tiene y en virtud de ello queda el análisis hecho con una dimensión mucho más amplia que los datos que aporta la limitación de la lesión, la localización de la misma y la multiplicidad de los datos que existen.

Se traslada una cirugía bruta, una cirugía técnica y una cirugía morfológica a un plano molecular que no nos lo merecemos porque en el resto de las actividades quirúrgicas no hemos destacado los cirujanos nunca en esta materia. Luis García-Sancho es un portavoz de estos cambios que existen en la concepción de los tumores malignos del aparato digestivo y lo ha sido ya previamente. Es evidente que hoy día no se puede ver con una visión retrógrada una poliposis hamartomatosa, ni la localización de la misma ni de los tumores cancerosos hereditarios; no están mencionados porque no caben en este recuerdo, pero que tienen vinculación cromosómica y genética clara; no lo puedes hacer si no tienes la consideración molecular que merece la pena tener previamente, y en ese sentido me parece elogiable que se mantenga un criterio riguroso a este respecto y que se prosiga en la línea que descubrió Luis García-Sancho cuando nos aconsejó a todos hacer un estudio genético sistemático en una serie de enfermedades que están difícilmente acopladas en este mundo confuso de lesiones secundarias, deformidades alarmantes, cuando realmente la razón está en la genética, en una mutación de un gen, que al mudarse una y otra vez determinan unas secuencias dramáticas para las familias.

En otra conferencia que dio mencionaba otro aspecto, la repercusión que tiene el descubrir una de esas acumulaciones para el resto de la familia, la obligación que tiene el médico de comunicarlo por

unos estamentos que existen en los países civilizados al respecto y anunciar a la familia la posibilidad de que otros hijos, otros hermanos pueden tener lesiones similares con el fin de hacer la prevención oportuna. Todo esto es un cambio dramático en el estudio de los tumores del aparato digestivo. Si tiene la filiación del disturbio cromosómico y del disturbio genético o molecular que existe, el tema está trazado y hay que extender la alarma a la familia, queramos o no, porque muchas de ellas son familiares, hereditarias. Me reitero en la felicitación al Prof. García-Sancho no solamente porque es promotor de una conferencia brillante, sino que es promotor de un criterio brillante en cirugía, que es asumir la responsabilidad de entrar en el área molecular ajeno a nosotros para poder enfocar estos cuadros tan pintorescos. Son enfermos que dan pena en general y que tienen aspectos que afectan a estomatólogos y a otros especialistas médicos y ortopédicos que existen.

Prof. Pérezagua Clamagirand

Indudablemente hay que felicitar al Prof. García-Sancho porque nos ha ofrecido una lección magistral. A nosotros, por razones obvias, nos es mucho más cercano el síndrome de Ruvalcaba. Creo que estas enfermedades son de tipo gastroendocrinas porque todas tienen órganos diana de patología en órganos endocrinos. En el caso que estudió del síndrome Ruvalcaba ¿había afectación tiroidea, había tiroiditis?, porque aparte de la macrocefalia eso suele ser normal.

Prof. Tamames Escobar

Efectivamente, desde 1904 en que Albrecht estableció el concepto de coristomas y hamartomas, ha sido éste un capítulo muy interesante, que, con una mayor experiencia, por la posibilidad de tener acceso a gran número de enfermos con la nueva organización hospitalaria, ha dado lugar a que, actualmente, haya una representación clínica importante de esta patología y se trate de enfermos que se ven, se estudian y se siguen.

Recuerdo que hace unos años publicamos con Dámaso Sánchez de Vega y con Santiago Tamames Gómez nuestra experiencia sobre algunos casos familiares, como el de un padre y dos hijos afectos de

síndrome de Peutz-Jeghers, muerto aquél por lo que se diagnosticó como un «hamartoma degenerado». La vigilancia de los familiares es algo muchas veces obligatorio. Generalmente hemos encontrado una fácil disposición, por parte de todos los familiares, que periódicamente han acudido a hacerse las revisiones para confirmar que su estado seguía siendo bueno.

Como no podía ser de otra manera, el Prof. García-Sancho ha hecho una exposición brillante y completa, de alta calidad, y yo le felicito por ello.

Prof. Sanz Esponera

Me sumo a las felicitaciones anteriores. Hoy día toda esta clase de procesos se están tratando a base de una serie de protocolos en los cuales participan una serie de comités en los cuales hoy, por suerte para los pacientes, consigue tener una información muy valiosa sobre ellos. Hoy el cáncer de colon es la segunda causa de muerte en orden de frecuencia; casi el 20 % de estos cánceres tienen un componente hereditario, familiar. Realmente, desde el descubrimiento de la mutación en la APC y el reconocimiento de toda la carcinogénesis y como los tumores se producen como consecuencia de una mutación genética no letal, ha sido, tanto para los patólogos como para los clínicos, una puerta para estudiar cómo participan toda esta serie de genes en esta serie de procesos hereditarios. Nosotros, los patólogos, clasificamos como pólipos no tumorales los pólipos hiperplásicos, dentro de los cuales está la variedad más frecuente, y en la que se ha descrito recientemente una variante familiar con poliposis hiperplásica múltiple, que se conoce muy poco sobre su alteración genética, pero que se llegará a comprender por qué se produce. Los pólipos hamartomatosos son malformaciones y durante muchos años hemos considerado que eran lesiones que no se malignizaban y se consideraba que se asociaban con otra serie de tumores, pero que estas mismas formas, que en el 100 % hay una afectación intestinal, mucho menos frecuente en el estómago y en otras localizaciones del tracto gastro-intestinal, es raro que se malignice.

Lo que se observa es que dentro de estos pólipos hamartomatosos hay una transformación en un adenoma tubular y el que se maligniza es éste; cada vez tenemos casos más descritos en los cuales lo que es importante es reconocer la mutación genética y empezar a

reconocer las distintas mutaciones en los distintos exones, porque, como ocurre en la poliposis familiar múltiple, el reconocimiento de las mutaciones en los distintos exones nos está permitiendo reconocer factores de riesgo mayores o menores, es decir, la mayor incidencia y a una menor edad de transformación maligna. Lo que nosotros creemos que es ahora muy interesante es el estudio de estas formas de pólipos juveniles, pólipos de retención del adulto en el cual, aunque hay poca experiencia, empezamos a ver que aunque son pólipos hamartomatosos también se malignizan y el estudiar estas mutaciones quizás tenga interés.

La presentación que has hecho ha sido muy brillante y nos ha vuelto a traer a la Academia un tema que es fundamental, la necesidad de que en el cáncer hereditario se haga un diagnóstico lo más precoz posible, que se haga un estudio por grupos en los cuales participen los oncólogos, los genetistas, los patólogos y que el estudio de las distintas mutaciones cada día es más importante para poder establecer el pronóstico en estos pacientes.

Prof. Lucas Tomás

Agradezco al Prof. García-Sancho haber traído a la Real Academia este tema tan complejo de enfermos raros. Por razón de edad y de experiencia todos los Académicos hemos visto algún caso de ellos. Yo estaba en la Fundación Jiménez Díaz en los días en que se creó el Servicio de Genética Humana por el Dr. Sánchez Cascos. Yo veía y valoraba todas las anomalías de la zona maxilofacial y craneal. De ahí mi experiencia.

He visto dos casos de síndrome de Gorlin donde las lesiones dérmicas, nevus de células basales, son múltiples pero no son muy exagerados; lo que sí es exagerado es la presencia de tumores quísticos, son quistes odotogénicos múltiples que se tienen que eliminar quirúrgicamente y vuelven a aparecer. Uno de los enfermos comenzó con tres quistes odotogénicos y al final terminamos por quitarle cinco.

Pero mi comentario principal quiero hacerlo sobre el síndrome de Peutz-Jeghers. La primera vez que lo vimos en mi Servicio era una chica de diecinueve años, y la llevé al Servicio de Dermatología a hablar con D. José Gómez Orbaneja, que era realmente el que me enseñaba la patología de la mucosa. Había manchas periféricas periorales, pero tenía una mancha en paladar negro, en sábana, y en ese momento todos pen-

samos que podía ser un melanoma. Pero D. José tenía aquello muy claro. Pocos meses después apareció una enferma de unos veinte años. Tenía las mismas formaciones peribucuales puntiformes, y dentro, en la mucosa, aparecían esas formaciones exactamente iguales que las de la piel, múltiples y puntiformes. Le pregunté a D. José si eran dos formas clínicas y dijo que eran simplemente formas de manifestarse un síndrome genético, pero es la misma enfermedad.

Gracias, Dr. García-Sancho, por la brillantez de la exposición y del contenido.

Prof. Manuel Díaz-Rubio García

Me sumo, igualmente que mis compañeros, a la felicitación por la magnífica exposición, que además en un tiempo muy escaso ha sido capaz, con algunas premuras finales, de ponernos de manifiesto la diversidad de las poliposis digestivas y de los problemas que plantea. Quisiera llamar la atención, en primer lugar, que la mayoría de estos pacientes no son diagnosticados por el gastroenterólogo, sino que son diagnosticados de forma multidisciplinar, por cualquier especialista de cualquier naturaleza hace un diagnóstico y finalmente es el endoscopista el que mete el tubo y hace un diagnóstico final después de confirmarlo con los patólogos.

No inicialmente se hace el diagnóstico por el clínico digestivo ni tan siquiera en ocasiones por el médico internista, sino por cualquier especialidad de las muchas que tiene nuestra ciencia médica. Creo que sí es digno de llamarse la atención. Por otra parte, un hecho relevante que hace que esta Academia tome conciencia de estas enfermedades raras, enfermedades con muy poca frecuencia, donde no hay todavía una conciencia social, científica y médica sobre ella, va habiendo una cultura, pero todos tenemos que tener presente que detrás de cada epónimo médico hay una enfermedad generalmente rara, una enfermedad que asocia a un conjunto de familias o a un conjunto de pacientes y se desarrolla detrás de ello una asociación de pacientes. En este momento, en España hay registradas a nivel nacional más de mil asociaciones de pacientes, y la mayoría son de enfermedades raras, con lo cual la suma de las enfermedades raras que hay suman miles de pacientes, que en el fondo son pacientes huérfanos desde el punto de vista médico, desde el punto de vista político, farmacológico y terapéutico.

Creo que este tipo de enfermedades plantea un problema muy serio referido a la endoscopia. El problema de la endoscopia digestiva en este momento en nuestro país es un problema tremendo que ha desbordado todas las expectativas posibles. Los grandes hospitales de Madrid, el Clínico, la Paz, Puerta de Hierro, Gregorio Marañón, Ramón y Cajal, etc., tienen un tiempo de demora para hacerse una colonoscopia con sedación de ocho meses, y en muchos casos por encima del año. Obviamente éste es un problema médico muy importante porque en ese tiempo el paciente puede estar desarrollando un tumor que luego no se puede abordar desde el punto de vista quirúrgico ni desde el punto de vista de la terapéutica oncológica. ¿Qué se puede hacer desde este punto de vista y qué es lo que la Academia tiene que reflexionar sobre ello? Nos encontramos en una situación de aprieto, porque estos pacientes cada vez están más formados, tienen más información, cada vez demandan más exploradores, y éste es un proceso complejo que demanda una asistencia que no sé si los países ricos podrán asumir en un futuro, porque cada vez van apareciendo más enfermedades raras, más enfermedades con una base genética donde el consejo genético cada vez se hace mucho más profundo y se especializa mucho más, y donde todas las familias están muy sensibles al consejo genético, y a su vez todo eso demanda una enorme cantidad de exploraciones y una enorme cantidad de consultas.

Le felicito de nuevo porque trae un problema que sobrepasa en sí a las propias poliposis digestivas, y al final nos lleva a estas enfermedades raras que plantean problemas muy serios en nuestra acción como médicos, en el diagnóstico primero y en nuestra acción posterior.

Prof. Jiménez Collado

Me sumo al resto de los compañeros en cuanto a las felicitaciones, habida cuenta que has hecho una bonita exposición. Creo interpretar que has dicho que la primera manifestación es una pigmentación en la mucosa que aparece por aumento de la melanina, y que es periorificial. La pregunta que nos debemos hacer como médicos no solamente es el tratamiento y el diagnóstico, sino el motivo, su posible génesis causal; por ello, si la primera manifestación es un aumento o atípico acúmulo de melanina y al conocer hoy que sus pigmentos son derivados de la cresta neural, mi pregunta sería: ¿se ha realiza-

do un estudio o marcaje genérico inmunohistogénico específico de esta estructura diferenciadora?

Es evidente que en lo expuesto hay lesiones en órganos y estructuras derivadas de las cuatro hojas embrionarias, pero, según nos has dicho, son secundarias en su aparición a los acúmulos pigmentados; ¿podrían éstos trasladar o bloquear genéticamente determinados procesos diferenciadores?

De nuevo muchas gracias y enhorabuena.

HOSPITALES Y CIRUJANOS: MADRID 1940

HOSPITALS AND SURGEONS: MADRID 1940

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO VÁZQUEZ DE QUEVEDO

Académico Correspondiente

Resumen

Se revisa la historia hospitalaria y cirujanos generales, más representativos, de los centros de Madrid, tomando inicialmente como referencia el periodo comprendido entre 1940 y el cierre del Hospital Clínico (1957) y el Hospital General (1967), ambos en Atocha. Otros hospitales reseñados son: el H. de la Princesa, el H. del Niño Jesús, el H. Militar y el H. de la Cruz Roja.

Se ofrecen datos de los cirujanos, titulares, de los siguientes centros: **H. General:** J. Goyanes, J. Die, J. de la Villa, T. Rodríguez, E. Díaz, G. Bueno e H. Huerta; **H. Clínico:** L. de la Peña, L. Cardenal, L. Olivares, R. Argüelles, J. Estella y M. F. Zumel; **H. Militar:** M. G. Ulla, M. Bastos, M. G. Durán, J. S. Galindo, y A. G. Durán; **Hospital de la Cruz Roja:** V. M. Noguera, L. Serrada, F. Luque y L. L. Durán; **H. de la Princesa:** P. Cifuentes, P. G. Duarte, L. Estella y R. Aiguabella; **H. del Niño Jesús:** J. Garrido Lestache; **H. Clínico**, última época, Atocha: F. M. Lagos, R. Vara y A. de la Fuente.

Leyenda: Con la misma facilidad, que las olas del mar borran los dibujos que hacen los niños en la arena, el paso del tiempo difumina la Historia.

Dedicado a todos los que han sido nuestros maestros en el arte de servir al enfermo.

Abstract

The history of the hospitals and general surgeons that best represent the centres in Madrid are here in reviewed, comprising the period between 1940 and the closure of the Hospital Clinico (1957) as well as the Hospital General (General Hospital) (1967), both in Atocha. Other hospitals which are reviewed and highlighted are: the H. de la Princesa (the Princess Hospital), the H. del

Niño Jesus (Hospital of the Child Jesus), the H. Militar (Military Hospital) and the Cruz Roja (Red Cross).

Data is provided on the permanent surgeons in the following centres: **H. General:** J. Goyanes, J. Die, J. de la Villa, T. Rodríguez, E. Díaz, G. Bueno e H. Huerta; **H. Clínico:** L. de la Peña, L. Cardenal, L. Olivares, R. Argüelles, J. Estella y M. F. Zumel; **H. Militar:** M. G. Ulla, M. Bastos, M. G. Durán, J. S. Galindo, y A. G. Durán; **Hospital de la Cruz Roja:** V. M. Noguera, L. Serrada, F. Luque y L. L. Durán; **H. de la Princesa:** P. Cifuentes, P. G. Duarte, L. Estella y R. Aiguabella; **H. del Niño Jesús:** J. Garrido Lestache; **H. Clínico,** last time, Atocha: F. M. Lagos, R. Vara y A. de la Fuente.

With the same ease that waves wipe away the drawings children make on the sand, the passing of time blurs History.

Dedicated to all those who have been our masters in the art of serving the sick.

La segunda República Española tuteló los destinos del país desde el 14 de abril de 1.931 hasta el 1 de abril de 1939, en que desaparece. La Guerra Civil de 1936 a 1939 vistió de luto a media España, a una generación que se llamó «fraticida». Ya había dicho Larra: «Aquí yace media España, murió de la otra media». Cuando finaliza la contienda nacional, muchas ciudades españolas habían sufrido importantes daños y destrozos urbanos, en mayor o menor grado, debido a los efectos de la guerra. En Madrid existieron zonas arrasadas, preferentemente la Ciudad Universitaria, el H. Clínico, el parque del Oeste, la zona de Moncloa y Carabanchel, por corresponder a la línea del frente. Centros hospitalarios fueron desalojados, como el Hospital Central de la Cruz Roja, el Hospital Militar trasladado al Hotel Palace, y el Hospital de la Princesa, que fue ubicado en el colegio de los Marianistas. Hubieron de pasar años para reconstruir estos edificios y toda la zona urbana del entorno, siguiendo las directrices de los responsables de regiones devastadas. Quedaban para el recuerdo muchas cosas; mientras, los hogares españoles restañaban sus heridas morales y físicas.

Eran los años cuarenta, tiempo de aislamiento internacional de España, de penuria económica, de enfermedades crónicas, de la cartilla de racionamiento, y del contrabando. Década tremenda en la que se sufrió indeciblemente por nuestra guerra y por la II Guerra Mundial. El NODO iba divulgando en los cines, previamente a la película de moda, las buenas noticias de la reconstrucción de España.

Algunos médicos y cirujanos españoles pudieron permanecer al

margen del conflicto político-militar, otros optaron por el exilio voluntario, incorporándose a países de acogida. Otros hubieron de sufrir el destierro y algunos perdieron la vida. Francisco Guerra relata en su extensa obra, *El Exilio Republicano* (2003), las diferentes situaciones por las que hubieron de pasar los contendientes de las dos Españas de aquel momento, referido a los perdedores. Pérez Peña, en el libro *Exilio y depuración política de los médicos* (2005), impresiona por su crudeza.

Los tiempos de la II República, la Guerra Civil, y los años siguientes constituyen una época sumamente conflictiva, de la que Sánchez Grangel (2006) nos ha recordado recientemente cómo las Reales Academias, y ésta de Medicina, en concreto, fueron clausuradas por orden de Azaña (1936), destituidos todos sus miembros, incluso los conserjes, y el intento de sustituirlas por un Instituto de Cultura Nacional,

NUEVA ÉPOCA SANITARIA DESDE 1940

A partir de 1940, se inicia por el nuevo Gobierno una política de asistencia sanitaria, que fundamentalmente consiste: *primero*, desarrollo del Instituto Nacional de Previsión; *segundo* es la creación del llamado Seguro Obligatorio de Enfermedad (1940); *tercero*, se fomenta la natalidad de la población española; *cuarto*, se inicia a lo largo del país la construcción de Residencias Sanitarias; *quinto*, se abren las plantillas de médicos que quieran trabajar para el Seguro Obligatorio de Enfermedad ; y en *sexto* lugar, el desarrollo de organizaciones civiles, como la Nacional de Ciegos (ONCE) fundada en 1938, sordos, o inválidos civiles, o mutilados de guerra.

En 1944 ven la luz de nuevo las Revistas *Española del Aparato Digestivo*, y la *Española de Cirugía*, fundada en 1918. Vuelven a tener actividad la Asociación de Cirugía Ortopédica y Traumatología, que data de 1935. Se reactiva la Asociación Española de Cirujanos, creada en 1935 y realizan su primer Congreso en 1949. En 1940 aparece la *Revista Española de Seguridad Social*. Se crea en 1948 la Escuela Nacional de Estomatología, sustituyendo a la de Odontología que era de 1901.

En la década de los 40 han desaparecido un número importante de profesionales médicos en el país. Unos por causa del exilio, algunos por las depuraciones políticas, y otros por causas naturales. Por

el contrario, van apareciendo en escena nuevos jóvenes titulares de sus cátedras o servicios, que sustituyen a los ausentes, en ese inevitable recambio generacional.

HOSPITAL GENERAL EN ATOCHA

El Hospital General ha sobrepasado los quinientos años de existencia. Nació como resultado de la agrupación de pequeños hospitalillos en tiempos de Felipe II. Su ubicación en Atocha se debe al protomedicato real Pérez Herrera. Progresivamente fueron creciendo sus dependencias dadas las necesidades asistenciales de una población cada vez más numerosa. El gran edificio hospitalario, actualmente Museo de Arte Reina Sofía, fue construido por iniciativa de Carlos III. Fue una obra monumental. Su diseño corresponde al arquitecto Hermosilla, en 1755, y terminado por Sabatini en 1781. Contaba con una capacidad para ochocientos pacientes. Desde 1884 se concede al hospital venia docente y a sus jefes de servicio el rango de profesores.

Atocha era un verdadero núcleo urbano sanitario, compuesto por el Hospital General, el Hospital Clínico y la Facultad de San Carlos. En Atocha trabajan los médicos y muchos de ellos vivían y tenían sus despachos en las calles del entorno. Los estudiantes buscaban pensiones en las proximidades.

Los médicos y profesores de Atocha, durante la época de república y guerra se vieron sumidos en la disyuntiva de escoger una u otra opción política. En cualquiera de las dos variantes mal, pues, como se verá al citar algunas biografías, les trajo la represalia del grupo contrario. Se dijo que durante la guerra la República había tenido los mejores cirujanos, pero los nacionales una mejor organización de sanidad militar de atención en primera línea de trincheras. Las monjas y enfermeras fueron fundamentales.

En el Hospital General, durante la guerra, al acabar ésta y al empezar la década de los cuarenta, existían figuras señeras de la cirugía española que crearon escuela. Recordemos algunos, como:

José Goyanes Capdevila (1876, Monforte, Lugo-1964, Tenerife), es una de las personalidades más atrayentes de los cirujanos históricos. Fue discípulo de San Martín, y continuador de sus investigaciones en cirugía vascular. No pudo obtener la cátedra, pero sí sacó la titularidad del H. General. Ingresó en la RANM en 1918 (41), hoy Die-

go Gracia. Fue pionero mundial en practicar la anestesia de las extremidades usando la vía arterial y valiéndose de un torniquete para evitar el reflujo venoso. También preconizó las arterioplastias. Fundó, en 1920, el Instituto Príncipe de Asturias, más tarde conocido como Instituto del Cáncer. Durante los años de guerra su buena preparación quirúrgica le hizo prestar muy estimables servicios en el hospital, siendo muy considerado por la República y expulsado al terminar la Guerra Civil. Sus últimos años los pasó en Canarias.

Fue sonada la anécdota de Goyanes, cuando el cirujano estaba en el esplendor de su fama, al ser requerido por el pintor Ignacio Zuloaga, para que viese a su perro que estaba enfermo. Resuelta la consulta satisfactoriamente, al despedirse y darle las gracias el pintor, Goyanes le dijo: «Bueno, maestro, ya le llamaré yo cuando necesite pintar la puerta de mi chalet». Falleció a los 88 años.

De entre sus discípulos debe citarse a **José Die y Mas** (1898, Madrid-1997, Madrid), cirujano oncólogo, quien se casó con una hija del maestro, de nombre Carmen. Dirigió el Instituto Nacional de Oncología. Fue distinguido con la Cruz de Sanidad. Da lugar a una saga de cirujanos y farmacéuticos Die Goyanes.

Tomás Rodríguez Mata (1887, Madrid -f.h. 1967), destaca como cirujano ortopédico y traumatólogo. Sucedió a Olivares como jefe de la sala nº 17 del Hospital General en 1928. Se formó como cirujano durante tres años con Enrique Diego Madrazo, en su Sanatorio de Santander, al abandonar este su cátedra de cirugía en Barcelona.

Fundó la *Revista Española de Cirugía* en 1918, encargándose de su redacción hasta su cierre en 1936. Su padre, Rodríguez Pinilla, había sido el decano de la Facultad de Medicina de Salamanca. En su servicio de cirugía se formaron: Luis Gómez Oliveros (Catedrático), Eliseo Santo Tomás, Jaime de la Sala, Agustín Paino y su propio hijo: José Luis Rodríguez-Mata (1921-1981), cirujano plástico, quien también fue director de la *Revista de Cirugía Española*.

Eugenio Díaz Gómez (n. 1890, Madrid). Tuvo gran dedicación a la cirugía y neurocirugía. Fue alumno de la última promoción del catedrático de cirugía José Rivera, en San Carlos. Durante la guerra de 1936, en su servicio de cirugía en el H. General, se decantó por la asistencia a enfermos con traumatismos craneoencefálicos, guardando, en este sentido, cierto paralelismo con la labor realizada por esas

mismas fechas por Vara López en el H. Provincial de Burgos. La Neurocirugía española hunde sus raíces en estos pioneros. Díaz Gómez fue director del H. Provincial de Madrid en 1940.

Carlos González Bueno (14-VIII-1898, Zaragoza -1984, Madrid), cirujano y creador de nuevos hospitales. Fue brillante discípulo de Madinabeitia y Peláez. Por lo que se refiere al aparato digestivo, se formó con Mogeno y Marina Fiol. Desde su cargo de Presidente de la Diputación de Madrid, influyó en la apertura tanto de la Clínica de la Concepción como del nuevo Hospital General o Provincial, construido como una ciudad sanitaria en 1967, y que recibió el nombre de Francisco Franco, hoy Gregorio Marañón. Creó la *Revista Hospital General*. Desempeñó simultáneamente la Jefatura de Servicio de la Clínica de la Concepción. Fue tutor de Manuel Hidalgo Huerta, de Carlos Rábago Pardo y Carlos Moreno González-Bueno.

LA FACULTAD DE MEDICINA EN ATOCHA

Esta Facultad fue continuadora de los estudios de medicina de Alcalá de Henares, que había cerrado sus puertas en 1771. Se la conocía como Facultad de San Carlos. Se debió a la sugerencia de Pedro Castelló y Giniesta, que era el cirujano de Cámara. En 1834 se inicia la construcción, cercana al Hospital General en Atocha; y la incorporación del Real Colegio de Cirugía se efectuará diez años más tarde. Esta facultad ha estado en activo durante ciento treinta y un años. Cerró al abrir la nueva en la Ciudad Universitaria en Moncloa. Actualmente acoge al Colegio de Médicos de Madrid.

HOSPITAL CLÍNICO DE ATOCHA

El Hospital Clínico de Atocha nace en 1875, gracias al impulso del decano de la Facultad de Medicina, Julián Calleja. Fue el Clínico ya de entrada insuficiente. En 1890 se compran, por el Estado, a la Diputación dueña del H. General, varias plantas en el ala noroeste, a fin de ubicar en ellas doscientas cincuenta camas más, en proyecto presentado por Letamendi, que es el Decano entonces. Se dijo: «el H. Clínico siempre en dependencias ajenas y a expensas del H. General, si bien con entrada por la Facultad de Medicina, y propiciando las

rivalidades entre sus distintos titulares». Actualmente, están sus salas ocupadas por el Real Conservatorio de Música. Recordemos, por orden cronológico de edad, algunos de sus insignes profesores, que tuvieron relevancia quirúrgica en la década de los cuarenta:

Leonardo de la Peña Díaz (1875, Ciudad Real-1957, Madrid), anatomista, cirujano y urólogo, sigue los pasos del Dr. Molla como docente de la urología. Ingresó en la RANM en 1930, correspondiéndole el sillón 32 (hoy Félix Pérez Pérez). Esta cátedra de urología fue ganada por oposición, en 1948, por su hijo, Alfonso de la Peña Pineda (1904-1971), magnífico continuador, como docente y miembro que fue también de la RANM, en 1968.

León Cardenal Pujals (1878, Barcelona -1960, Madrid), emblemático cirujano y docente durante veintisiete generaciones de alumnos en San Carlos. Se ha dicho que no había cirujano español que no hubiera sido discípulo suyo. Fue hijo de don Salvador. Ingresó en la RANM en 1918 (41). En sus propias palabras, a la pregunta de cómo querría ser recordado, dijo: «Al igual que mi padre es conocido en España por haber introducido la cirugía antiséptica, yo quiero que se me recuerde como divulgador de la cirugía aséptica». Y así lo entendieron sus discípulos, que constituyen una florida escuela, entre otros: Vara y Bastos, Fermín Tamames Ratero, Eugenio Villar y Teodoro Delgado, etc. En 1930 era vice-rector, y en 1934 fue nombrado rector y responsable de la dirección del Hospital Clínico de Atocha, centro éste donde permaneció toda la guerra civil. Acabada la contienda, fue sometido a expediente y durante unos años alejado de la cátedra. Esto a pesar de los testimonios favorables de médicos, discípulos, monjas y personal del hospital y el informe favorable del tribunal de depuración. Falleció a los 82 años.

Laureano Olivares Sexmilo (1881, Fuentesauco, Zamora - 1944). Gran cirujano e impulsor de la traumatología. Con él nace una escuela de docentes universitarios. Es hijo de veterinario. Durante la época de la República hubo de afiliarse a la CNT, si bien él pertenecía políticamente al bloque nacional de Calvo Sotelo. Fue nombrado teniente coronel en la República. Ingresó en la RANM en 1934 correspondiéndole el sillón 39 (después Martín Lagos, hoy Durán). Anecdóticamente se recuerda que durante el levantamiento nacional, un grupo de milicianos le fue a recoger a su pueblo, teóricamente para

protegerle, y le llevaron a trabajar al Hospital Provincial. Su discurso de apertura del curso en la RANM de 1941-42, versó sobre: «De la manera que debe enseñarse la cirugía en España». De entre sus discípulos citar a Rafael Argüelles, González Duarte, Fernández Zúmel, Miguel Moraza Ortega, Fermín Tamames Ratero y más joven, Armando Muñoz Calero. Falleció a los sesenta y tres años.

Julián de la Villa y Sanz (1881, Madrid -1957, Madrid), fue una personalidad eminente como anatómico y cirujano. Fue elegido miembro de número de la RANM, en 1948, sillón número 31 (antes G^a del Real, hoy Reinoso Suárez) leyendo el discurso: «El hombro: su constitución general». Participó en la Academia con temas de actualidad y humanistas en varias ocasiones. De su obra destacar el *Tratado de Anatomía humana y operaciones*. Entre las intervenciones quirúrgicas que practicó, tuvo especial repercusión la extracción de una aguja del ventrículo de una niña de cuatro años. Se le distinguió con la Gran Cruz de Beneficencia. Fue discípulo el cirujano y anatomista **Luis Gómez Oliveros** (1914-1991), quien obtuvo la plaza de Prof. Adjunto, por oposición, en 1949.

José Estella Bermúdez de Castro (1898, Salamanca - 1949). Su obra le convierte en pionero en España de la Endocrinología Quirúrgica, especialmente tiroides. En 1937 se vio sorprendido al prohibírsele la entrada en el Hospital Clínico por no comulgar con la República, y ser separado del servicio. Se reincorporó en 1939 y continuó la cátedra de la que anteriormente era titular Rafael Mollá. En 1940 publicó un magnífico libro titulado *Endocrinología Quirúrgica*, primero de su género en nuestro país, que fue prologado por Jiménez Díaz, y ese mismo año ve la luz el libro *Cirugía de Tiroides*, prologado por José Casas. También Estella es pionero cuando publica en 1942 el *Manual de Anestesia Quirúrgica* con los colaboradores de su cátedra Carmelo Gil Turner y Luis Peña López, y que fue prologado por Vital Aza, donde dice: «Es un libro tan científico como clínico, tan teórico como práctico». Falleció con cincuenta y un años.

Rafael Argüelles López (1894, Sama de Langreo. Asturias - 1949, Madrid), brillante divulgador de la práctica y docencia de la ortopedia y traumatología. Perteneció a la escuela de Olivares. Trabajó la mayor parte de su carrera en Valladolid (1931) y viniendo a San Carlos (1942) y al H. Provincial, durante los últimos años de su vida.

Argüelles escribió un librito *El vendaje de yeso* (1936), sobre la forma de colocar correctamente la escayola en casos de fracturas, que fue de gran utilidad para los médicos españoles en la Guerra Civil. Durante la contienda dirigió los Hospitales de Griñón y Zaragoza, para pasar más tarde al Hospital de Maudes en Madrid. Es autor de una *Patología Quirúrgica* (1940), con siguientes ediciones revisadas por Cuadrado Cabezón. Murió con cincuenta y un años a consecuencia de un embolismo tras cirugía de hernia.

Mariano Fernández Zúmel (1907, Valladolid - 1997, Madrid). Tuvo predilección por la cirugía endocrina y por las lesiones por asta de toro. Al iniciarse la guerra civil es nombrado jefe de equipo quirúrgico en el Hospital de Madrid. En 1939 se incorpora a la cátedra de Olivares y, tras la muerte prematura del maestro, en 1944, se hace cargo de la misma como profesor encargado, tarea que desempeñará hasta la llegada del nuevo titular en 1945, que será Martín Lagos. Simultáneamente se hace cargo también de la sala de cirugía N° 9 del H. General de Atocha. Jiménez Díaz le asignó una jefatura de Cirugía endocrina, en la Concepción.

HOSPITAL MILITAR DE CARABANCHEL

Durante los dos años y cuatro meses de la guerra, este hospital hubo de ser cerrado por su proximidad con el frente de batalla y se trasladó al Hotel Palace.

Las primeras referencias del Hospital Militar, agrupando otras instituciones hospitalarias de menor rango, datan de 1841. El hospital, situado en Carabanchel, fue fundado en 1896, alejado del núcleo urbano. Fue construido por pabellones en número de veinte, según proyecto del ingeniero militar Manuel Cano León e inaugurado por Alfonso XIII y la Reina Regente María Cristina. Fueron las campañas militares de fin del siglo XIX, principalmente las guerras de Cuba, Filipinas, y las de Ifni y el Sahara el detonante que hizo concienciar a las autoridades de la necesidad de construir un moderno hospital que acogiese a los militares enfermos, ya de procesos infecciosos o de heridas de guerra y sus secuelas.

El Hospital Militar de Carabanchel contó con la asistencia de las monjas Hijas de la Caridad y en 1922 se creó la Escuela de Enfermeras de San Vicente Paul. También ellas participaron en las cam-

pañas militares, integradas en los equipos quirúrgicos. Varias fueron condecoradas. Por orden del Presidente de la República habían sido secularizadas y alejadas del hospital, al que regresaron con las fuerzas vencedoras. En el Hospital Militar Central se crea, en 1941, el Cuerpo de Damas Auxiliares de Sanidad Militar. Recordemos algunos cirujanos generales «africanistas», como se les llamaba:

Mariano Gómez Ulla (1877-1945). Su leyenda le convirtió en el arquetipo del cirujano militar, destacando como organizador de la asistencia en primera línea de fuego, en las campañas de Marruecos. En tiempos de la República, no se dudó en distinguir al General con una de sus máximas condecoraciones. A pesar de ello, a la vista de cómo iba evolucionando la inseguridad ciudadana, y habiendo sufrido alguna amenaza, y simpatizante con la causa monárquica y del alzamiento militar, intentó unirse a los nacionales, pero fue detenido en Barcelona y condenado a muerte. Finalmente fue canjeado por un médico vasco republicano, gracias a la mediación de la Embajada Argentina, lo que le permitió incorporarse al bando nacional como jefe de equipo quirúrgico, donde hizo toda la campaña. Impartió cursos de especialización en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Ingresó en la RANM en 1942, correspondiéndole el sillón nº 24 (que posteriormente ocupó Lain —1946— y actualmente Granjel —2003—). Al fallecimiento, a los sesenta y ocho años, fue dado su nombre al Hospital Militar, llamándose desde entonces Hospital Militar Central Gómez Ulla. De entre sus discursos entresacamos esta frase: «Lo importante no es lo que se tiene, sino lo que se da; no es lo que se sabe, sino lo que se enseña; no es lo que se puede hacer, sino lo que se hace».

Manuel Bastos Ansar (1887, Zaragoza - 1973). Su vida y obra estuvo dedicada al desarrollo de la traumatología y ortopedia en España. Participó en las campañas de África como jefe de equipo quirúrgico, donde aprendió y recogió material clínico para su importante obra escrita. Creó el servicio de Ortopedia, Trauma y Rehabilitación. En la contienda nacional, Bastos, por sus convicciones republicanas, permaneció fiel a la misma, desempeñando el trabajo en el Hospital Militar. En 1936 trabaja en el H. de Sangre del Hotel Palace; en 1937 destinado a Alcoy al H. Sueco-Noruego; de allí, por destrozos de guerra, pasa a Villajoyosa dirigiendo otro hospital. Después de la guerra fue depurado y de 1940 a 1942 encargado del Servicio Quirúrgico del Hospital

de Tuberculosos de Villareal, pasando después a Barcelona. Bastos estuvo presente en el ingreso en la RANM del General Gómez Ulla en 1942, y con esa generosidad por encima de convencionalismos políticos, vividos y sufridos, se fundieron en un abrazo de felicitación. Su hermana monja fue, por aquel entonces, la directora de la Escuela de Enfermeras en la Casa de Salud Valdecilla. La obra de Bastos podría ser similar a la del catalán José Trueta Raspall (1897-1977), que también luchó en el mismo bando, aunque éste fue al exilio, triunfando en Londres, y sus aportaciones sobre la cura de las heridas y fracturas de guerra con lo que se llamó «el método cerrado español» tuvieron más importancia con motivo de la II Guerra Mundial. Obra escrita más madura son los libros: *Traumatología*, 1945; *Tratado de Cirugía Ortopédica*, 1951; *Seudoartrosis*, 1954.

Manuel Gómez Durán (1898, Antos, Pontevedra - 1984). Cirujano experto en temas de cirugía de guerra y organizador de la enseñanza de las especialidades en el H. Militar. Hijo de médico, tuvo un hermano gemelo de nombre Alejandro, también médico militar. Puede considerársele como discípulo de Gómez Ulla, quien es veinte años mayor que él. Participó en la Guerra de África (1921) como jefe de los servicios quirúrgicos del Hospital Militar de Tetuán, donde recoge material clínico para realizar sus libros con el título *Cirugía de Guerra*, dos tomos de 1938 y 1939, uno de ellos dedicado a Pedro Laín. En la contienda se pasó a la zona nacional, con cuyos equipos quirúrgicos hizo la campaña. Recibió la Cruz Laureada de San Fernando. Posteriormente fue jefe de los servicios quirúrgicos del Hospital de Carabanchel y profesor de cirugía de la Academia Militar de Madrid. Ingresó en la RANM en 1960, en un acto co-presidido por el teniente general Muñoz Grandes, pronunciando el discurso «Aportación de la cirugía de Guerra al proceso quirúrgico actual», siendo contestado por Martín Lagos. Ocupó el sillón nº 21 (más tarde Figuera y actualmente García-Sancho). Fueron ayudantes suyos: Morado, Bravo Ferrer y Blanco Andrade. Relata Moreno González que, cuando solicitó ir con él a quirófano, le contestó: «Aquí de trabajo lo que usted quiera, de dinero nada».

En el Hospital Militar Central, a partir de 1940 se perfeccionan cursos de formación de especialidades, comenzando por los de Cirugía. En esa fecha se crea el servicio de Cirugía Plástica, con **José Sánchez Galindo**, quien en 1939 había sido enviado a formarse en

Estados Unidos para resolver traumatismos, especialmente faciales, de las heridas de guerra. Su destino inicial era en San Sebastián con las fuerzas nacionales, donde también participaba **José Soler Roig**, quien más tarde sería Jefe del Servicio de Cirugía B del Hospital de San Pablo. A Sánchez Galindo lo continuó **Quetglas Moll**, autor de un libro interesante: *Cirugía plástica de la cara*.

En la postguerra, **Alejandro Gómez Durán**, hermano de Manuel, médico militar, participó en la División Azul y en la campaña de Rusia, ocupó la primera jefatura de servicio, inicialmente de Obstetricia y más tarde de Ginecología, llegando a ser profesor de esta especialidad durante largos años y director del hospital.

HOSPITAL CENTRAL DE LA CRUZ ROJA, SAN JOSÉ Y SANTA ADELA

Este hospital, durante la guerra de 1936-1939, permaneció cerrado porque estaba en la línea del frente de Madrid. En aquellos años hubo dos Cruz Rojas en España, las dos heroicas.

El carácter militar del hospital viene desde su participación en las campañas de Marruecos, la última de 1921, que es cuando la Cruz Roja Española escribe una de las páginas más heroicas de su historia. Para poder recibir los heridos evacuados a la península se construye el nuevo edificio de la Cruz Roja, obra de Manuel Cerdera. Se aprovecharon las instalaciones de una antigua fundación llamada Casa de Salud San José y Santa Adela, que había sido fundada en 1890, por donación de Adela Balboa y Gómez (de Castello), en la actual Avenida de Reina Victoria. Delante del edificio existe un monumento obra del asturiano González Polo en el cual una lápida dice: «A la Duquesa de la Victoria, Carmen Angoloti y Mesa, insigne bienhechora de los soldados heridos y enfermos por la campaña de Marruecos. La Nación agradecida. 1925». Desde ese momento se institucionaliza el Cuerpo de Enfermeras y Damas Voluntarias. Los servicios se cubrieron con veteranos del cuerpo de Sanidad Militar, y también africanistas:

Víctor Manuel Noguera (1880, Huesca - 1958). Las vivencias acumuladas en la asistencia de los heridos de la guerra le hicieron promover la creación del Hospital Central de la Cruz Roja en Madrid, del cual fue nombrado primer director. Ingresó en la RANM en 1952,

ocupando el sillón nº 4 (posteriormente ocupado por Alfonso de la Fuente y actualmente por Santiago Tamames).

Leocadio Serrada Díez (1887, Brihuega - Guadalajara), médico de digestivo y cirujano. Se formó como clínico y cirujano digestivo con Manuel Urrutia en San Sebastián, quien a su vez fue discípulo de Madinabeitia.

Francisco Luque y Beltrán (n. 1890, Málaga), inicialmente cirujano, se polarizó a la ginecología. Fue jefe de servicio en el Hospital de la Cruz Roja y subdirector de la maternidad de M^a Cristina. En 1938 ingresó en la RANM (12) cuando estaba ubicada en San Sebastián, leyendo el discurso «Algunos aspectos de la pubertad de la mujer». En 1940 es nombrado para el cargo de director. Continuó su servicio su hijo Luque Contreras y desde 1968 Julio Cruz Hermida, de la escuela de G^a. Orcoyen.

Luis López Durán (n. 1904 en Madrid), cirujano traumatólogo formado en el Instituto Rubio. En colaboración con Bastos publicó: *Tratamiento de las fracturas de huesos largos*.

Llegado a este punto decir que en 1950 se modernizó y se amplió el hospital de la Cruz Roja al construir un edificio de nueve plantas, lindando con el primitivo que recibió el nombre de Pabellón Victoria. Posteriormente se han ido aumentando las edificaciones, llegando tener en la zona diversos servicios y prestaciones sociales.

PRIMITIVO HOSPITAL DE LA PRINCESA (1852-1955)

Una sucinta historia nos recuerda que en 1852 la reina Isabel II escribe una carta a Juan Bravo Murillo, Presidente del Gobierno, en la que le manifiesta su deseo de crear un nuevo hospital en Madrid. Este centro, con el nombre de «Hospital de la Princesa» se situó en la C/ de Alberto Aguilera, donde desarrolló su actividad benefactora para los ciudadanos de Madrid durante 97 años. Durante la Guerra Civil, el hospital se trasladó al Colegio del Pilar de los marianistas. Acabada la guerra, el hospital se construirá en un nuevo emplazamiento del B^o de Salamanca. Será en 1955, como H. de la Beneficencia General del Estado.

Pedro Cifuentes Díaz (1880, Torrijos (Toledo) -1960, Madrid), fue discípulo de Rivera y Goyanes .En la historia de la urología española al igual que ha habido dos «de la Peña en el Provincial», hay dos «Cifuentes en Princesa». Practicó la cirugía general y se especializó en Urología, siendo de los pioneros y maestros de esta especialidad en España. Llegó a ser Decano del H. Provincial, e ingresó en la RANM en 1929, leyendo un discurso sobre: «Patología y Cirugía del Uréter» (Sillón nº 8; después Vara y Zumel, hoy Enrique Moreno). Fue padre de Luis Cifuentes Delatte (1912, Madrid), quien continuó la especialidad de Urología tanto en el Clínico como en el Hospital de la Princesa, y en la Clínica de la Concepción, que también perteneció a la RANM desde 1972, sillón 14 (después Alfonso de la Peña).

Plácido González Duarte (1897, Carcelán, Albacete - 1986, Madrid). Supo elevarse, de hijo de barbero, a ser la máxima figura, en su época, de la cirugía de tórax, cuando ésta era casi heroica, en el apogeo de la tuberculosis.

Durante la Guerra Civil prestó magnífico servicio como cirujano del hospital habilitado en el Colegio del Pilar, dándole el cargo de Comandante de la Policía Armada. Al entrar los nacionales en Madrid se refugió en la Embajada de Colombia, pero fue convencido por Jiménez Díaz y Laín Entralgo, sus dos grandes amigos, de que volviese a su puesto de trabajo, lo que hizo y fue sancionado, a no desempeñar cargo público. En 1943 volvió a sacar las nuevas oposiciones como jefe de servicio del H. de la Princesa. La cirugía del tórax la realiza a su regreso de Estados Unidos a partir de 1936-37 y 1942. En 1949 figura como vocal de la Junta de la Asociación Española de Cirujanos. En 1960 fue nombrado director del hospital. Entre sus colaboradores y cirujanos formados en su servicio, señalar a: Manuel Cabello, Manuel Iglesias, Antonio Resines, Maiz Bermejo y Luis Peña. Y ya en el nuevo Princesa de 1950: José Palacios, Julio Montejo, Rafael Ramírez, Nicolás Herraiz, y Manuel Feroso. Estuvieron muy vinculados a Duarte; Manuel y Joaquín Tamames Ratero. Relató, Orueta, que: los libros de su biblioteca estaban identificados con un exlibris que decía «en busca de la objetividad», lo que refleja un poco su talante en lo intelectual.

Luis Estella Bermúdez de Castro (1902, Salamanca), hermano de José, el catedrático de cirugía. Fue profesor auxiliar de cirugía en San Carlos. Ganó la oposición de cirujano de la Beneficencia Muni-

cial, siendo nombrado titular en 1936, prestando estimables servicios en la guerra. Ganó la oposición de jefe de servicio de cirugía en 1954, en el nuevo Hospital de la Princesa.

Rafael Aiguabella Bastillo (n. 1903, Pamplona). En la Guerra Civil fue nombrado jefe de equipo quirúrgico con los nacionales y, terminado el conflicto, en 1941 gana la plaza de Jefe de Cirugía en la Beneficencia Municipal y del Servicio del H. de la Princesa. Figura como laureado por la RANM. En 1949 es Vicesecretario de Actas de la Asociación Española de Cirujanos. Tuvo el grado de General de la Armada.

HOSPITAL DEL NIÑO JESÚS

Este hospital, dedicado monográficamente a la asistencia a los niños, había sido fundado por la Duquesa de Santoña en 1877, que fue esposa del rico indiano montañés Manzanedo. Ha sido, durante cerca de medio siglo, el referente del saber pediátrico en España. Durante la contienda nacional fue parcialmente convertido en hospital de guerra. Allí se asistieron militares y civiles con procesos preferentemente traumáticos y heridas de metralla. La crónica de este hospital nos recuerda cómo, a partir de 1940, venían antiguos ingresados a pedir certificaciones para poder cobrar las pagas de mutilados. Aunque cirujanos infantiles, hubieron de prestar asistencia quirúrgica los médicos del centro entre otros: **Juan Garrido-Lestache Díaz** (n. 1891, Madrid). Su labor profesional y responsabilidad del servicio la continuó su hijo Juan Garrido-Lestache Cabrera (n. 1922).

HOSPITAL CLÍNICO DE SAN CARLOS EN ATOCHA HOSPITAL GENERAL DE ATOCHA – ÚLTIMA ÉPOCA (ANTES DE 1957)

En la última época del Hospital Clínico y de la Facultad de Medicina en Atocha coincidieron, refiriéndome tan sólo a los cirujanos, tres personalidades arrolladoras. Tres cirujanos geniales y paradigmáticos, que tutelaron sus cátedras con rigor, desarrollaron sus escuelas profesionales con pasión, se interesaron por el porvenir de sus ayudantes, y amaron vivamente a la Universidad. Por orden de edad,

me refiero a Martín Lagos, Vara López y de la Fuente Chaos. Ellos han sido en buena medida los artífices de la moderna cirugía, que fluye de San Carlos, y se extiende por nuestro país en la década de los cincuenta.

Francisco Martín Lagos (1897, Granada - 1972, Madrid), ejemplo de tesón para sus discípulos y visión de lo que sería el futuro especializado de la cirugía. Fue titular en la Universidad de Valencia (1931-1936). Allí dejó una escuela docente integrada por Manuel Zarapico, José Gascó Pascual y Carlos Antolí Candelas. Durante la Guerra Civil permaneció huido, siendo finalmente detenido y encarcelado en Barcelona. Liberado a la entrada de los nacionales, se alista al Cuerpo de Sanidad y es nombrado Comandante Honorario, reincorporándose a su cátedra de cirugía en Valencia, de cuya facultad es decano de 1944-1945. Se traslada en 1945 a la cátedra de Cirugía de Madrid. Creó un departamento de especialidades quirúrgicas que incluía hasta la cirugía experimental. En 1944 fundó la Revista de Cirugía, Traumatología y Ortopedia y la de Cirugía, Ginecología y Urología, que dará lugar a la *Revista de Cirugía Española*. Se le recuerda como un hombre duro, noble, con un gran sentido universitario, de personalidad ejemplarizante, y que sufrió desde joven un defecto físico en la cadera. Ingresó en la RANM en 1947 ocupando el sillón 39 (antes Olivares, hoy Durán). Su discurso versó sobre «Evolución de la Cirugía del Cáncer de Colon», que contestó Pedro Cifuentes. Entre sus colaboradores en Madrid, recordar a: Figuera en 1949, Santiago Tamames en 1952 y otros como Antonio Estades Ventura. Ocupó la Presidencia de la Asociación Española de Cirujanos entre 1959 y 1963.

Otro maestro de esta época es **Rafael Vara López** (1904, Madrid-1982, Madrid), trabajador incansable, eminente cirujano y docente de patología quirúrgica, discípulo destacado de Cardenal. Da una gran amplitud a la cirugía general y la considera básica para el paso a las especialidades. Durante la década de los cuarenta desarrolló la cátedra en Valladolid y la titular de cirugía del Hospital de Burgos. Entre otras aportaciones, se le debe considerar como un precursor de la neurocirugía en España a partir de sus trabajos y estudios en la época de la Guerra Civil. En 1947 creó la Escuela Profesional de Neurocirugía. Trajo a España el primer electroencefalograma, aparato que conoció en su estancia formativa en Alemania. En 1952 ocupa la cátedra de Cirugía en Madrid, aún en Atocha. Se distinguió como

hombre de valor, recia personalidad, y una gran pasión por la universidad, sus hijos, sus discípulos, y por este orden. Da origen a una importante escuela de cirujanos y profesores universitarios: Manuel Sastre Gallego, de Valladolid (1923-1970) que falleció a los 47 años en el quirófano en el H. Clínico de Granada, Hipólito Durán, Arce-lus, y los hermanos Vara Thorbek, entre otros.

Alfonso de la Fuente Chaos (1908, Madrid - 1988), prototipo de brillantez quirúrgica y organizador nato. Durante la guerra tuvo el grado de Capitán Médico, y fue afín a la falange. Perteneció a la escuela de Olivares, a quien sustituyó en la cátedra de Madrid a partir de 1947, hasta trasladarse, temporalmente, a la de Valencia que ganó por oposición en 1948, ingresando en la Real Academia de esa ciudad ese mismo año. Allí deja un titular docente: Francisco Gomar Guarner y Gomar Sancho, al jubilarse su padre.

De regreso a la cátedra de Madrid, organiza, en 1950, en el Pabellón nº 8 de la Universitaria, el Centro Nacional de Especialidades Quirúrgicas, que será el semillero de titulares del futuro Hospital la Paz. Creó las escuelas profesionales de Cirugía Técnica y Cirugía. El Instituto de Medicina de Empresa y del Trabajo. En 1961 ingresó en la RANM (sillón 4) (hoy Tamames). Su obra principal, *Tratado de Patología Quirúrgica* (1962), contó con la colaboración de diversos catedráticos vinculados a su escuela, como José Luis Puente Domínguez, Felipe de la Cruz Caro, Sebastián García Díaz y José María Beltrán de Heredia. Fue el libro de texto más usado por los estudiantes de cirugía de la época. Continuaron su escuela de la Cruz Caro y su hijo, de la Fuente Perucho.

CIUDAD UNIVERSITARIA: NUEVA FACULTAD DE MEDICINA (1950)

España, en 1950, está marcada por una febril actividad. Emiten las primeras televisiones en nuestro país. Se presenta en sociedad el coche modelo «Biscuter», que, como su nombre indica, llevaba dos motores de una moto «Scooter» y no disponía de marcha atrás. Este automóvil es un poco anterior al SEAT 600. Llega a España la «chispa de la vida», conocida mundialmente como Coca-cola. Es una época en que España se va recuperando de los efectos de la guerra nacional primero, y secuelas de la Segunda Guerra Mundial a continuación.

En Madrid, abren sus puertas las nuevas aulas de la Ciudad Universitaria y con ello se hace innecesaria la centenaria ubicación de la Facultad de Medicina en Atocha. Progresivamente van trasladándose sus servicios a las nuevas dependencias, hasta quedar la Facultad abandonada y bautizada despectivamente como «el viejo caserón», pasando a ser destinada a otros menesteres como sede del Colegio Oficial de Médicos de Madrid.

En 1957 se termina la reconstrucción del Hospital Clínico de San Carlos en Moncloa, y cierra sus puertas el Hospital Clínico en Atocha, ubicando al Real Conservatorio de Música.

Y en 1967 también se da cerrojazo al Hospital General o Provincial, que pasaría, tras años de abandono, a destinarse como Museo de Arte Reina Sofía.

Pero esto ya es otra historia.

BIBLIOGRAFÍA: Por exceso de paginación, solicítese al autor: Francisco Vázquez de Quevedo. Paseo de Pereda 20-2. Santander 39004. Cantabria. España. (Teléf. 942 22 17 15).

INTERVENCIONES

Prof. Tamames Escobar

Te felicito muy sinceramente porque ha sido una comunicación muy interesante y llena de sugerencias.

Has citado a las tres personas a las cuales yo les debo mi formación en cirugía, de una manera directa. Hay una cuarta persona, el Prof. Durán, que no corresponde a aquella fase. Has citado en primer lugar a mi padre, al cual le debo mi formación quirúrgica básica y el aprendizaje de la manera de comportarme ante los enfermos, de tal manera que fue mucho y muy importante todo lo que de él aprendí. Mi agradecimiento porque lo hayas citado. En segundo lugar, Luis Estella Bermúdez de Castro, con quien estudié la cirugía tarde, durante la licenciatura, y al que admiraba profundamente como cirujano. En tercer lugar, al Prof. Martín Lagos, en cuyo servicio estuve desde 1953 a 1968, en que llegó el Prof. Durán, al que estoy ligado por lazos de afecto y agradecimiento desde entonces.

Te sugiero que hagas una visión del mundo de aquella época, los pequeños sanatorios, cómo se trabajaba entonces, cómo se operaba,

cómo los sanatorios estaban abiertos a todos los cirujanos, el comienzo de la Seguridad Social, qué pasaba con el seguro libre y con la clientela privada.

Te agradezco mucho esta comunicación tan interesante.

Prof. Durán Sacristán

Me veo felizmente obligado por alusiones a intervenir. En primer término, para darle las gracias y felicitaciones al Prof. Vázquez de Quevedo. Es una persona dedicada a la historia de la cirugía durante muchos años. Ha sido Catedrático de Historia de la Medicina en Santander, siendo él un eminente cirujano general.

Todo lo que ha dicho sobre la Historia de la Cirugía Contemporánea lo sabemos los que somos amigos suyos desde hace muchos años porque siempre hemos estado hablando de esos temas en cualquier oportunidad que había para ello. El Prof. Vázquez de Quevedo es una persona singular; fundó la Academia de Medicina y Cirugía de Cantabria, es el artífice de aquéllo y lo llevó en su mano muchos años hasta que cuajó. Santander es realmente una ciudad académica de la altura de las demás academias de la península. El Prof. Vázquez de Quevedo es el alma de esa Academia, actualmente es el Presidente de Honor, fue Presidente y creador de aquella Academia con mucha fortuna.

Todos los citados en su conferencia nos hacen estar un poco conmovidos, porque no en balde las personas que han salido son gente de la que tenemos todavía el hálito de sus palabras en nuestros oídos. Son gente que ha tenido una personalidad desgarradora enorme, aparte de su competencia quirúrgica y todos los que estamos aquí somos discípulos directos o indirectos de ellos, lo queramos o no. Son gente que han hecho un trabajo extraordinario en España y que realmente los frutos que tenga en el futuro quedarán dictados cuando termine la generación mía, que somos los que estamos en el borde de la conferencia que acaba de dar.

A mí me ha emocionado ver a mi maestro Vara, y sobre todo las palabras que ha dicho de él tan elogiosas y tan exactas, y rigurosas. También cuando ha mencionado al Prof. Martín Lagos, al que yo sustituí en esta Academia, y a sus contemporáneos, que les veíamos con admiración y con respeto desde lejos, pensando y deseando parecernos a ellos, cosa que claramente no hemos logrado.

Prof. Sánchez García

Parecería raro que un farmacólogo se levantase después de escuchar una magnífica conferencia sobre la historia de la cirugía, por la cual te felicito. Me levanto porque yo fui probablemente una de las últimas generaciones que tuvo el privilegio de ser alumno de estos señores cuando trabajaban en San Carlos. En aquellos años, los estudiantes, cuando entrábamos en la Facultad, íbamos a la sala de disecciones, después a un quirófano donde operaba D. León Cardinal, un hombre alto, moreno, flaco y serio. También veíamos operar a un discípulo suyo, D. José Estella, un hombre joven, activo y agresivo y que en el quirófano tenía muy mal carácter. Todos ellos fueron profesores míos y los recuerdo con un cariño fantástico; de hecho, el que fue profesor de cirugía mío fue D. Alfonso de la Fuente Chaos.

Es una época en la que el centro neurálgico de la medicina estaba en San Carlos, y por allí también rondaba la figura en espíritu de D. Santiago Ramón y Cajal, que a todos nos impresionaba mucho. Muchas gracias y muchas felicidades.

Prof. Manuel Díaz-Rubio García

Querido compañero, querido Paco, compañero de los sinsabores que tiene dedicarse en los ratos libres al estudio de los que nos precedieron, a nuestros maestros, que es una forma de guardar siempre la gratitud que les debemos y por eso estamos hoy aquí. Me ha gustado la conferencia, has hecho un recorrido verdaderamente precioso de los hospitales con la profundidad obviamente que te permite el tiempo de que dispones, y a todos nos trae recuerdos, a todos los que nos hemos interesado, nos rememora los tiempos y los días que hemos pasado leyendo las biografías de todos estos personajes.

Me gustaría que nos pudieras profundizar en la gran diferencia que había tanto en la cirugía como en la medicina de las escuelas formadas en diferentes sitios. Hasta los años 50 la mayoría de los médicos que has mencionado de la Escuela Madrileña se formaron en Alemania, muy a diferencia de lo que ocurría con los compañeros catalanes que se formaban fundamentalmente en las escuelas francesas. Esta preponderancia y estas dos formas de enfocar la medicina fueron muy importantes, y de hecho el sentimiento de que siempre

había dos escuelas, la Escuela de Madrid y la Escuela de Barcelona, era una realidad porque la mentalidad era muy diferente, la forma de concebir la medicina era muy diferente, la forma del trato con el paciente, la forma de escribir los artículos... Los cirujanos catalanes, igual que los clínicos catalanes, se prestigiaban a base de tener su propio epónimo; era raro que hubiera un significado y un gran médico catalán que no tuviera una enfermedad que llevara su apellido, un signo, una maniobra, un artilugio operatorio o una pinza determinada, cosa que en Madrid apenas hubo. Eran dos concepciones muy diferentes de la medicina y de la cirugía, y obviamente, manteniendo el concepto de que tanto un grupo como otro eran grandísimos cirujanos, no se valora la valía de los cirujanos, pero sí el concepto que cada uno de ellos tenía de la medicina en base a su propia formación; luego evolucionamos, pasamos de la medicina enciclopédica, que es lo que representa aquella época, a la medicina sintética, que es la medicina anglosajona, que es la que se ha impuesto definitivamente en el desarrollo de las especialidades.

Quiero felicitarte, agradecerte siempre tu ayuda, tu maestría, los consejos que das, la información que siempre facilitas a título personal y a título institucional. Felicitarte porque has traído un tema muy importante que es el recorrido histórico de los que fueron nuestros maestros, y lo has hecho con una secuencia de hospitales, con una secuencia de maestros, que nos deja a todos un grandísimo sabor de boca. Al igual que el Prof. Tamames, te reto a que nos traigas cual fue la formación de estos médicos, si tú crees que todavía eso se mantiene en las escuelas o no. Actualmente estamos en crisis en las escuelas; hoy, con el desarrollo de los protocolos, de las guías de actuación clínica, da igual ir a un sitio o a otro, al final te aplican un protocolo que tienen las sociedades internacionales.

A tu modo de ver, ¿las escuelas siguen existiendo?, ¿hay una crisis de escuela?, ¿esa crisis de escuela, si es que la hay, desaparecerá o es un crisis de escuela que está tan profundamente instaurada que va a ser muy difícil que puedan cambiarlo las nuevas generaciones?

Muchas gracias de nuevo y mi felicitación.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Día peculiar en cuanto a las dos magníficas intervenciones del Prof. García-Sancho y del Prof. Vázquez de Quevedo. Forzosamente,

los que hemos cumplido muchos años y hemos vivido en determinadas escuelas médicas nos tenemos que sentir emocionados en estos momentos.

Es muy difícil evitar lo que la emoción puede dictarnos. Vaya con esto mis palabras, el tributo de recuerdo, de admiración, de afecto y de cariño a todos los que nos han precedido en esta Academia, en la Facultad de Medicina, en Barcelona...

Verdaderamente me encuentro emocionado. Gracias al Prof. García-Sancho por su magnífico trabajo, por su magnífica exposición; lo mismo al Prof. Vázquez de Quevedo. Sepan que con todo afecto y con toda dedicación seguiremos con lo que ustedes nos pidan, lo que esta Academia necesite, que como siempre es una institución entregada a la medicina, al bien social de la medicina, etc.

Reciban mi más afectuoso abrazo. Todos nos hemos emocionado al recordar a todos nuestros maestros, sus aptitudes, sus enseñanzas, su manera de actuar. Procuremos que esa emoción que surge de los sentimientos profundos de las personas no decaiga en modo alguno en esta Academia, que sea capaz de que cada uno de sus integrantes sienta la emoción que todos hemos sentido al recordar, a través de estas dos magníficas comunicaciones, a los que han sido maestros esenciales de todos nosotros. Tengan todos ellos el reconocimiento de los que hemos sido sus discípulos, que sin duda procuraremos por encima de muchas cosas mantener lo que esta Academia siempre ha sido, es y será.

XXIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 20 DE NOVIEMBRE DE 2007

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

**LAS CÉLULAS CLARAS Y PÁLIDAS
DE LA EPIDERMIS DEL PEZÓN:
ESTUDIO CRÍTICO DE SUS VARIEDADES**
*CLEAR AND PALE CELLS OF THE NIPPLE
EPIDERMIS: A CRITICAL STUDY OF THEIR
VARIETIES*

Por el Excmo. Sr. D. J. FERNANDO VAL BERNAL

Académico de Número y Presidente
Real Academia de Medicina de Cantabria

**APORTACIONES DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA
DE LOS ALIMENTOS A LA MEJORA DE LA SALUD**
*CONTRIBUTIONS OF THE SCIENCE AND FOOD
TECHNOLOGY TO THE IMPROVEMENT OF HEALTH*

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO OTERO HERMIDA

Académico de Número
Real Academia de Medicina de Cantabria

**LAS CÉLULAS CLARAS Y PÁLIDAS
DE LA EPIDERMIS DEL PEZÓN:
ESTUDIO CRÍTICO DE SUS VARIETADES**
***CLEAR AND PALE CELLS OF THE NIPPLE
EPIDERMIS: A CRITICAL STUDY OF THEIR
VARIETIES***

Por el Excmo. Sr. D. J. FERNANDO VAL BERNAL

Académico de Número y Presidente
Real Academia de Medicina de Cantabria

Resumen

El epitelio escamoso del complejo pezón-areola puede contener células pálidas tales como: células de la enfermedad de Paget (CEP), células de Toker (CT), y las denominadas células claras (CC). Las CEP son grandes, atípicas, frecuentemente concentradas en la capa basal. Reaccionan para EMA, CAM5.2, citoqueratina 7 y oncoproteína HER2/neu. Las CT tienen núcleos redondeados con escasa cromatina, reactividad para EMA, CAM5.2, y citoqueratina 7, y arreactividad para HER2/neu oncoproteína. La mayoría de las denominadas CC epidérmicas corresponden a disqueratosis pagetoide y son reactivas a la citoqueratina 34-beta-E12. Otras CC con morfología en anillo de sello corresponden a artefactos de fijación.

Abstract

The stratified squamous epithelium of the nipple-areola complex may contain pale cells including: Paget's disease cells (PDCs), Toker cells (TCs), and so-called clear cells (CCs). PDCs are atypical, commonly concentrated along the basal layer. They stain for EMA, CAM5.2, cytokeratin 7, and HER2/neu oncoprotein. TCs are bland cells with roundish and scant-chromatin nuclei. TCs are reactive for EMA, CAM5.2, and cytokeratin 7, but show negativity for HER2/neu oncoprotein. The majority of cells that have been called epidermal CCs fit the features of pagetoid dyskeratosis, reactive for high molecular weight cytoke-

ratin. Other CCs showing signet-ring morphology correspond to a fixation artefact.

INTRODUCCIÓN

El complejo pezón-areola es un área circular de la piel mamaria que muestra aumento de la pigmentación melánica. El pezón se sitúa elevado centralmente sobre la areola circundante y en su vértice desembocan entre 15 y 20 conductos mamarios colectores (o porciones terminales de los senos lactíferos). Tanto el pezón como la areola muestran un epitelio poliestratificado plano queratinizante que se extiende en las porciones terminales de los conductos colectores. Éstos, en la mama no lactante, están ocluidos por tapones de queratina. Los senos lactíferos presentan un epitelio columnar con una capa mioepitelial situada entre aquél y la membrana basal y al corte transversal aparecen plegados o con contornos aserrados.

En los trabajos publicados sobre la epidermis del complejo pezón-areola se describen diversos tipos de células de apariencia pálida o clara. Las más comunes son las siguientes: (1) células de la enfermedad de Paget; (2) células de Tokér; y (3) células claras epidérmicas, término usado por los diversos autores.

CÉLULAS DE LA ENFERMEDAD DE PAGET

Alfred Velpeau fue el primero en describir una lesión costrosa, en el pezón de dos pacientes, que hoy denominamos enfermedad de Paget (1). Sin embargo, el ilustre cirujano francés no siguió la evolución de sus pacientes por lo que no estableció ninguna relación entre la lesión del pezón y el carcinoma. En 1874, Sir James Paget describió una erupción del pezón y areola con características de eczema o psoriasis, que se seguía de cáncer mamario en un lapso no mayor de 2 años (2). La lesión del pezón condicionaba el cáncer mamario subyacente. No obstante, Paget no describió la histopatología de la entidad. El escocés George Thin ilustró, por primera vez, las células malignas de la epidermis y avanzó la idea de que la secreción de los conductos mamarios lesiona la epidermis y este proceso induce el carcinoma subyacente (3). El concepto de que la enfermedad de Paget representa la extensión de células malignas a la epidermis, a partir de un carcinoma mamario de los conductos lactíferos, fue es-

tablecido en 1904 por internista de Estocolmo Jacobaeus, basándose en una excelente descripción microscópica de 3 casos (4). Estas observaciones fueron confirmadas, en 1927, por Sir Robert Muir quien también describió la enfermedad de Paget secundaria a la invasión directa de la epidermis por un carcinoma infiltrante mamario (5).

Se estima que la enfermedad de Paget se desarrolla en el 1-4,3% de todos los carcinomas de mama, de tipo *in situ* o infiltrante (6). En nuestra serie la edad media de las pacientes es de 61 años con un rango de 38 a 84 años. Clínicamente, la lesión está centrada en el pezón y más tarde se extiende a la areola y a la epidermis circundante. El pezón puede aparecer normal, eritematoso, eczematoso, hemorrágico, pigmentado, retraído o ulcerado. Se suele asociar con prurito, escozor o dolor. Microscópicamente, las células que invaden la epidermis son grandes, de citoplasma amplio, pálido o claro con núcleos voluminosos, atípicos (Figura 1) provistos de nucleolos prominentes, más numerosas en la capa basal. Dichas células muestran mitosis, aparecen aisladas o en grupos, ocasionalmente formando

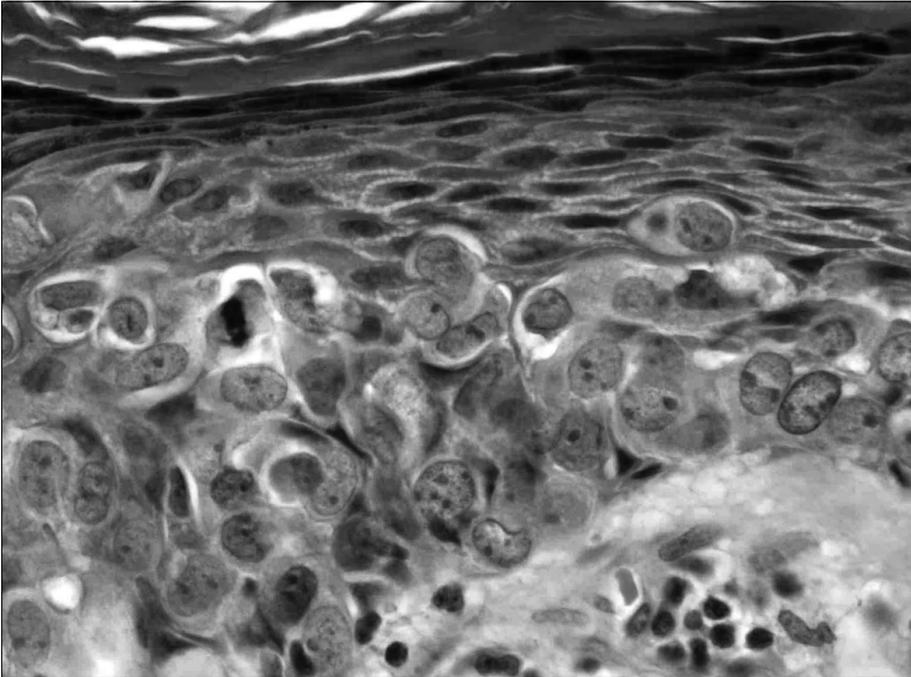


FIGURA 1: Células de la enfermedad de Paget invadiendo la epidermis del pezón. Se observa una célula en mitosis.

estructuras glandulares. Pueden mostrar marcado pleomorfismo o anaplasia. Eventualmente presentan pigmento melánico en su citoplasma lo que puede inducir a un diagnóstico erróneo de melanoma (7). Este pigmento se transfiere desde los melanocitos, probablemente por un proceso de citocrinia. El dermis superficial generalmente aparece infiltrado por una reacción linfocitaria que varía de moderada a intensa.

El carcinoma subyacente, *in situ* o infiltrante, se encuentra en más del 95% de los casos y es, en su inmensa mayoría, de tipo ductal. El carcinoma intraductal suele ser de patrón sólido o comedo.

Las células de la enfermedad de Paget muestran reactividad para el antígeno epitelial de membrana (EMA), citoqueratina de bajo peso molecular (CKBPM), citoqueratina 7 (CK7), antígeno carcinoembriónico (CEA) policlonal y oncoproteína HER2/neu y son negativas con la tinción para citoqueratina de alto peso molecular (CKAPM).

De Potter y cols. (8) concluyeron que las células de Paget, que expresan la proteína neu, se extienden por la epidermis debido a la motilidad inducida por un factor quimiotáctico producido por los queratinocitos. La motilidad se inhibía utilizando anticuerpos monoclonales contra el dominio extracelular de la oncoproteína neu. En los raros casos de enfermedad de Paget, sin carcinoma ductal subyacente, se sugiere que se trata de un carcinoma *in situ* formado a partir de la transformación de células ductales intraepidérmicas o de células multipotenciales de localización basal con capacidad de diferenciación glandular.

CÉLULAS DE TOKER

En 1962, Orr y Parish, dos investigadores de la Universidad de Birmingham en el Reino Unido, estudiando 60 casos de enfermedad de Paget de diferentes procedencias, observaron unas células claras que recordaban a las de la enfermedad de Paget, que podían ser observadas en la epidermis del pezón normal, aunque en escaso número (9). Los autores mencionaron brevemente estas células y las ilustraron en una figura (su figura 5). Sin embargo, no elaboraron ninguna teoría sobre ellas ni les dieron ningún significado. Por otra parte, los citados autores concluyeron, en su estudio, que las células de la enfermedad de Paget no eran neoplásicas y sugirieron que correspondían a melanocitos degenerados.

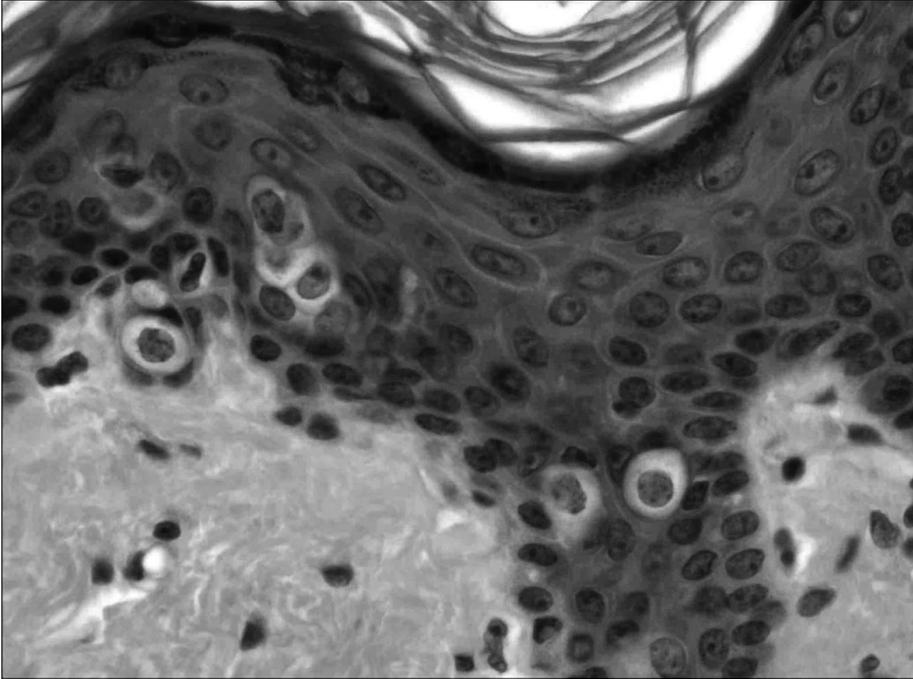


FIGURA 2: Células de Tokier. Elementos aislados pálidos sin atipia que predominan en la capa basal.

En 1970, Cyril Tokier publicó en la revista *Cancer*, una detallada descripción de las células de la epidermis del pezón que hoy llevan su nombre (10). Tokier detectó estas células mediante la microscopía convencional, en los pezones de mastectomías radicales por carcinoma mamario. Las características de su observación fueron las siguientes: (a) Los pezones no mostraban ninguna anomalía macroscópica. (b) Las células estaban presentes en aproximadamente 10% de los casos. (c) Estas células eran más numerosas en la zona basal del epitelio, se disponían aisladamente o en grupos y en éstos en ocasiones se formaban luces, constituyendo pequeños túbulos. (d) Las células eran de mayor tamaño que los queratinocitos, aunque de menor tamaño que las de la enfermedad de Paget, y mostraban un citoplasma abundante, pálido y núcleo grande con escasa cromatina y nucleolo visible (Figura 2). Estos elementos eran monomorfos, con escasas mitosis y podían mostrar pigmento melánico en su citoplasma, transferido de los melanocitos. Siguiendo con su estudio, Tokier

observó estas mismas células en pezones de autopsia de mamas sin carcinoma, tanto en varones como en mujeres.

En nuestra serie identificamos células de Toker en el 8,3% de las mastectomías por carcinoma, en mujeres de 55 años de edad media, con un rango de 33 a 80 años. La incidencia que hemos observado es comparable a la de otro prestigioso autor (11). Estas células se observan en la epidermis vecina a la apertura de los conductos colectores. Las células de Toker pueden coexistir con las de la enfermedad de Paget e incluso mostrar hiperplasia (12).

El estudio inmunohistoquímico revela que las células de Toker presentan reactividad para EMA, CKBPM y CK7. Sin embargo, muestran reactividad negativa para CEA policlonal y oncoproteína HER2/neu. Por tanto este perfil es distinto al que presentan las células de la enfermedad de Paget.

Las células de Toker deben ser tenidas en cuenta en las biopsias del pezón para no confundirlas con elementos carcinomatosos de la enfermedad de Paget.

CÉLULAS CLARAS DE LA EPIDERMIS DEL PEZÓN

Las células claras de la epidermis del pezón tienen morfología variable, se encuentran incidentalmente, han sido ilustradas para diferenciarlas de las células de la enfermedad de Paget, y han sido interpretadas de diversa manera por los distintos autores. Rosen (13) describió dos variedades: (a) tipo 1, células claras de núcleo pequeño, picnótico, central, rodeado por un halo claro; y (b) tipo 2, células claras vacuoladas con núcleo excéntrico y apariencia en anillo de sello. El tipo 1 ha sido ilustrado también por Page y Anderson (14), Rosen y Oberman (15) y Li y Urmacher (16). Estos últimos autores identifican las células claras de tipo 1 como células de Toker (16). El tipo 2 ha sido igualmente ilustrado por Tavassoli (17) y por Collins y Schnitt (18).

El estudio rutinario del pezón, en las piezas de mastectomía por carcinoma de mama en la mujer, durante nuestra práctica de la patología quirúrgica, nos ha convencido de que lo que se ha venido llamando células claras de la epidermis del pezón, corresponde en su mayoría a las células de la disqueratosis pagetoide. Las células claras con morfología en anillo de sello creemos que son un artefacto de fijación por el formol (19).

1. Disqueratosis pagetoide de la epidermis del pezón

Las células de la disqueratosis pagetoide se definen como queratinocitos grandes, con límites citoplásmicos netos, provistos de núcleo central, condensado, picnótico, y citoplasma pálido, ligeramente acidófilo, con un halo claro perinuclear (Figura 3). Estas células se consideraron un artefacto epidérmico (20,21). Tschén y cols (22) determinaron que dichos elementos son queratinocitos pálidos, normales que en ocasiones proliferan. Nosotros los hemos estudiado extensamente en diversas localizaciones y los hemos descrito por primera vez en las mucosas y en el pezón (19, 23-26).

La disqueratosis pagetoide se considera una respuesta selectiva, en forma de queratinización prematura, en la que una pequeña parte de la población normal de los queratinocitos pálidos es inducida a proliferar. A diferencia de otras formas de disqueratosis, la disqueratosis pagetoide es un hallazgo incidental. Las células maduran hasta escamas ortoqueratóticas sin que aparezcan fenómenos de paraque-

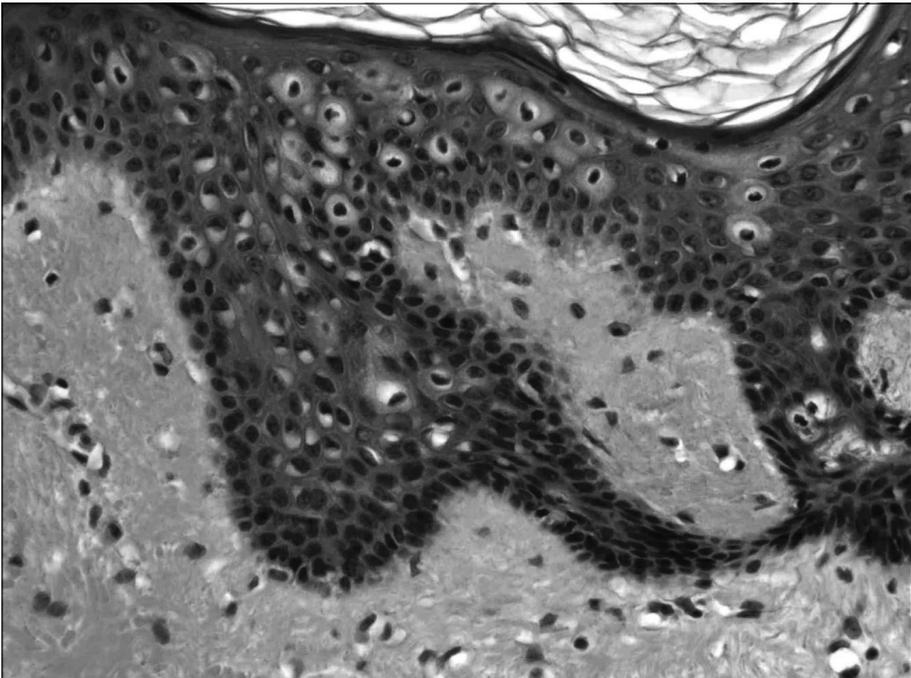


FIGURA 3: Células de la disqueratosis pagetoide. Presencia de queratinocitos pálidos de núcleo picnótico, halo claro perinuclear y citoplasma pálido.

ratosiis o acantolisis. Entre los inductores de la proliferaci3n la fricci3n, o el roce se consideran los m1s probables. El pez3n, tanto normal como patol3gico, es susceptible a traumatismos, como resultado de su protrusi3n, y a fricci3n o roce, por el contacto con las estructuras circundantes.

En nuestra serie la edad media de las pacientes con disqueratosis pagetoide es de 59 a1os con un rango de 25 a 90 a1os. Seg3n nuestra experiencia la disqueratosis pagetoide es un hallazgo frecuente en el complejo pez3n-areola, observ1ndose en el 64% de los casos. Sin embargo, solamente en el 13% de los casos la alteraci3n es intensa. En estos casos existe el riesgo de hacer un diagn3stico equivocado de enfermedad de Paget.

Las c3lulas de la disqueratosis pagetoide muestran reactividad para la CKAPM y son negativas con la tinci3n para EMA, CKBPM, CK7, CEA, y oncoproteina HER2/neu. En casos dudosos, este panel diferencia estas c3lulas de las de la enfermedad de Paget.

El examen histol3gico de rutina es generalmente suficiente para distinguir la disqueratosis pagetoide y diferenciarla de otras entidades que pueden localizarse en el pez3n como la enfermedad de Bowen de c3lulas claras (27), el melanoma de extensi3n superficial (28), la papulosis de c3lulas claras (29), la coilocitosis (verrugas) y la presencia de c3lulas ricas en gluc3geno. En peque1as muestras, con escasas c3lulas, un panel inmunohistoqu3mico adecuado facilitar1 el diagn3stico.

2. C3lulas claras con morfolog3a en anillo de sello en la epidermis del pez3n

C3lulas claras vacuolizadas con n3cleo exc3ntrico y aspecto en anillo de sello (Figura 4) han sido descritas dentro del grupo general de c3lulas claras de la epidermis del pez3n (13, 17, 18). Las c3lulas contienen vacuolas que no reaccionan con mucicarmin, PAS, PAS-diastasa, azul alciano o hierro coloidal. Las vacuolas est1n vac3as y el citoplasma extravacuolar reacciona como el resto de los queratinocitos. En nuestra serie estas c3lulas se observaban aisladamente entre los queratinocitos. Sin embargo en el 0,7% de nuestra serie, las c3lulas con morfolog3a en anillo de sello ocupaban la casi totalidad del epitelio escamoso.

Aunque diversas monograf3as dedicadas a la patolog3a mamaria y

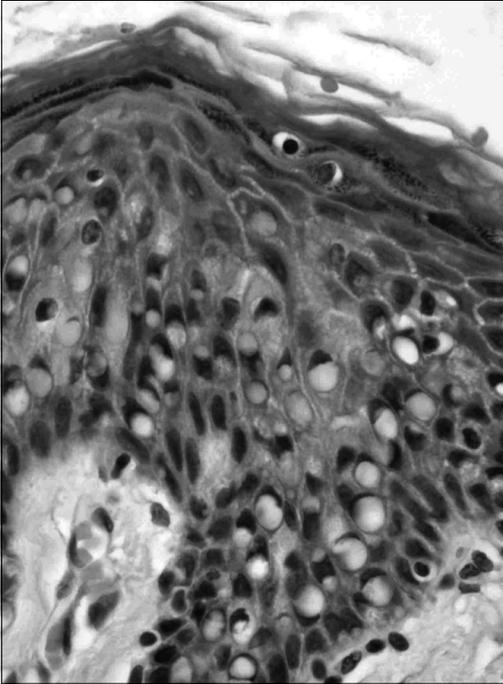


FIGURA 4: Células claras con aspecto en anillo de sello. Son queratinocitos vacuolados con núcleo desplazado, por efecto de la fijación con formol.

artículos realizados por prestigiosos autores consideran que estas células son genuinos queratinocitos, nosotros hemos determinado que son artefactos de fijación por el formol. Así, Mehregan y Pinkus, estudiando la epidermis de la piel en general, describieron dichas células como artefactos debido a la fijación a bajas temperaturas (30). Luna, también las incluyó en la sección de artefactos, en su monografía dedicada a métodos histológicos (31). Por otra parte células artefacto con morfología en anillo de sello se han descrito también en otros tejidos, tales como mucosa gastrointestinal (32) o linfomas malignos

(33, 34). Estas células pueden inducir a confusión con carcinoma en anillo de sello, y se han atribuido a la fijación con formol.

BIBLIOGRAFÍA

1. VELPEAU, A.: *Traité des maladies du sein et de la région mammaire*. Paris, Masson, 1854.
2. PAGET, J.: «On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland». *St Bartholomew's Hosp Rep* 1874; 10: 87-89.
3. THIN, G.: «Malignant papillary dermatitis of the nipple and the breast tumors with which it is found associated». *Br Med J* 1881;1:760-763, 798-801.
4. JACOBÆUS, H.C.: «Paget's disease und sein Verhältniss zum Milchdrüsenkarzinom». *Virchow Arch* 1904; 178: 124-142.
5. MUIR, R.: «Paget's disease of the nipple and its relationships. *J Pathol Bacteriol* 1927;30:451-471.
6. BANE, A.; MULLIGAN, A.M.; O'MALLEY, F.P.: *Diseases of the nipple*. En:

- O'MALLEY, F.P.; PINDER, S., editors. *Breast Pathology*. Philadelphia, Churchill Livingstone 2007; 139-148.
7. REQUENA, L.; SANGUEZA, M.; SANGUEZA, O.P.; KUTZNER, H.: «Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma»: *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 189-198.
 8. DE POTTER, C.R.; EECKHOUT, I.; SCHELFHOUT, A.-M.; GEERTS, M.-L.; ROELS, H.J.: «Keratinocyte induced chemotaxis in the pathogenesis of Paget's disease of the breast». *Histopathology* 1994; 24: 349-356.
 9. ORR, J.W.; PARISH, D.J.: «The nature of the nipple changes in Paget's disease». *J Pathol Bacteriol* 1962; 84: 201-208.
 10. TOKER, C.: «Clear cells of the nipple epidermis». *Cancer* 1970; 25: 601-610.
 11. ROSAI, J.: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Ninth edition. Edinburgh, Mosby, 2004; 1813-1815.
 12. VAN DER PUTTE, S.C.J.; TOONSTRA, J.; HENNIPMAN, A.: «Mammary Paget's disease confined to the areola and associated with multifocal Toker cell hyperplasia». *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 487-493.
 13. ROSEN, P.P.: *Rosen's Breast Pathology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997; 493-506.
 14. PAGE, D.L.; ANDERSON, T.J.: *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987; 184-186.
 15. ROSEN, P.P.; OBERMAN, H.A.: *Tumors of the Mammary Gland. Atlas of Tumor Pathology*, third series, fascicle 7. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1993; 266-270.
 16. LI, M.; URMACHER, C.D.: *Normal skin*. En: Mills, S.E., editor: *Histology for Pathologists*, third edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 3-28.
 17. TAVASSOLI, F.A.: *Pathology of the breast*, second edition. Stamford, Connecticut, Appleton & Lange, 1999; 1-25.
 18. COLLINS, L.C.; SCHNITT, S.J. *Breast*. En: Mills, S.E., editor: *Histology for Pathologists*, third edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 57-71.
 19. GARIJO, M.F.; VAL, D.; VAL-BERNAL, J.F.: «Pagetoid dyskeratosis of the nipple epidermis: an incidental finding mimicking Paget disease of the nipple». Aceptado en APMIS.
 20. MEHREGAN, A.H.: «Clear epidermal cells: an artefact». *J Cutan Pathol* 1980; 7: 1154-1158.
 21. CIVATTE, J.: «Clear-cell tumors of the skin: a histopathologic review». *J Cutan Pathol* 1984; 11: 165-175.
 22. TSCHEN, J.A.; MCGAVRAN, M.H.; KETTLER, A.H.: «Pagetoid dyskeratosis: a selective keratinocytic response». *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 891-894.
 23. VAL-BERNAL, J.F.; GARIJO, M.F.: «Pagetoid dyskeratosis of the prepuce. An incidental histologic finding resembling extramammary Paget disease». *J Cutan Pathol* 2000; 27: 387-391.
 24. VAL-BERNAL, J.F.; PINTO, J.; GARIJO, M.F.; GÓMEZ, M.S.: «Pagetoid dyskeratosis of the cervix. An incidental histologic finding in uterine prolapse». *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1518-1523.
 25. GARIJO, M.F.; VAL, D.; VAL-BERNAL, J.F.: «Pagetoid dyskeratosis of the lips». *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 329-333.

26. VAL-BERNAL, J.F.; PINTO, J.: «Pagetoid dyskeratosis is a frequent incidental finding in hemorrhoidal disease». *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1058-1062.
27. SUSTER, S.: «Clear cell tumors of the skin». *Sem Diagn Pathol* 1996; 13: 40-59.
28. CLARK, W.J.; ELDER, D.E.; VAN HORN, M.: «The biologic forms of malignant melanoma». *Hum Pathol* 1986; 17: 443-450.
29. KUO, T.-T.; CHAN, H.-L.; HSUEH, S.: «Clear cell papulosis of the skin. A new entity with histogenetic implications for cutaneous Paget's disease». *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 827-834.
30. MEHREGAN, A.H.; PINKUS, H.: «Artifacts in dermal histopathology». *Arch Dermatol* 1966; 94: 218-225.
31. LUNA, L.G.: *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, third edition. New York, McGraw-Hill Book Company, 1968; 247.
32. WU, M.L.-C.; NATARAJAN, S.; LEWIN, K.J.: «Peculiar artefacts mimicking carcinoma». *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1473-1476.
33. PERRONE, T.; FRIZZERA, G.; ROSAI, J.: «Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis. A clinicopathologic study of 60 cases». *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 176-191.
34. ARISTA-NASR, J.; ROMERO-LAGARZA, P.; PICHARDO-BAHENA, R.: «Artifactual signet-ring-like cells in endoscopic biopsy of gastric lymphoma». *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 623-625.

INTERVENCIÓN DEL PROF. SANZ ESPONERA

En primer lugar, quiero felicitar al Prof. Val Bernal; todos han visto que es un patólogo eminente, un patólogo que está haciendo aportaciones personales a distintos campos de la Patología, y hoy nos ha traído uno de los campos que está citado en la literatura en todas las revistas y libros clásicos. Es un tema que ha sido de una gran controversia en patología; nos planteamos la enfermedad de Paget como una enfermedad en la cual realmente se discutía mucho si tendría que haber un carcinoma detrás de ella y cómo se producía, en caso de que así fuera, la emigración de las células tumorales hasta llegar a la epidermis y constituir estos acúmulos tan característicos y cómo podíamos identificarlos; todos consideramos que siempre hay un carcinoma bien sea *in situ*, bien sea invasivo, que bien sea por una emigración a través del conducto, bien sea por una transformación *in situ* del propio conducto intraepidérmico, o bien sea por estas células de reserva que hay en el pezón, es donde se origina esta transformación de estas células de Paget que tienen estas características.

Te ha faltado señalar lo de las mucinas, ya que es importante

diferenciar entre las células de Paget y las células de Toker; hay distintos tipos de mucinas que nos pueden permitir afinar bastante para diferenciar una y otra célula.

Dentro del Paget, ¿en sus casos se ha encontrado siempre un carcinoma? ¿Qué tipo de carcinoma, *in situ* o carcinoma invasor? Las células de Toker hoy se consideran como una lesión neoplásica, como una lesión que precedería a la transformación maligna y consideran algunos que pudiera ser que a partir de las células madre que hay en la epidermis llegar a transformarse y servirnos un poco de guía para comprender la transformación maligna de estas células y formar carcinomas.

Creo que siempre hay un gran problema con los artefactos en patología; nos ha mostrado brillantemente las distintas aportaciones de distintos autores, que para nosotros son muchos de ellos la Biblia, y en los cuales se ha demostrado cuándo se podía hablar de fenómenos en las alteraciones por la fijación y cuáles eran consecuencia de la morfología celular.

Creo que la presentación que nos ha hecho el Prof. Val Bernal es de una gran brillantez; es uno de los campos en los que ha hecho aportaciones muy importantes hoy en la Patología y por eso me felicito y te felicito porque hayas estado esta tarde con nosotros compartiendo esta sesión.

**APORTACIONES DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA
DE LOS ALIMENTOS A LA MEJORA DE LA SALUD**
***CONTRIBUTIONS OF THE SCIENCE AND FOOD
TECHNOLOGY TO THE IMPROVEMENT OF HEALTH***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO OTERO HERMIDA

Académico de Número
Real Academia de Medicina de Cantabria

Resumen

Se revisan históricamente las relaciones de la alimentación con el estado de salud/enfermedad de la población, desde el empirismo hipocrático hasta los estudios científicos de epidemiología nutricional.

Se describen los fundamentos de la ciencia de los alimentos y las bases de la nutrición humana, identificando los problemas de salud relacionados con los hábitos alimentarios.

Se revisa la evolución de producción industrial de alimentos y finalmente se describen los grandes avances que permiten a la industria actual diseñar y conseguir una alimentación más saludable, a fin de reducir las patologías de la población relacionadas con la dieta.

Palabras clave: Alimentación, tecnología de alimentos, salud, ciencia de alimentos, procesado de alimentos, dieta.

Abstract

The relations between nutrition and health/disease in the population are historically revised, beginning with the sight of the hippocratic empiricism and ending with the right provided by the scientific studies of nutritional epidemiology.

The fundaments in food science and the basis of human nutrition are described, identifying the health problems related with nutritional habits.

The evolution of the industrial production of food is revised and they are also described the great advances that allow to the actual industry to design

and to get a more healthful nutrition with the aim of reducing the pathologies in the population related with the diet.

Key word: Food, food technology, health, food science, food processing, diet.

«... que el alimento sea tu mejor medicamento...
HIPÓCRATES DE COS (460-377 a.C.)

1. RELACIONES DE LA ALIMENTACION CON LA SALUD

El interés por los alimentos y las relaciones de la dieta con la salud es muy antiguo y los intentos iniciales de organizar los conceptos dietéticos, están vinculados más a la historia del derecho y la religión que a la medicina. Son muchos los ejemplos recogidos en los libros sagrados religiosos. Así en Babilonia, el Código Hammurabi (1792-1750 a.C.), recoge el primer conjunto de leyes conocido, recibidas por Hammurabi del dios Marduk. Consta de 282 Leyes, muchas de las cuales se refieren a temas de producción de alimentos [1]. La posible incidencia de los alimentos sobre la salud o la enfermedad, también aparecen citados en la Biblia, siendo muy evidentes en los relatos recogidos en los libros del Antiguo testamento (Exodo, Levítico y Deuteronomio), indican como Moisés (s. XIV- s. XIII a.C.) promulga la «Primera Ley Alimenticia» (Levítico 11:1-47 y Deuteronomio 14 : 2 – 21): «... Únicamente pueden ser comidos los animales que tienen la pezuña ahorquillada y dividida en dos uñas y que además rumien...». Animales impuros: *el camello, el cerdo, la liebre, el tejón*. Animales Puros: *la oveja, la vaca, la cabra, el ciervo* [2]. Los egipcios, según Herodoto (historiador griego, 470 - 399 a.C), creían que los alimentos constituían el origen de todas las enfermedades y que la cantidad de alimentos consumidos estaba relacionada con la preservación y mantenimiento de la salud. Sin embargo, las ideas que más difusión y trascendencia tuvieron en el futuro, fueron sin lugar a duda las provenientes de la medicina griega y romana.

En Grecia sobresalió sobre todo Hipócrates de Cos (460-377 a.C.). Es considerado el médico más grande de su tiempo y padre de la dietética. Entre sus obras destaca: *Aforismos*, libro clásico durante más de 2000 años, donde sentenció «*Que el alimento sea tu mejor medicamento*». Como consecuencia de sus enseñanzas dogmáticas, prácticamente todo el saber sobre la dietética, perduró hasta finales de la Edad Media [3]. Por otra parte, Hipócrates también formuló una

importante teoría, que relaciona la alimentación con el estado de salud del hombre, siendo célebres sus aseveraciones: «... *El cuerpo humano tiene cuatro componentes, sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Estos son lo que completan su constitución y causan sus sufrimientos, su salud. La salud es, primariamente, aquel estado en el cual estas substancias constituyentes se encuentran en la proporción adecuada y bien mezcladas...*». Por razones aludidas la dietética ocupa un lugar prominente en la medicina hipocrática, aunque no debemos olvidar que para los griegos la dieta era, además de un régimen alimenticio, un modo de vida en general.

En el imperio romano sobresalió con luz propia Galeno (130-200), que aunque era un médico griego, ejerció su magisterio en Roma. Siguió los principios dietéticos de Hipócrates. Su obra de mayor resonancia fue: «*Sobre las cosas nutritivas*», en la que aplica ciertos tipos de dieta con fines terapéuticos. Las ideas de Hipócrates y Galeno, junto con la incorporación de la cultura árabe y judaica, van a ser punto de referencia y estarán presentes desde el s. v a.C. hasta el s. xv, con una vigencia de más de 2000 años. «*La medicina tiene su origen en la dietética: los pitagóricos, cómo Hipócrates, se valían de la dieta para curar enfermedades y sólo si la dieta fracasaba, recurrían a los medicamentos*» [4].

Estas ideas de relacionar la dieta con el estado de salud o enfermedad dieron lugar a numerosos estudios a partir de los siglos XII y XIII, aunque desde el punto de vista de su trascendencia aparecieron pocas ideas nuevas hasta el siglo XVIII. Un hecho de gran importancia, lo constituyó la toma de Constantinopla por los turcos en el año 1453 y como consecuencia de ello quedó cortada la ruta de las especias (clavo, pimienta, azafrán, nuez moscada, canela, etc.), que se había mantenido durante la Edad Media. Esta circunstancia propició el inicio de las grandes exploraciones marítimas y establecimiento de nuevas rutas comerciales, por las dos potencias marítimas de la época, España y Portugal. En España los Reyes Católicos aprueban el proyecto «colombino» que propició el descubrimiento de América y Portugal inicia las rutas hacia oriente circunvalando África. Para la alimentación del viejo continente, el descubrimiento de América fue un factor de enorme trascendencia, ya que los verdaderos frutos de «El Dorado», fueron los nuevos alimentos traídos a Europa: el tomate, la patata, el maíz, las frutas tropicales y el cacao (alimento de los dioses).

Los cambios fundamentales se van a producir a partir del comienzo de la Edad Contemporánea a finales del s. XVIII, con la Revolución

Industrial, surgida en Gran Bretaña en la segunda mitad del s. XVIII, con el descubrimiento de la máquina de vapor [Papin, Newcomen (1705) y Watt (1767)]. El estudio científico de la nutrición recibe un impulso definitivo, gracias al conocimiento químico que aportó la obra de Lavoisier (1780) y su concepto energético de la alimentación : «... la respiración es una combustión...».

2. EPIDEMIOLOGÍA NUTRICIONAL. ENFERMEDADES CARENCIALES Y VITAMINAS

La aparición de las enfermedades en relación con los hábitos alimentarios, son de enorme importancia científico-práctica, para los nutricionistas. Podemos afirmar que la epidemiología constituye uno de los factores más importantes del desarrollo de la nutrición, especialmente si nos referimos a las enfermedades crónicas. El foco primario de la epidemiología nutricional contemporánea se centra en las principales patologías de la civilización occidental (problemas cardiovasculares, obesidad, diabetes, hipertensión). Asimismo los estudios que tratan los problemas contemporáneos de la salud deben basarse en el peso de la evidencia, que en este caso, es mayoritariamente epidemiológica [5] [6].

Enfermedades carenciales y vitaminas

El descubrimiento de las vitaminas es una de las páginas más brillantes de la ciencia moderna y un ejemplo de referencia de colaboración interdisciplinar en investigación científica, observación clínica y experimentación biológica. Los estudios sobre las vitaminas fueron iniciados por Gustav von Bunge y uno de sus discípulos Lunin, dados a conocer en su Tesis Doctoral en la Universidad de Dorpar (Estonia) en 1880, en la que indica «...*que la leche debe contener sustancias desconocidas indispensables para la vida...*». En 1905 el investigador holandés Pekelharing realizó experimentos semejantes a los de Lunin, llegando a las mismas conclusiones, pero su trabajo pasó desapercibido.

Frederick Gowland Hopkins, natural de Gran Bretaña (premio Nobel en 1929), realizó en 1912 un experimento que es considerado como la demostración definitiva de la existencia de las vitaminas en la leche,

proponiendo para estas sustancias desconocidas, el nombre de «*Factores accesorios de la alimentación*». Al holandés Christian Eijman (también Premio Nobel en 1929) debemos una contribución básica relacionada con la enfermedad del beriberi. Estudiando este padecimiento en las aves alimentadas con arroz sin descascarillar, permitió posteriormente descubrir la existencia de la vitamina B1 en la cutícula de arroz. La denominación de vitaminas, poco correcta desde el punto de vista químico, fue propuesta por el bioquímico polaco C. Funk, en 1912, gozando desde esta fecha de la aceptación general [7].

La ausencia de estos factores en la alimentación es la causa de las enfermedades carenciales: *el escorbuto (deficiencia de vit. C)*; produce hemorragias subcutáneas y alteraciones de las encías. *El beriberi (deficiencia de vit. B1 (Tiamina))*; produce síntomas neurológicos, anomalías cardiovasculares y edema. *La pelagra (deficiencia de niacina- ácido nicotínico)*; es la responsable de síntomas neurológicos y lesiones cutáneas. *Anemia perniciosa (deficiencia de vit. B12 (cianocobalamina))*; produce síntomas hematológicos, neurológicos y digestivos. *La ceguera nocturna (deficiencia de vit. A)*; genera lesiones oculares y opacidad de la córnea. *Raquitismo [deficiencia de vit. D (Colecalciferol)]*; su falta provoca hipocalcemia con resultado de raquitismo en niños y osteomalacia en el adulto (8). Los tratamientos culinarios y/o tecnológicos pueden provocar la pérdida de ciertas vitaminas.

3. MALNUTRICIÓN Y ENFERMEDAD

Hay dos estudios clásicos que demuestran la relación entre Alimentación y la Salud realizados en Gran Bretaña.

- Jhon Boyd Orr: «*Food, Health and Income*» (Alimentos, salud e ingresos). En este estudio las familias fueron clasificadas en cuatro grupos por sus ingresos, que representaban al conjunto de toda la población. El resultado encontrado demostró una mejoría progresiva de la salud al aumentar los ingresos.

- M'Gonigle y Kirby (1927): «*Poverty and Public Health*» (Pobreza y Salud Pública). Estudió la población de dos barrios insalubres de Stockton-on-Tees. Los habitantes de un barrio son trasladados a otro de condiciones sanitarias inmejorables. Sin embargo la mortalidad aumentó. La explicación fue el empeoramiento de la dieta por disminución del poder adquisitivo, como consecuencia del aumento de los gastos de las nuevas viviendas [9].

La mala alimentación puede contemplarse desde dos puntos de vista, teniendo en cuenta las deficiencias y los excesos en la ingesta de alimentos.

(a) Enfermedades por deficiencia alimenticias. Se producen fundamentalmente por: (1) Ingresos económicos insuficientes. (2) Regímenes hipocalóricos no controlados. (3) Alimentación no equilibrada.

Esta situación se produce fundamentalmente en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo.

(b) Enfermedades por excesos alimenticios. Son las enfermedades de la opulencia, típicas en las sociedades muy desarrolladas en los países industrializados. El exceso y la clase de los alimentos consumidos representa un factor de riesgo para multitud de patologías tales como: Enfermedad cardiovascular (tabaco, hipertensión, colesterol). Diabetes mellitus (obesidad). Enfermedad cerebro-vascular (sal, obesidad, alcohol). Obesidad. Cáncer (pecho, esófago, colon). Cirrosis (alcohol). Enfermedad ósea (déficit de calcio). Caries dental (limpieza bucal, déficit de F, carbohidratos) [10].

4. APORTACIONES TECNOLÓGICAS A LA MEJORA DE LA SALUD

La ayuda de la ciencia y la tecnología de los alimentos a la solución de los problemas de salud asociados a la alimentación, es muy diferente según se aborde este problema en los países en vías de desarrollo o los países industrializados. En términos generales los problemas nutricionales de la población se pueden dividir en tres categorías: (1) Subalimentación. (2) Enfermedades carenciales. (3) Enfermedades por exceso alimenticio

La primera categoría es motivada por una alimentación insuficiente o inadecuada y afecta a casi un sexto de la población mundial y en muchos países del continente africano se ha convertido en un problema endémico. La segunda categoría englobaría enfermedades de distinta naturaleza tales como: anemias nutricionales, desnutrición, malnutrición proteico energética (MPE), bocio endémico e hipovitaminosis A, que en su conjunto afectarían aproximadamente a un tercio de la población mundial. La tercera categoría es representativa de los países industrializados, en los que surgen enfermedades vincula-

das a los hábitos de vida, donde la alimentación juega un papel decisivo. Esta situación es la responsable en mayor o menor medida de gran parte de la patología cardio y cerebro vascular, obesidad, hipertensión, diabetes y ciertos tipos de cáncer, entre otras [11].

En el presente artículo nos ocupamos de las enfermedades asociadas al mundo industrializado y vinculadas con los hábitos alimenticios. En la preparación de ciertos alimentos de última generación que han venido en denominarse como «alimentos saludables» y alimentos «funcionales» (Healthy food y functional food) es preciso aplicar procesos tecnológicos en muchos casos complejos. Su desarrollo está en relación directa con la innovación tecnológica en la industria alimentaria.

5. LA INNOVACIÓN EN TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS

La innovación en la industria de alimentos debe basarse no sólo en los cambios tecnológicos que pueden ser introducidos a nivel industrial, si no que también debe incorporar los cambios sociales y medioambientales, con el objeto de producir alimentos que satisfagan las necesidades nutricionales, personales y sociales de los consumidores [12].

Los cambios en los hábitos alimentarios como consecuencia de los cambios sociales, son un motor importante para el desarrollo tecnológico de las industrias de alimentos. Ejemplos de estos supuestos los tenemos en la creciente urbanización y al mismo tiempo la incorporación de la mujer al mercado de trabajo. Se ha producido una concentración los puntos de consumo alejados de las zonas de producción y al mismo tiempo se ha creado una necesidad, la de disponer cada vez más de alimentos ya preparados y aptos para ser consumidos de forma directa. Otro aspecto a tener en cuenta es la creciente preocupación de los consumidores por los temas de salud relacionados con la dieta [13] [14].

En los últimos años se está produciendo en la sociedad una mayor sensibilización por el medio ambiente, el consumo energético y el efecto invernadero. Esto también se ha traducido en el interés por los alimentos «ecológicos» y «naturales», por lo que muchas empresas están orientando su producción en esta dirección. Esto también se ha traducido en un interés creciente por la minimización y aprovechamiento de residuos y subproductos como nueva fuente de materias primas, como

por ejemplo los sueros lácteos. Esto ha supuesto un vuelco tecnológico y el desarrollo de nuevos procesos de separación, como los basados en tecnología de membranas por citar un ejemplo [15].

Las innovaciones en la industria de alimentos vienen influenciadas muchas veces por factores externos, así por ejemplo las guerras Napoleónicas en Europa entre finales del s. XVIII y comienzos del XIX propiciaron el desarrollo de la conservación de los alimentos mediante calor y envasado hermético [16].

Durante la primera Guerra Mundial (1914-1918) se mejoraron y ampliaron los métodos de pasterización y esterilización y en la segunda Guerra Mundial (1939-1945) se introdujeron mejoras muy importantes en los métodos de secado y congelación rápida.

6. LOS DIEZ HITOS MAS IMPORTANTES EN TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS

La aparición de nuevos procesos tecnológicos es una consecuencia de la incorporación del progreso científico en diferentes ramas de la ciencia. Muchas veces la frontera entre un gran descubrimiento y su futura aplicación tecnológica no es siempre evidente y en muchos casos transcurren períodos de tiempo dilatados hasta que aparece la aplicación práctica. En este sentido, el avance en ciencia y tecnología de alimentos sigue idénticos caminos al descrito.

La relación que a continuación se indica por orden de importancia, fue elaborada por un jurado de expertos, durante la reunión celebrada para conmemoración del 50 aniversario de la fundación del «Institute Food Technology» (IFT), en 1989 en Chicago (USA). Dicho centro de investigación es uno de los de mayor prestigio internacional y pionero a nivel mundial, en la investigación en ciencia y tecnología de alimentos [17].

1. Procesado y envasado aséptico

Desarrollado en la década de 1940, se define como un proceso de esterilización a alta temperatura y tiempo corto (HTST) (high-temperature, short-time).

2. Enlatado seguro de conservas vegetales

Es el resultado de un proceso seguro para obtener un producto comercialmente estéril.

3. El horno de microondas

Desarrollado después de la segunda Guerra mundial, en 1946, por el estadounidense Percy Spencer. Finalmente, en 1953 se distribuyó para el hogar producido por la Tappan Company. Hoy su uso se extendió por el mundo entero y supuso una gran revolución en la tecnología de los alimentos.

4. Zumos de naranja concentrado y congelado

Desarrollado en el Departamento de Agricultura de los EE UU en la década de los años 1940.

5. Envasado en atmósferas controladas (CAP) para productos frescos y vegetales

Los sistemas de (CAP)(Controlled Atmosphere Packaging) se usan para reducir los niveles de oxígeno o incrementar la proporción de CO₂, para limitar la respiración y la producción de etileno inhibiendo así la maduración y alargando la vida de los productos refrigerados.

6. Secado por congelación (Liofilización)

Implica una congelación profunda y rápida, seguida de una eliminación del agua por sublimación mediante calentamiento del producto congelado a vacío. En 1960 se abrió la primera factoría de liofilización industrial de alimentos, siendo el café uno de los primeros productos desarrollados..

7. Congelación de alimentos

El desarrollo de nuevas técnicas de congelado ha permitido conocer la temperatura óptima de congelado y conservación. Las pérdidas de nutrientes se pueden considerar despreciables.

8. Concepto de actividad del agua

Las investigaciones de los últimos años han permitid establecer la influencia de la actividad del agua en la calidad, estabilidad y seguridad de los alimentos.

9. Fortificación de alimentos

Consiste en la adición de nutrientes incluidas vitaminas y minerales, que no están presentes, o se encuentran en cantidades insuficientes en ciertos alimentos, como la leche, los cereales de desayuno, zumos de fruta, etc.

10. Procesado mediante UHT ultra alta temperatura (Ultra-High-Temperature)

Consiste en calentar el producto a 132,22 ° C (270 °F) durante 1-3 segundos, con lo cual el producto se esteriliza y posteriormente se envasa asépticamente.

Como se ha podido comprobar, la ciencia y la tecnología de alimentos esta sufriendo una auténtica revolución tecnológica y se está produciendo un cambio de mentalidad en la industria para asimilar las nuevas tendencias en la fabricación de alimentos. En palabras del profesor Daryl Lund, de la Rutgers University : «... *es increíblemente manifiesto que la industria de alimentos deberá abandonar del concepto de "procesado de alimentos" e incorporar el concepto de "manufactura de alimentos"...*». Esto supone una adopción y adaptación de estrategias nuevas asociada a los nuevos sistemas de fabricación, los cuales requieren información de propiedades físicas, químicas y de transporte de materia; aplicaciones de la automatización y una comprensión profunda de las operaciones unitarias [18].

7. RELACIONES ENTRE TECNOLOGÍA Y SALUD EN LOS PAÍSES INDUSTRIALIZADOS

Como ya hemos comentado , en los países desarrollados los problemas de salud asociados a los hábitos alimenticios de la población, se refieren fundamentalmente, a las denominadas «enfermedades de la abundancia», de gran prevalencia en el mundo occidental y por lo tanto también en España, aunque con menor incidencia. En la Tabla I, se indican algunas de ellas [10].

A partir de la información contenida en la tabla I, que se basa en estudios de epidemiología nutricional, se han podido establecer las relaciones entre el consumo o no de ciertos alimentos y la aparición de determinadas enfermedades [19] [20].

La relación positiva (+) indicada en la Tabla I, tiene el significado de que un incremento de un cierto nutriente en la dieta favorece la aparición de una cierta patología. Así la enfermedad coronaria (EC) (1) se correlaciona positivamente con la grasa total, la grasa saturada y el colesterol y de forma global con la obesidad. La reducción pues de estos componentes en los alimentos tendrá efectos positivos. Para ello es preciso poner a punto diferentes tecnologías, que permi-

TABLA I
Factores dietéticos relacionados con algunas patologías

Enfermedad	Obeso	Azúcar	Grasa Total	Grasa Satur. (a)	Grasa Polins. (b)	Alcohol	Cols. (c)	Sal	Fibra	Ca	Fe
1. EC	+		+	+			+				
2.ECV	+					+		+			
3.DB	+										
4.OB		+	+	+	+	+					
5.CM			+	+?	+?						
6.CES						+					
7.CCL.....								-			
8.COL	+	+							-		
9.CIR						+					
10.OS									-		
11.CD		+								-	
12.AF											-

(a): Grasa saturada; (b): Grasa polinsaturada; (c): colesterol.

1: Enfermedad coronaria (EC) ; 2:Enfermedad cerebro-vascular (ECV) ; 3: Diabetes (DB); 4:Obesidad (OB); 5: Cáncer de mama (CM); 6: Cáncer de esófago (CES); 7:Cáncer de colon (CCL); 8: Colelitiasis (COL); 9: Cirrosis (CIR); 10: Osteoporosis(OS); 11: Caries dental (CD) y 12: Anemia ferropénica(AF).

(+) Relación positiva, lo que implica que el exceso de dicho nutriente favorece la enfermedad.

(-) Relación negativa, significa que la falta de dicho nutriente favorece la enfermedad.

tan por una parte la reducción de la grasa total en los alimentos y la sustitución de la grasa animal saturada, por grasa vegetal insaturada. Este tipo de procesado tecnológico ha puesto en el mercado muchos productos con estas características, como las leches modificadas. La enfermedad cerebro-vascular (ECV-2), se correlaciona positivamente con la obesidad, el alcohol y la sal. La reducción del contenido alcohólico en las bebidas (cerveza y vino) mediante tecnología de membranas y la reducción del contenido salino utilizando nanofiltración, han permitido elaborar alimentos líquidos más saludables. La obesidad, la colestiasis y la caries dental, se correlacionan positivamente con el contenido en azúcar de los alimentos. Por este motivo, la sustitución del azúcar por edulcorantes artificiales que no aportan calorías, como el sorbitol, manitol, aspartame, sacarina, ciclamatos, etc han permitido reducir sensiblemente esta problemática.

La relación negativa (-), indica que una disminución de un cierto nutriente en la dieta o un consumo deficitario del mismo, puede favorecer la aparición de una cierta patología. Así el contenido bajo en fibra, se correlaciona negativamente con el cáncer de colon y la colestiasis. Por este motivo la tecnología que permite incorporar fibra a los alimentos tendrá un efecto positivo sobre dichas enfermedades. En este sentido los últimos años se han puesto en el mercado multitud de productos ricos en fibra. El déficit de calcio se asocia negativamente con la osteoporosis, por este motivo se incorpora calcio a muchos alimentos como la leche por ejemplo, dando origen a multitud de productos fortificados en calcio (Ca), hierro (Fe), vitaminas y antioxidantes.

El descubrimiento y la utilización de los conocimientos en ciencia y tecnología de alimentos, han permitido la preparación, envasado y distribución de alimentos procesados más seguros, saludables y nutritivos como nunca antes se había producido en la historia. Son muchos los ejemplos, de cómo la tecnología ha dado la respuesta adecuada en beneficio de la salud, tales como alimentos fortificados, alimentos bajos en calorías, alimentos con grasas modificadas entre otros. Sin embargo en aras de la responsabilidad, los profesionales y tecnólogos debe definir adecuadamente las propiedades de los alimentos y evitar que en el futuro la aparición de los denominados «alimentos milagro», como si fueran medicamentos con una determinada actividad terapéutica. No debemos confundir un alimento que tiene unas determinadas propiedades nutricionales, que lo hacen apto para paliar una cierta patología, con un medicamento prescrito para dicha

enfermedad. Esto sería un gran fraude al consumidor de buena fe. El control del etiquetado por parte de las autoridades, la vigilancia de los organismos internacionales como la FDA (Food and Drug Administration), la Agenda Europea de Seguridad Alimentaria (The European Food Safety Authority (EFSA) y los nacionales como la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), han jugado y tendrán en el futuro un papel decisivo en estas cuestiones.

8. RESPUESTA TECNOLÓGICA EN RELACIÓN CON LA SALUD

La sensibilización de la población por los temas sanitarios es un factor creciente en los países industrializados. Las industrias de alimentos tratan de detectar la evolución de los hábitos alimentarios con la finalidad de poner en el mercado nuevos productos que sean demandados por el consumidor. La labor de marketing nutricional será el vehículo utilizado por las empresas para ofertar productos y valorar su aceptación. Detrás pues de cada estrategia de mercado, en muchos casos orientados a potenciar ciertos beneficios saludables de la dieta, está siempre una respuesta tecnológica.

La ciencia y la tecnología de los alimentos ha contribuido a mejorar de forma notable el estatus nutricional de los países y al mismo tiempo ha reducido los costes de producción y aumentado la seguridad de los sistemas productivos [21].

La incorporación de los resultados de la investigación en nutrición, ha permitido elaborar una gama muy amplia de nuevos alimentos envasados, cuyo desarrollo se inició en los EE. UU. y Japón en la década de los años 80, tales como «Bajos en calorías», «Ricos en fibra», «Bajos en colesterol» «Bajos en azúcar», «Bajos en sal», cuyo objetivo principal es eliminar o reducir los efectos negativos desde el punto de vista nutricional. El mercado mundial de estos productos crece día a día [22].

A continuación se analizarán las tendencias de la industria orientadas a conseguir alimentos cada vez más saludables.

(a) Alimentos bajos en calorías (Low-Calorie Foods)

Son productos denominados alimentos dulces sin azúcar, donde el sabor se consigue reemplazando total o parcialmente el azúcar por un edulcorante que da el sabor dulce y no aporta energía. Su desarrollo tiene una buena base tecnológica, pero se deben tener en cuenta

ciertas precauciones, a la hora de recomendar su consumo a mujeres embarazadas, niños y adolescentes, por sus posibles efectos sobre la dieta. También se pueden producir alimentos bajos en calorías reemplazando parte del contenido graso de un alimento.

(b) Empleo de nuevos hidratos de carbono

Es un campo de investigación muy interesante ya que en él se incluye la incorporación de la fibra dietética. El incremento del consumo de carbohidratos de absorción lenta, es una de las recomendaciones dietéticas característica del mundo industrializado. Se pueden producir cambios químicos en la composición de los hidratos de carbono, con la finalidad de modificar la velocidad de digestión de los mismos y por lo tanto su capacidad de absorción/no absorción en el intestino. Este campo tecnológico proporciona el desarrollo de nuevos productos, como por ejemplo la obtención de almidones modificados, polidestrosa y concentrados de fibra dietética. La aplicación de la hidrólisis enzimática y la separación posterior de las fracciones hidrocarbonadas obtenidas, utilizando procesos de separación con membranas, ha permitido el desarrollo de nuevos productos dietéticos destinados a la población infantil y a la tercera edad [21].

(c) Modificación de los perfiles de ácidos grasos en los lípidos

Se conocen con bastante profundidad los aspectos no saludables de las grasas saturadas en la salud, por este motivo se puede usar la tecnología para modificar la composición de las mismas con el objeto de hacerlas más saludables. Utilizando estos conceptos, se han fabricado productos tales como margarinas como sustitutos de las mantequillas, quesos de imitación que reemplazan la grasa saturada por grasa insaturada y otros productos. Fundamentalmente se trata de modificar la relación de composición de AGS /AGM/ AGP (ácidos grasos saturados/ácidos grasos monoinsaturados/ácidos grasos poliinsaturados). Otros productos de interés son la fabricación de leches modificadas a las que se les incorpora ácidos grasos de la serie omega-3 u omega-6. Desde el punto de vista tecnológico se emplean lipasas y otras enzimas para la ruptura de los ácidos grasos, los procesos de membrana para la separación de las fracciones obtenidas, la extracción supercrítica para obtener las grasas en forma estable y el uso de antioxidantes durante el envasado para garantizar la integridad de los ácidos grasos.

Estos nuevos productos son útiles en la enfermedad cardiovascular, cerebro vascular, obesidad y cáncer de mama, entre otras.

(d) Adición de minerales y vitaminas (Fortificación)

Las recomendaciones de fortificación de los alimentos en elementos minerales y vitaminas, depende del tipo de alimento y el consumidor a que está destinado. Así por ejemplo, se aconseja hacerlo en aquellos alimentos destinados a las dietas bajas en calorías, elevadas en fibra, frutas y cereales y bajas en productos de origen animal, donde los alimentos de origen natural utilizados en estas dietas, pueden no contener suficientes elementos minerales o vitaminas. En estos casos se aconseja hacer la fortificación en calcio, hierro, fluor y vitamina C. Desde el punto de vista tecnológico, la fortificación debe de hacerse de modo que se garantice la presencia de los nutrientes añadidos y su biodisponibilidad durante toda la vida útil del producto. También es de gran importancia identificar aquellos factores que pueden mejorar la absorción de los minerales y se deben considerar las interacciones tanto positivas como negativas, entre los micronutrientes para la fortificación. Por ejemplo, la biodisponibilidad del hierro se puede incrementar por la adición de la vitamina C, mientras que las interacciones mineral-vitamina y vitamina-vitamina pueden acelerar la destrucción de algunas vitaminas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] [Fuente: http://www.arqueologos.org/article.php?id_article=229 (2007)]
- [2] THOMPSON, B. (2003): «*In Defense of the Bible's Inspiration*» (Montgomery, AL: Apologetics Press), [En-línea]: URL: http://www.apologeticspress.org/pdfs/e-books_pdf/idobi.pdf. (2007).
- [3] JAFFE, W.G. y BENGOA, J.M.: «Nutrición ayer y hoy». *Arch. Latinoam.* 1988, 38(3): 429-444.
- [4] SINCLAIR, H.M.: *Health and Food*, J.Willy, New York (1972).
- [5] HEGSTED, D.M.: «WO Atwater memorial lecture. Nutrition: the changing scene». *Nutrc. Rev.*, 1985, 43: 357-367.
- [6] SERRA MAJEM, LL.; ARANCETA BARTRINA, J. y MATAIX VERDÚ, J.: *Nutrición y Salud Pública, métodos, bases científicas y aplicaciones*. Ed. Masson, S.A. Barcelona (1995).
- [7] GRANDE COVIÁN, F.: «Conceptos fundamentales en nutrición humana», en: *Reflexiones sobre nutrición humana*. Fundación BBV. Bilbao. San Sebastián (1994).
- [8] GEORGE B. BRUBACHER: «El papel de las vitaminas en la nutrición», en: *Reflexiones sobre nutrición humana*. Fundación BBV. Bilbao. San Sebastián (1994).
- [9] GRANDE COVIÁN, F.: *Nutrición y salud*. Ediciones Temas de Hoy, S.A. Barcelona (1996).

- [10] MATAIX VERDÚ, J.: *Alimentación familiar. Guía Científico-Práctica*. Edición para el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. PLENUFAR (Plan de Educación Nutricional por el Farmacéutico). Granada (1992).
- [11] ARANDA-PASTOR, J.: «Problemas nutricionales en países en vías de desarrollo». En: SERRA MAJEM, LL.; ARANCETA BARTRINA, J. y MATAIX VERDÚ, J.: *Nutrición y Salud Pública, métodos, bases científicas y aplicaciones*. Ed. Masson, S.A. Barcelona (1995).
- [12] EARLE, M.D.: «Innovation in the food industry». *Trend in Food Science & Technology*, May, 1997, Vol. 8, 166-175.
- [13] BARBOSA-CÁNOVAS, G.V. y GOULD, G.W. (eds.): *Innovations in Food Processing*. Technomic Publishing Co. Lancaster (2000).
- [14] LOZANO, J.E.; AÑON, C.; PARADA-ARIAS, E. y BARBOSA-CÁNOVAS, G. (eds.): *Trends in Food Engineering*. Technomic Publishing Co. Lancaster (2000).
- [15] RAUTENBACH, R. and ALBRECHT, R.: *Membrane Processes*. Jhon Wiley & Sons. Chichester (1989).
- [16] COWELL, N.D.: «Who Introduced the Tin Can- A New Candidate». *Food Technology*, 1995, 49(12): 61-64.
- [17] Staff Report. «Top 10 Food Science Innovations» 1939-1989. *Food Technology*, 1989. Vol. 43, N° 9, 308.
- [18] LUND, D.: «Food Processing: From Art to Engineering». *Food Technology*, 1989, Vol. 43, N° 9, 242-247.
- [19] WILLET, W.: *Nutritional epidemiology*. Oxford University Press, Oxford (1990).
- [20] MARGETTS, B.M. and NELSON, M.: *Design concepts in nutritional epidemiology*. Oxford University Press, Oxford (1991).
- [21] CLYDESDALE, F.M.: «Present and Future of Food Science and Technology in industrialized Countries». *Food Technology*, 1989, Vol. 43, N° 9, 134-146.
- [22] BURNS, P.: «Incorporating the Results of Nutrition Research into New Products» in: KROGER, MANFRED and SHAPIRO, RALPH: *Changin food Technology*. Technomic Publishing Co. Inc. Lancaster, Pennsylvania (USA) (1987).

XXIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 27 DE NOVIEMBRE DE 2007

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

**TUMORACIONES MAXILARES BENIGNAS.
TUMORES ODONTOGÉNICOS**
*BENIGN MAXILLOFACIAL TUMOURS.
ODONTOGENIC TUMOURS*

Por el Excmo. Sr. D. MIGUEL LUCAS TOMÁS

Académico de Número

**IMPUTABILIDAD Y RESPONSABILIDAD
EN EL ENFERMO MENTAL**
*IMPUTABILITY AND RESPONSIBILITY
IN THE MENTAL PATIENT*

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL FERNÁNDEZ DE SEVILLA

Académico Correspondiente Honorario

**TUMORACIONES MAXILARES BENIGNAS.
TUMORES ODONTOGÉNICOS**
***BENIGN MAXILLOFACIAL TUMOURS.
ODONTOGENIC TUMOURS***

Por el Excmo. Sr. D. MIGUEL LUCAS TOMÁS

Académico de Número

Resumen

Con motivo de la reciente actualización de clasificación realizada por la International Agency for Research on Cancer y la Organización Mundial de la Salud en 2004, se realiza una revisión de las tumoraciones odontogénicas benignas de los maxilares de nuestro archivo aplicando los parámetros recién aprobados. Histológicamente se agrupan en los tres epígrafes ligados a su tejido constitutivo a) epitelial odontogénico con estroma fibroso maduro y sin ectomesénquima odontogénico, b) epitelio odontogénico con ectomesénquima odontogénico, con o sin formación de tejidos, y c) mesénquima y/o ectomesénquima odontogénico, con o sin epitelio odontogénico.

Se añade a cada tumor los comentarios clínicos, radiológicos y epidemiológicos precisos para complementar el cuadro correspondiente individualizado, así como la capacidad de recidiva y su adecuada eliminación quirúrgica.

Abstract

Regarding the 2004 actualization of the classification of benign odontogenic tumours published by IARC and WHO, we have reviewed our files in order to explain the new parameters established in this actualization.

Histologically tree groups can be considered depending on the tissue involved: a) odontogenic epithelium with mature fibrous stroma without odontogenic ectomesenchyme, b) odontogenic epithelium with odontogenic ectomesenchyme, with or without tissue formation, and c) mesenchyme and/or odontogenic ectomesenchyme, with or without odontogenic epithelium.

Every tumour appears with clinical features, radiographical and specific epidemiology data to complete the cases, in addition to recurrences and appropriate surgical resection.

INTRODUCCIÓN

Sin desdeñar la última revisión de 1984, presentamos el estado actual realizado por la International Agency For Research On Cancer y la Organización Mundial de la Salud en Lyon, año 2004. Esta nos ha sugerido la revisión de nuestro archivo de tumores y pseudotumores, así como la posibilidad de sentar, de forma más clara, el tratamiento quirúrgico más conservador posible.

Partimos del término tumoración para englobar todos los procesos que cursan con aumento de tamaño en zona maxilar y que pueden plantear problema de diagnóstico diferencial.

La **diferencia embrionaria** entre el maxilar superior, de membrana, y la mandíbula, cartilaginoso, es importante para tipificar la naturaleza de la tumoración. La segunda característica exclusiva de esta zona es la presencia de **tejidos del germen dentario**, lámina germinativa y restos epiteliales de los que se han de derivar procesos, que no existen en el resto del sistema óseo.

Actualmente una gran cantidad de procesos se encuentra a lo largo de una **exploración radiológica** rutinaria, dado su carácter silente. La conocida distribución de lesiones radiolúcidas o transparentes, radiopacas y mixtas sigue siendo imprescindible cuando se trata de radiografía simple periapical, ortopantomográfica, TAC y RMN. La densitometría que comprueba la densidad mineral de las lesiones radiopacas y mixtas. La captación de radioisótopos que permiten hacer un diagnóstico diferencial rápido, caso excepcional de tumores captadores.

El diagnóstico definido viene con el **estudio histopatológico** que no es tan sencillo y precisa de expertos en patología oral.

Hay que recordar que los tumores no odontogénicos benignos representan alrededor del 13-15% del conjunto de las lesiones de los maxilares.

El desarrollo de modernas técnicas de **inmunomarcadores** va a permitir, tipificar a fondo el diagnóstico y mejorar el concepto de comportamiento ya que la posibilidad de recidiva es ciertamente frecuente en algunos de estos tumores.

ETIOPATOGENIA

El origen de los procesos tumorales o pseudotumorales de los maxilares radica en su estructuras histológicas que determinan el origen, evolución y comportamiento.

I. El origen **genético** de alteración del desarrollo lleva consigo procesos múltiples de aspecto tumoral como puede ser la macrognacia, la disóstosis craneofacial, la displasia hemimaxilofacial, la hiperostosis cortical generalizada familiar de van Buchem, la enfermedad de Caffey o hiperostosis cortical infantil, la disóstosis mandibulofacial de Treacher Collins, etc.

Las exóstosis localizadas: torus palatino medial y torus mandibular bilateral, se alteran con las exóstosis múltiples en la que influye de forma evidente la oclusión dentaria.

II. Los procesos **inflamatorios** están generalmente relacionados con los procesos infecciosos dentarios y peridentarios. La osteomielitis con su reacción en tabla externa y periostio y las diferentes formas de osteoradionecrosis confirman la naturaleza inflamatoria. Los bifosfonatos modifican el metabolismo óseo en estos procesos.

III. Los procesos **quísticos** o **pseudoquísticos**, tienen una cubierta epitelial con un contenido mas o menos líquido, capacidad de lisis y desplazamiento lento con refuerzo en la imagen ósea perilesional. En muchos casos pueden estar con estructura dentaria dentro de la lesión o estar en relación con las suturas de los mamelones de crecimiento.

IV. Los **tumores** derivan de las estructuras óseas o de restos embrionarios dentarios y son totalmente diferentes entre si.

V. Procesos de apariencia tumoral pero que deben ser descritos como **pseudotumorales** tienen capacidad de crecimiento intraóseo y de lisis en los tejidos próximos. Las displasias fibrosa y ósea son ejemplos frecuentes.

VI. Por fin en procesos **sistémicos** con presencia de células gigantes como es el caso del granuloma central de células gigantes y del tumor de células gigantes, así como la histiocitosis X, granulomatosis de células de Langerhans, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Paget y otras.

TUMORACIONES MAXILARES BENIGNAS
Tipos Clínicos
Congénitas Infecciosos Quistes epiteliales odontogénicos Quistes epiteliales no odontogénicos Quistes no epiteliales Tumores óseos no odontogénicos Tumores odontogénicos Pseudotumores no odontogénicos Tumores óseos de células gigantes Displasias óseas

TUMORES ODONTOGÉNICOS

TUMORES DEL EPITELIO ODONTOGÉNICO, CON ESTROMA FIBROSO MADURO Y SIN ECTOMESÉNQUIMA ODONTOGÉNICO.

Ameloblastomas

Constituyen un grupo de tumores sólidos o multiquísticos de crecimiento lento y localmente invasivos, con un alto nivel de recidiva local. Precisa de una extirpación cuidadosa pero no tienen tendencia a producir metástasis.

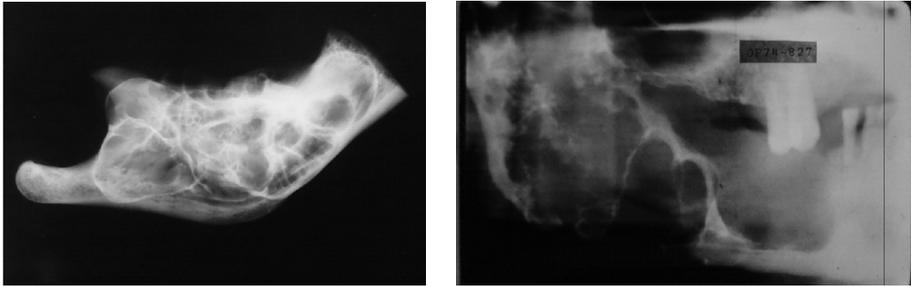
Se diagnostican entre los 30-50 años de edad y es raro antes de los 20 años. Es el tumor más frecuente de los maxilares (el segundo entre los tumores odontogénicos).

En su etiología se invocan una disregulación de varios genes sobre los tejidos de desarrollo del futuro diente, que ve alterada su histogénesis.

El 80% de los casos se localiza en la mandíbula, especialmente en la región posterior.

Clínicamente son asintomáticos y las parestesias son muy raras. Suelen ser uni o multilocular dando imágenes radiolúcidas que recuerdan a los quistes y puede haber en su interior dientes no erupcionados. Es frecuente la radiculolisis de los dientes adyacentes. Existen formas clínicas yuxtaóseas con la misma estructura que el tumor central.

Histológicamente hay dos formas básicas: la folicular y la plexiforme.



La forma folicular consiste en islas de epitelio odontogénico con estroma fibroso; las células de estas islas se agrupan en columnas y son hiper cromáticas. Las células centrales recuerdan el retículo estrellado y pueden tener aspecto granular y escamoso dando formas histológicas de ameloblastoma de células basales, ameloblastoma celular o acantomatoso.

La forma plexiforme contiene células basales. En ambos casos el estroma es fiabile, delgado con aspecto de degeneración quística.

Genéticamente se acaban de describir aberraciones cromosómicas en el 2-17 A-S/MS

Tumor escamoso odontogénico

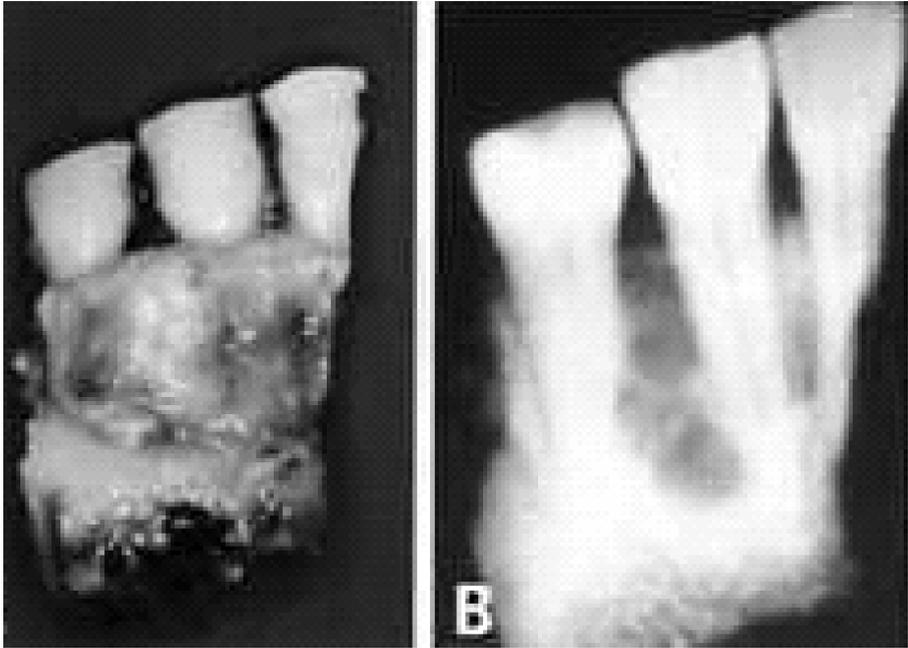
Se describe como un tumor localmente invasivo constituido por islotes de epitelio escamoso bien diferenciado y un estroma fibroso. Epidemiológicamente es un tumor raro (menos de 50 casos publicados). La edad corresponde alrededor de los 38 años, sin preferencia entre hombre y mujer.

La etiología es desconocida y parece que se desarrolla en el ligamento periodontal, entre las raíces de un diente vital. La mandíbula es su lugar de preferencia.

Radiográficamente se ve una radiolucidez situada en zona interdientaria, puede ser multilocular. Clínicamente cursa con cierto dolor, aumento de tamaño debajo de la encía y movilidad de los dientes de la zona, y tiene capacidad de extenderse hacia el hueso esponjoso.

Histológicamente está compuesto de islotes de células escamosas bien diferenciadas que pueden ser redondeadas u ovaes. Algunas células pueden tener material calcificado y degeneraciones microquísticas.

Tiene tendencia a recidivar por lo que el tratamiento quirúrgico debe ser amplio.



Tumor odontogénico epitelial calcificante

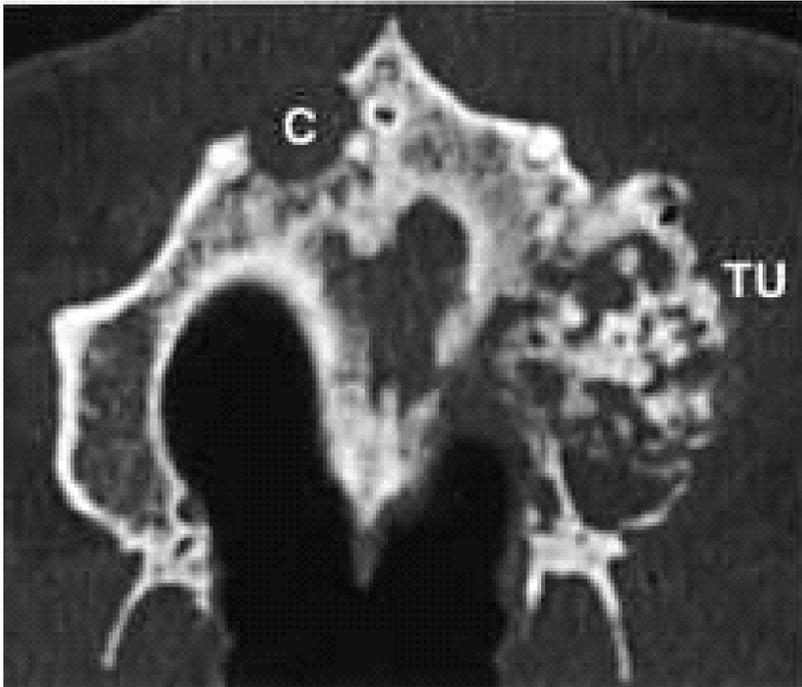
Es un tumor epitelial odontogénico localmente invasivo cuya característica diferencial es la presencia de material amiloide que se calcifica de forma irregular en forma de granos o espículas. Descrito por Pindborg, corresponde al 1% de los tumores odontogénicos y tiene predilección por hombres alrededor de los 35-40 años.

La mayoría son intraóseos. Afecta a la mandíbula en doble de ocasiones que al maxilar. Predilección por la zona molar- premolar. El tipo periférico se sitúa en la parte anterior de los incisivos cerca de la encía.

Clínicamente es un tumor asintomático de crecimiento lento. Solo cuando se afecta la encía es doloroso. Radiográficamente es un tumor mixto con imágenes radiolúcidas y radiopacas coincidentes. En la mitad de los casos se ve en su interior un diente no erupcionado (en ocasiones el tercer molar) asociado con la lesión.

Histológicamente se ve un estroma fibroso con islas de células poliédricas con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos pleomórficos. Hay un material hialino homogéneo eosinófilo donde se encuentran anillos calcificados. Se tiñe de forma específica con el rojo congo y tiene fluorescencia con la tioflavina T.

El tratamiento es la enucleación cuidadosa que en casos precisa de resección ya que la recidiva es del 14 % de los casos.



Tumor odontogénico adenomatoide

Está compuesto por un epitelio odontogénico envuelto en un tejido conectivo maduro que hace de estroma. Crece de forma progresiva pero lenta.

Epidemiológicamente constituye el 2-7 % de los tumores odontogénicos. Los hombres entre 20-30 años tienen preferencia. Más de una mitad se diagnostica alrededor de los 15 años.

La mayoría de las localizaciones son intraóseas, tienen preferencia doble por el maxilar. El tipo periférico es muy raro. El 60 % de



los casos se encuentra cerca de los caninos maxilares, es asintomático, el crecimiento es lento hacia la tabla externa. La palpación puede ser levemente dolorosa. Puede producir desplazamiento de los dientes. Es radiolúcido, redondeado, siempre ligado a un diente e imitando un quiste dentígeno.

Histológicamente aparecen nódulos sólidos de células cúbicas o columnares de epitelio odontogénico distribuido en forma de roseta con un mínimo estroma conectivo. Entre las células epiteliales aparecen formaciones de material amorfo eosinófilo. Hay zonas de distribución tubular, dando aspecto de formación ductal. Puede haber también zonas hialinas con material calcificado.

No tiene tendencia a la recidiva.

Tumor odontogénico queratoquístico

Se define como un tumor uni o multiquístico intraóseo, originado en estructuras odontogénicas, con una característica de epitelio escamoso estratificado queratinizado y con potencial invasivo alto.

Puede ser solitario o múltiple. En ocasiones con células basales ovoideas en el síndrome de Gorlin. La OMS recomienda la denominación de tumor contra de la de queratoquiste utilizada hasta ahora.

Epidemiológicamente es más frecuente en la tercera década y hay preferencia por el sexo masculino.

Recientemente se ha demostrado el papel de PTCHTGEN en la etiología de este tumor.

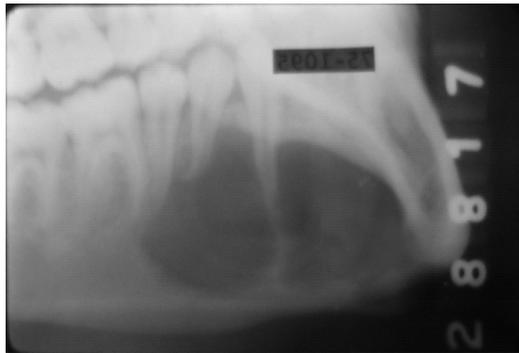
Clínicamente es un tumor fundamentalmente del maxilar aunque una parte importante se localiza en el ángulo mandibular. Tiene capacidad local destructiva, capacidad de recidiva y puede acompañarse de dolor. Al alcanzar tamaños grandes rompiendo la cortical de el hueso.

Radiográficamente es una lesión radiolúcida unilocular, grande con condensación periférica, pero no en toda su extensión. En el maxilar superior suelen ser mas pequeños, puede haber formas multiloculares y puede desplazar la posición de los dientes.

La pared tumoral es muy delgada y friable. Muestra un tejido escamoso estatificado, queratinizado, de no más de 5-8 niveles de células. En las zonas basales se encuentra células ovoidales. Las áreas queratósicas le dan un aspecto arrugado. Queratina descamada se puede encontrar en muchas de las cavidades. En las zonas supraba-sales se pueden encontrar figuras mitóticas o de displasia epitelial.

Genéticamente está ligado al cromosoma 9Q22.3-Q31

El tratamiento será meticoloso dada la alta capacidad de recidiva.



TUMORES DEL EPITELIO ODONTOGÉNICO CON ECTOMESÉNQUIMA ODONTOGÉNICO, CON O SIN FORMACION DE TEJIDOS

Fibroma odontogénico. (Fibrodentinoma)

Es un tumor que remeda la papila dental así como la lámina y órgano del esmalte. No hay tejido de los duros en él. Si existiera esta formación, la lesión correspondería a un fibro dentinoma ameloblástico.

Es un tumor odontogénico raro, de preferencia en hombres alrededor de 15 años. Su localización preferente es la parte posterior de la mandíbula.

Puede ser levemente doloroso. Radiográficamente el tumor presenta una radio-lucidez muchas veces con un diente no erupcionado.

La histopatología demuestra componentes epiteliales de células columnares que remeda al órgano del esmalte y también zonas de epitelio estrellado. La zona epitelial crece sobre un tejido mixoide rico en fibroblastos y células que recuerdan a la pulpa dentaria embrionaria.

El tratamiento es la enucleación por curetaje y la recidiva es rara. La forma hacia la malignidad, es el fibrosarcoma ameloblástico.



Fibrodontoma ameloblástico

Es un tumor que se parece al fibroma ameloblástico pero que en su interior tiene inicios de dentina y esmalte.

Epidemiológicamente es menos común que el fibroma ameloblástico y se da entre los 8-10 años sin preferencia por sexo.

Clínicamente es asintomático y puede diagnosticarse a lo largo de una erupción dentaria. Radiográficamente demuestra áreas radiolúcidas uniloculares o múltiples y algunas zonas de radiopacidad que hablan de su tendencia a la mineralización. Suele estar asociado a algún diente en erupción.

Histopatologicamente está compuesto por tejidos duros y blandos. El componente de tejidos blandos es como el fibroameloblástico y los componentes duros se asemejan a la estructura dental.

La extirpación quirúrgica y no se citan recidivas.



Odontomas

Odontoma complejo

Se describe como un tumor de origen hamartomatoso en el que se ve estructura de dentina y esmalte y en ocasiones de cemento.

Epidemiológicamente es uno de los tumores odontogénicos más frecuentes. Se diagnostican en niños, adolescentes y adultos. No hay predilección por el sexo.

La localización es más frecuente en la parte posterior de la mandíbula con crecimiento no doloroso, irregular, que puede llegar hasta 6cm. de diámetro. Los dientes adyacentes pueden estar desplazados. Radiográficamente es un tumor radiopaco, de morfología ovoidea, rodeada por una zona radiolúcida.

Histológicamente el tejido blando es una cápsula conjuntiva en el que existen huellas de epitelio odontogénico. Existen zonas de dentina y esmalte pero no recuerda morfológicamente a un diente. Aparece como una formación tubular dentinaria con áreas ovaladas, esmalte maduro, matriz del esmalte y de tejido conjuntivo.

El tratamiento es la eliminación por quirúrgica y recidiva solamente cuando no se ha extirpado totalmente.

Odontoma compuesto

Es un tumor hamartomatoso que contiene en su interior elementos odontoideos.

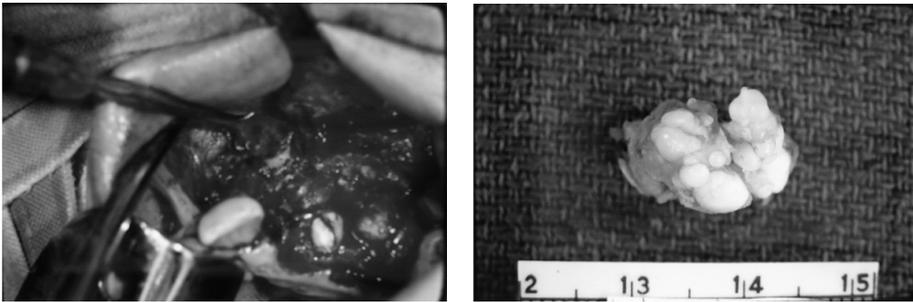
Epidemiológicamente no hay preferencia de género.

La localización más frecuente es la parte anterior del maxilar.

Clínicamente puede ser levemente doloroso, de crecimiento lento y puede llegar a tener el tamaño de 4 cm, y pueden impedir la erupción de un diente, así como desplazamiento del diente no erupcionado.

Microscópicamente se pueden encontrar estructuras que remedan a dientes dentro de una cápsula fibrosa. Hay estructuras dentarias dismórficas entre islas de tejido de epitelio odontogénico.

El tratamiento es quirúrgico y no están descritas recidivas.



Odontoblastoma

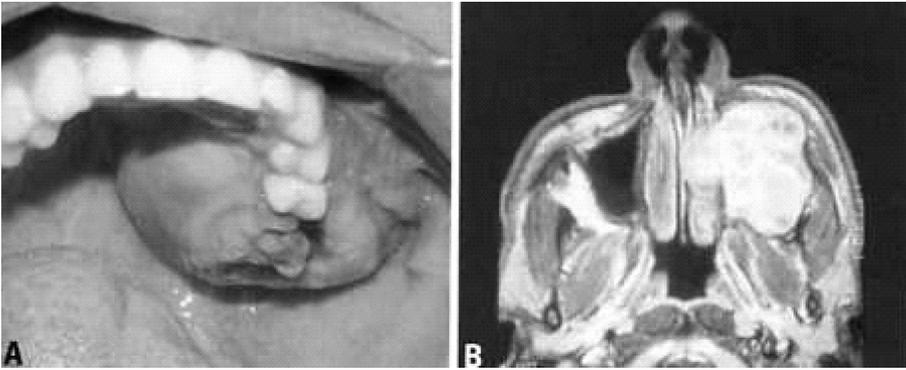
Se define como un cuadro intermedio con formaciones de ameloblastoma y odontoma.

Epidemiológicamente es poco frecuente y se diagnostica alrededor de los 30 años. La localización sucede en las zonas próximas a los caninos maxilares o mandibulares.

Clínicamente hay una expansión ósea, reabsorción radicular y desplazamientos de dientes. El dolor es ocasional. Radiográficamente es una formación radiolúcida uni o multilocular con zonas de material radiopaco.

Histológicamente es un tumor no encapsulado, aspecto nodular, con tejido duro y blando y alguna masa rudimentaria de tejido parecido al diente. El componente epitelial lo conforman islas de tejido odontogénico de aspecto folicular, parecido al ameloblastoma. Hay un estroma fibroso con tejido mixoide. Próximo al epitelio hay zonas de tejidos pseudodentales muy mineralizados.

El pronóstico es localmente agresivo, parecido a los ameloblastomas.



Tumor odontogénico calcificante quístico

Se describe como una tumoración de aspecto quístico, de origen odontogénico, caracterizado por un epitelio de aspecto de ameloblastoma, con células GHOST.

Epidemiológicamente es intraóseo pero hay formas extraóseas. Tiene igual localización en maxilar y en la mandíbula y preferencia por la parte anterior maxilar.

Clínicamente es un tumor rosáceo que puede alcanzar un tamaño de 4 centímetros, la forma intraósea puede producir dolor.

La radiografía muestra una radiolucidez unilocular, con bordes circunscritos. El 50% tiene zonas de radiopacidad. La reabsorción de las raíces y divergencia. Puede estar asociado a un diente no erupcionado.

En su estructura puede encontrarse epitelio de aspecto ameloblastomatoso con formación multicelular de células fantasmas. Estas células pueden estar calcificadas. Pueden encontrarse también zonas displásicas de dentina.

No es frecuente la recidiva.



Tumor odontogénico de células fantasma

Se describe como un tumor invasivo de aspecto ameloblastomatoso en un estroma conectivo maduro. Las células pueden tener queratinización junto con acúmulos de dentina displásica.

Epidemiológicamente aparece alrededor de los 20 años y algo más frecuente en hombres. Poco frecuente la forma extraósea.

Clínicamente es un tumor asintomático. Puede ser pedunculado exofítico debajo de la mucosa gingival, y darse también en zonas edéntulas. Son no mayores a 1cm. Radiográficamente, es una lesión radiolúcida o mixta con bordes muy marcados, suele ser unilocular y producir reabsorción de las raíces adyacentes.

Histológicamente el tumor está rodeado de epitelio odontogénico en un tejido maduro conectivo; todo recuerda a un ameloblastoma. En los contornos puede haber dentina displásica y también puede estar mineralizada.

El pronóstico es bueno después de la nucleación y no se han aportado recidivas.



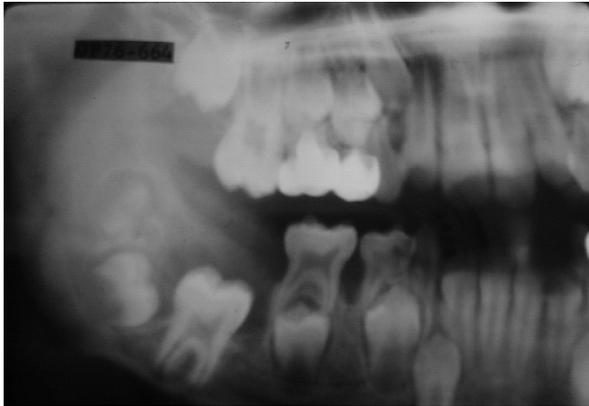
TUMORES DEL MESÉNQUIMA Y/O ECTOMESÉNQUIMA ODONTOGÉNICO, CON O SIN EPITELIO ODONTOGÉNICO

Fibroma odontogénico

La definición ha sido muy laboriosa. Es un tumor raro, caracterizado por zonas odontogénicas de epitelio dentro de un estroma fibroso.

Epidemiológicamente es poco frecuente con doble predominio femenino y un rango entre los 11 y 66 años. La localización puede ser central y extraósea. La mayoría de los casos se localizan en la zona premolar mandibular.

Clínicamente es un tumor de crecimiento lento, levemente doloroso que tiende a romper la cortical. La imagen radiográfica es de radiolucidez unilocular con bordes de refuerzo. Excepcionalmente aparecen zonas de calcificación que pudieran dar un aspecto mixto. Los dientes pueden estar desplazados y a veces puede estar relacionado con un diente en erupción.



Histológicamente existe la forma pobre en células. El epitelio remeda a un folículo dental muy infiltrante, hay zonas de material fibromixoide y zonas de epitelio odontogénico distribuido en cordones, en ocasiones calcificados.

La forma de epitelio rico está constituido por tejido conectivo fibroblástico con áreas vasculares en las que hay nódulos de material calcificado metaplásico de cemento-hueso y dentina. No hay cápsula definida.

Las dos formas tienen buen pronóstico después de una correcta enucleación. No se conocen recidivas.

Mixoma odontogénico (Mixofibroma)

Es un tumor intraóseo de células incluidas en un componente mixoide extracelular.

Epidemiológicamente es el más frecuente después del ameloblastoma y del odontoma. Aparece alrededor de los 10 años y es levemente más frecuente en mujeres.

La localización 2/3 se describe en mandíbula y en las regiones molares. El maxilar el tumor tiende a ocupar los senos maxilares precozmente.

Clínicamente es asintomático pudiendo producir perforación de la tabla externa y ocupar el seno. Radiográficamente es radiolúcido multi o unilocular que da imagen de «pompas de jabón» o de «panal de abeja» al tener trabeculaciones. Bordes bien definidos y desplazamiento de raíces pero sin reabsorción.



Microscópicamente se caracteriza por un aspecto blanco grisáceo con zonas mucinosas. Existe un tejido mucoide o mixoide que actúa como estroma con abundantes células de tipo colágeno. Hay pleomorfismo y los restos de epitelio odontogénico no es tan fácil de encontrar en algunos casos. Hay tendencia a producir fibras de colágeno. La histoquímica muestra mucopolisacáridos, ácido hialurónico y en menor cantidad condroitin sulfato.

Estudios genéticos muy recientes demuestran que los mixomas odontogénicos no están asociados con mutaciones del Gs-alfa.

El pronóstico es benigno pero es difícil la enucleación por las prolongaciones que tiene el tumor.

Cementoblastoma

Se trata de una tumoración de tejido parecido al cemento y en relación con la raíz de un diente.

Se han descrito alrededor de 100 casos que aparecen alrededor de los 20 años sin influir el sexo. La localización preferente es la man-

díbula, cerca del primer molar. La asociación con un diente de leche es excepcional.

Clínicamente es una tumoración levemente dolorosa. La vitalidad de los dientes relacionados está conservada. Se ven casos de parestesia en el labio inferior.

Radiológicamente es un tumor radiopaco o mixto con límites muy bien definidos rodeado de una línea radiolúcida. Hay reabsorción radicular.

Microscópicamente es una masa redondeada donde hay varias raíces con un tejido blando, regular. Son masas densas acelulares de cemento con material fibroso, a veces conteniendo células multinucleares. Tiene líneas basófilas que recuerdan al tipo de Paget.

La extirpación es quirúrgica y, en caso de extirpación incompleta, puede haber recidiva.



BIBLIOGRAFÍA

- ASAUMI, J.; KONOUCHI, H.; HISATOMI, M.; MATSUZAKI, H.; SHIGEHARA, H.; HONDA, Y., *et al.*: «MR features of aneurysmal bone cyst of the mandible and characteristics distinguishing it from other lesions». *Eur J Radiol* 2003; 45: 108-12.
- BARRY, C.P.; KEARNS, G.J.: «Case report odontogenic keratocysts: enucleation, bone grafting and implant placement: an early return to function». *J Ir Dent Assoc* 2003; 49: 83-8.
- BARTNICK, A.; FRIEDERICH, R.E.; ROESER, K.; SCHMELZLE, R.: «Oral Langerhans cell histiocytosis». *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30: 91-6.
- BRYGO, A.; LEROY, X.; MAES, J.-M.; FERRI, J.: «Tumeurs et pseudotumeurs non odontogènes bénignes des maxillaires». *EMC Stomatologie* 2006; 22-062-H-10.

- CAMPOS, P.S.; PANELLA, J.; CRUSOE-REBELLO, I.M.; AZEVEDO, R.A.; PENNA, N.; CUNHA, T.: «Mandibular ramus-related Stafne's bone cavity». *Dentomaxillofac Radiol* 2004; 33: 63-6.
- CHIBA, I.; TEH, B.G.; IZUKA, T.; FUKUDA, H.: «Conversion of a traumatic bone cyst into central giant cell granuloma: implications for pathogenesis. A case report». *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 222-5.
- CHOI, J.H.; CHO, J.H.; KANG, H.J.; CHAE, S.W.; LEE, S.H.; HWANG, S.J., *et al.*: «Nasolabial cyst: a retrospective analysis of 18 cases». *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 94-6.
- ELLIOT, K.A.; FRANZESE, C.B.; PITMAN, K.T.: «Diagnosis and surgical management of nasopalatine duct cysts». *Laryngoscope* 2004; 114: 1336-40.
- GUERRISI, Marcela; PILONI, Maria Julia; KESZLER, Alicia: «Tumores odontogénicos en niños y adolescentes: Estudio retrospectivo de 15 años en Argentina». *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: E141-6.
- LIANG, H.; FREDERIKSEN, N.L.; BINNIE, W.H.; CHENG, Y.S.: «Intraosseous oral leiomyoma: systematic review and report of one case». *Dentomaxillofac Radiol* 2003; 32: 285-90.
- MARLER, J.J.; MULLIKEN, J.B.: «Current management of hemangiomas and vascular malformations». *Clin Plast Surg* 2005; 32: 99-116.
- MENG, X.M.; YU, S.F.; YU, G.Y.: «Clinicopathologic study of 24 cases of cherubism». *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 350-6.
- MISINO, J.; LAVIS, J.F.; TARDIF, A.; PERON, J.M.: «Solitary bone cysts of jaws: surgical treatment and follow-up of six cases». *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2004; 105: 317-21.
- PERDIGAO, P.F.; SILVA, E.C.; SAKURAI, E.; SOARES DE ARAUJO, N.; GÓMEZ, R.S.: «Idiopathic bone cavity: a clinical, radiographic, and histological study». *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41: 407-9.
- PÉREZ-GARCÍA, S.; BERINI-AYTES, L.; GAY-ESCODA, C.: «Ossifying fibroma of the upper jaw: a report of a case and review of the literature». *Med Oral* 2004; 9: 333-9.
- PERROTTI, V.; RUBINI, C.; FIORINI, M.; PIATTELLI, A.: «Solid aneurysmal bone cyst of the mandible». *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 1339-44.
- PUCHALSKI, R.; SHAH, U.K.; CARPENTIERI, D.; MCLAUGHLIN, R.; HANDLER, S.D.: «Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) of the hard palate: presentation and management». *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 53: 163-8.
- SÁNCHEZ, A.P.; DÍAZ-LÓPEZ, E.O.; ROJAS, S.K.; NERI, H.A.; VALLE, P.L.; PINE, S.S.: «Aneurysmal bone cyst of the maxilla». *J Craniofac Surg* 2004; 15: 1029-33.
- SAUVEUR, G.; FERKADAJI, L.; GILBERT, E.; MESBAH, M.: «Kystes des maxillaires». *EMC Stomatologie* 2006: 22-062-G-10.
- SEDHIZADEH, P.P.; ALLEN, C.M.; KALMAR, J.R.; MILORO, M.; SUSTER, S.: «Solitary central myofibroma presenting in the gnathic region». *Ann Diagn Pathol* 2004; 8: 284-9.
- TANAKA, N.; MURATA, A.; YAMAGUCHI, A.; KOHAMA, G.: «Clinical features and management of oral maxillofacial tumors in children». *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 11-5.
- TOURE, G.: «Contribution of maxillofacial signs in the diagnosis of Gardner syndrome». *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2004; 105: 177-81.

INTERVENCIONES

Prof. Poch Broto

No tengo más remedio que levantarme para felicitarte porque ha sido una conferencia literalmente espléndida. Los otorrinolaringólogos y los cirujanos maxilofaciales colaboramos en este campo y somos los más competentes para advertir la claridad y la brillantez de una exposición.

Se ha utilizado una clasificación aparentemente simple, como es la del año 2004, que a los clínicos nos ofrece relativamente pocas dificultades. Éstas son para el anatomopatólogo a la hora de clasificar y de colocar la etiqueta a cada uno de los tumores que nosotros le mandamos.

Los tumores que ha expuesto son de tratamiento invariablemente quirúrgico y muchas veces tumores que calificamos como benignos y que histológicamente lo son, pero tienen una capacidad de agresividad local de tal magnitud que uno se pregunta hasta qué punto no deberíamos clasificarlos como tumores de malignidad intermedia, ya que obligan a resecciones muy amplias.

Felicitarte porque para mí ha sido una conferencia brillante y esclarecedora como todas las tuyas.

Prof. García-Sancho

Quiero felicitar al Prof. Lucas porque creo que ha hecho una revisión extraordinaria de los tumores odontogénicos de los maxilares, de la mandíbula. Los dientes, los maxilares, la mandíbula, etc... son reflejo muchas veces de enfermedades sistémicas, como ha comentado. Una de las características fundamentales del síndrome de Gorling es la presencia de quistes odontogénicos.

Hay otras enfermedades entre otras poliposis, por ejemplo, la poliposis adenomatosa familiar, donde es extraordinariamente característico y de hecho incluso en época previa al estudio genético de los pacientes se estudiaba, como vigilancia y cribado en los familiares de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar, la ortopantomografía para detectar tumores óseos, especialmente quistes odontogénicos, odontomas, cementomas y la presencia de un osteoma en el ángulo de la mandíbula, que es la localización predilecta en el síndrome de la poliposis adenomatosa familiar.

Creo que esto tiene una extraordinaria importancia porque antes del estudio genético la ortopantomografía era una manera de vigilar a los niños desde que entraban en la pubertad, que es cuando aparecen los pólipos, de la misma manera que se hacía el examen del fondo del ojo o que se hacían colonoscopias. Hoy por hoy todo este tipo de exploraciones han quedado desplazadas en estos pacientes, puesto que el estudio genético detectará la presencia de una alteración del gen APC en el cromosoma 6, y en consecuencia todos aquellos que no tengan alteración genética deben quedar excluidos de este barrido o este cribado en el seguimiento de los pacientes. Aquellos otros que tienen alteración genética deben ser seguidos.

En algunos síndromes hamartomatosos son muy frecuentes las alteraciones de los dientes, en concreto, las inclusiones dentarias, la genesis de algunos dientes, especialmente la genesis de los dos incisivos laterales superiores, y esto puede prestarse a confusión en algunos casos con algunos tumores que nos ha contado.

Quiero felicitarle porque ha sido extraordinariamente brillante su exposición y muy esclarecedora con respecto a la gran complejidad que tiene el estudio de este tipo de tumores.

CONTESTACIÓN

Al Prof. Poch Broto

Estoy totalmente de acuerdo con lo que dice el Prof. Poch Broto de que una gran cantidad de estos tumores tiene una capacidad de recidiva «in situ» tan alta que bien podrían considerarse como tumores de malignidad intermedia. Es lo que nosotros, en ocasiones, llamamos tumores de variable comportamiento biológico. No hay duda de que los que trabajamos en la zona facial: cirujanos maxilofaciales, estomatólogos u otorrinolaringólogos, sabemos la capacidad de recidiva de estos procesos y de la conveniencia de extirpación radical. Yo he querido insistir hoy en la dificultad que se tiene para tipificarlos de forma definitiva y esto es lo que ha hecho la Organización Mundial de la Salud y el Instituto para la investigación del cáncer. Faltaba este esfuerzo último para conseguir una tipificación exacta de naturaleza histopatológica y por eso es por lo que me ha parecido adecuado traerlo a esta Real Academia para conocimiento de todos.

Creo que este tipo de revisiones de consenso que se hace en or-

ganismos internacionales con expertos cualificados sirve para poner las bases sólidas para sucesivos avances, no solamente en este tipo de tumores sino en otros muchos de diferente naturaleza y localización.

Al Prof. García-Sancho

Le contesto lo que hace unos días comentamos en una excelente sesión que nos trajo acerca de procesos poliposos intestinales con repercusión orgánica y con alteraciones anatomoclínicas en el macizo maxilofacial.

En efecto, el síndrome de Gorling es el más característico de todos los que cursan con quistes óseos, con alteraciones polipósicas, adenomatosas e intestinales. Todavía resulta sorprendente que a estas alturas de la medicina alguien tenga que hacer la observación de la relación de los procesos que se dan en la cavidad bucal con el resto de patología orgánica sistémica. Esto estaba bien a finales del siglo XIX. Pero bien está que el profesor García-Sancho, cirujano general y digestivo, haga este recuerdo ya que el terreno maxilofacial pertenece al resto del organismo y su patología no puede parecer independiente, ni aislada. Gracias, Prof. García-Sancho, por su observación, por la aportación que ha publicado al tema que nos ocupa.

**IMPUTABILIDAD Y RESPONSABILIDAD
EN EL ENFERMO MENTAL**
*IMPUTABILITY AND RESPONSIBILITY
IN THE MENTAL PATIENT*

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL FERNÁNDEZ DE SEVILLA

Académico Correspondiente Honorario

Resumen

La Medicina y el Derecho son dos ciencias que se intercomplementan en el momento de evaluar la conducta.

En todos los códigos figuran una serie de argumentos que eximen al actor de responsabilidad penal. El término responsabilidad penal no figura en los mismos.

Hoy figuran en los artículos del texto punitivo en los artículos 19 y 20. A esta problemática dirigimos nuestra atención centrándonos en la concerniente al enfermo mental.

Abstract

The Medicine and the Right are two sciences that you inter supplements in the moment to evaluate the behavior.

In all the codes they figure a series of arguments that you/they exempt the actor of penal responsibility. The term penal responsibility doesn't figure in the same ones.

Today they figure in the articles of the punitive text in the articles 19 and 20. To this problem we direct our attention centering us in the concerning one to the mental sick person.

Como no puede ser de otra manera mis primeras palabras tienen que ser de agradecimiento y de responsabilidad. De agradecimiento por haberme concedido el alto honor de ocupar esta tribuna en el Santa Santorum de la Medicina Española y de suma responsabilidad por el auditorio al que van dirigidas.

No sería osado ni siquiera presuntuoso el explicar, por un jurista, la enfermedad mental, sería simplemente una estupidez mayúscula o un atrevimiento imperdonable el tratar de hablar en esta casa de la **IMPUTABILIDAD Y RESPONSABILIDAD EN EL ENFERMO MENTAL** que es el tema que voy a someter a vuestra benévola atención, después de conocer los magníficos y famosos trabajos de los profesores López Ibor y Lopez Ibor Aliño, las Conferencias en el Ateneo del Dr. Mata sobre este mismo, por citar algún por ejemplo de los numerosos que existen.

Como jurista sí me veo en la obligación de citar mis reflexiones. Las personas con trastornos psiquiátricos de la personalidad que cometen delitos representan un problema especial para la justicia y para la psiquiatría. ¿Se trata de un enfermo o de un delincuente?, ¿debe ser tratado o castigado con la cárcel?

La enfermedad mental es contemplada en nuestro Código Penal como uno de los supuestos a los que se confiere aptitud para llegar, en su caso, bien a excluir, bien a atenuar la imputabilidad criminal del sujeto que la padece.

Ni que decir tiene que resulta obligatorio recurrir a la imputabilidad como elemento integrante de la culpabilidad, hay que determinar si el sujeto puede actuar culpablemente y para ello es necesario apreciar si el sujeto reúne aquellas condiciones necesarias para conocer y valorar el deber de respetar la norma, o lo que es lo mismo si el acto volitivo por el realizado materialmente era inteligente y libre. Aquí hay que acudir a la Medicina.

La Medicina y el Derecho son dos ciencias que se intercomplementan en el momento de evaluar la conducta.

En todos los Códigos figuran una serie de argumentos que eximen al actor de responsabilidad penal. El término imputabilidad penal no figura en los mismos.

Hoy figuran en el **texto punitivo en los artículos 19 y 20**. A esta problemática dirigimos nuestra atención centrándonos en la concierne al enfermo mental.

Parece como si en España se hubiese tenido una especial sensibilidad para el enfermo mental. No es un azar que el primer manico-

mio del mundo lo fundase en Valencia el P. Jofré, ni tampoco que en las Partidas se excluyese de sanción al demente furioso y al que no sabe lo que hace.

Al lado de esto y sin duda por la importancia que la doctrina católica dio a las obras como necesarias para la salvación, en contra de la protestante que estimaba la fe como suficiente, nuestros clásicos fueron muy proclives a la imputación subjetiva. La doctrina del libre albedrío fue la rectora de esta orientación; en definitiva, el hombre es libre, elige su conducta y por ello es imputable y responsable. Claro está que dichas conductas (obras) iban a jugar un papel básico en la salvación de su alma. De ahí los versos de Calderón:

Pues aunque la inclinación/ le dicte sus principios/ quizás no le vencerán/ porque el hado más esquivo/ la inclinación más violenta/ el planeta más impío/ sólo el albedrío inclinan/ no fuerzan el albedrío. (La vida es sueño, página 113, edición de Cariaco Morón). La imputabilidad es la base de la responsabilidad, aunque, como ya comentamos, no figure en los Códigos.

La imputación objetiva corresponde en los procesos penales básicamente al Juez Instructor. Por el contrario, en el caso de los enfermos mentales la imputación subjetiva debe deducirse de **los informes periciales** y ser evaluados por el Juez o Sala de justicia correspondiente. Sin olvidar que dichos informes no son vinculantes en ningún caso.

En nuestra doctrina tradicional se distingue entre actos humanos y actos del hombre; por ejemplo, firmar un contrato pertenecía al primer grupo y hacer la digestión al segundo. Solamente los actos humanos serían imputables, los del hombre serían únicamente atribuibles.

Por tanto, cuando la conducta puede calificarse de atribuible, impone una degradación de la misma, ya que la persona, como agente racional, pierde su racionalidad y pasa de obrar libremente a obrar mecánicamente equivalente a la conducta animal en el sentido de irracional.

También se ha enfocado la imputabilidad como la capacidad de actuar culpablemente. Siguiendo al profesor Rodríguez Devesa, dicha capacidad se reconoce, en principio, a todo hombre por el hecho de que es un ser inteligente y libre, o sea, dotado de inteligencia y libertad. **La primera** implica la capacidad de conocer el alcance de los actos que realiza; la **segunda**, la posibilidad de acomodar su conducta al ordenamiento jurídico. Recoge dicho autor una definición de P.

Montes (1917), de corte clásico, pero muy precisa: «**Conjunto de condiciones para que el hecho punible pueda y deba ser atribuido a quien voluntariamente le ejecutó como su causa eficiente y libre**».

Existe un acuerdo entre juristas y psiquiatras acerca de que la imputación entraña una normalidad y presupone que el individuo ha alcanzado un cierto grado de madurez psicofísica. Conlleva también que el individuo como elemento social es susceptible de ser motivado por sus normas y por ello, su incumplimiento da lugar a un reproche jurídico, con su sanción correspondiente. Naturalmente la motivación normativa supone la madurez (capacidad) intelectual suficiente para conocer la antijuricidad de la acción.

Tradicionalmente se ha hablado de conocer «el bien y el mal», o distinguir entre el bien y el mal, en el sentido coloquial, no en el filosófico. No deja de sorprender la despenalización de ciertas conductas, pero despenalizar no es promover ni mucho menos aceptarlas sin crítica alguna. Una fórmula equivalente se encuentra en el Código Penal Italiano, Art. 83, donde se dispone que «es imputable quien tiene la capacidad de entender y querer».

Respecto a la libertad parece natural admitir el binomio imputabilidad libertad (ya veremos cómo para Henry Ey las enfermedades mentales son enfermedades de la libertad), pero debemos restringir dicho término, en el hecho de que el hombre utiliza su libertad en el sentido de poder elegir una conducta entre varias posibles y a su alcance. No lo es en sentido absoluto (religión, familia, nivel cultural, etc.) que restringen la teórica libertad del hombre en un sentido amplio. Por tanto, mientras el individuo pueda elegir de forma insesgada es imputable.

En ocasiones se plantea la cuestión de si el autor hubiera seguido la misma conducta si hubiese habido un elemento disuasor delante; por ejemplo, si un psicópata hubiese cometido una agresión delante de un agente de la autoridad. Esta pregunta, en nuestra opinión, permite especular acerca del grado de conocimiento del autor respecto del mundo externo, pero no creemos tenga trascendencia respecto al concepto de imputabilidad.

En derecho anglosajón tuvieron mucha trascendencia las denominadas reglas de McNaughton. Se elaboraron a partir del juicio de Daniel McNaughton, un joven escocés, que probablemente padecía una esquizofrenia paranoide.

El joven atentó contra el primer ministro de Reina Victoria, Ro-

bert Peel, equivocadamente hirió mortalmente a su secretario Edward Drummon. Fue absuelto.

Dada la notoriedad del homicidio se llevo el tema al Parlamento y se nombro una comisión de jueces, que elaboraron las reglas de McNagthen. En síntesis exigían:

1. La presunción de salud (salvo prueba en contrario).
2. Demostrar que en el momento de la acción el sujeto tenía un déficit cognoscitivo importante, hasta el extremo de desconocer su antijuricidad.
3. Si la acción antijurídica es consecuencia de un trastorno delirante, la responsabilidad es equivalente a si dicho delirio fuera cierto, lo que quiere decir que si el individuo comete un homicidio porque en su trastorno se ve amenazado de muerte, será eximido de pena y no lo será si su delirio consiste en la convicción de que sus jefes hablan mal de él a sus espaldas.

Realmente y a efectos de imputabilidad las dos primeras reglas se entienden con facilidad, la tercera requiere una fijeza sintomatología, que no es fácil de delimitar, existiendo situaciones que no encajan en la misma; por ejemplo, el crimen inmotivado, en el que no aparecen contenidos de conciencia que puedan ponerse en relación, aunque fuese con elementos delirantes, con la conducta observada. En resumen, esta doctrina está bien definida en Buglass-Borden (*Principles and practice of forensic Psychiatry*, pp. 307 y siguientes).

La imputabilidad es la aptitud para ser imputable. La imputabilidad del sujeto constituye un presupuesto psiquico-físico de la culpabilidad. No puede haber culpabilidad, en ninguna de sus formas, si el sujeto carece de **capacidad de entender** y **querer**. Debe ser evaluada en cada caso particular y, a ser posible, en relación a un hecho concreto. Dos individuos, ante un mismo hecho punible, pueden ser respectivamente imputable o inimputable. Imaginemos una etapa de complicada elaboración, un sujeto inteligente que haya participado en ella, será claramente imputable; por el contrario, si un débil mental analfabeto lo ha hecho igualmente, seguramente deberá ser considerado inimputable porque difícilmente puede tener idea del alcance de sus actos, tratándose, con casi total seguridad, de un sujeto manipulado en el conjunto de acciones necesario para la realización del hecho punible.

La evaluación de la imputabilidad se realiza a través del conocimiento y la volición, o sea, de la capacidad cognoscitiva y volitiva. Se actúa a sabiendas de los hechos y porque se quiere, es decir, con li-

bertad. Actualmente creemos se debe tener en cuenta otros factores que pueden modificar el control de la conducta. Naturalmente, es especialmente importante tener en cuenta que antes de traducirse en la conducta estuvo en la conciencia, entendida como capacidad cognoscitiva.

Como ya hemos señalado, el término imputabilidad no figura en nuestros códigos; sí lo hace el término responsabilidad.

* * *

Vamos a comentar los artículos correspondientes en nuestro actual ordenamiento jurídico y en el anterior.

La razón para citar el anterior es por su extraordinaria calidad, muy superior en nuestra opinión a la legislación vigente. La del 32, que fue asesorada por magníficos psiquiatras Lafora y Sanchis Bannús y Estellas Real. La legislación actual ignoramos sus asesores suponiendo que los haya tenido. Del articulado solamente citaremos la parte que tenga relación con el enfermo mental.

Del antiguo Código señalamos:

Art. 8. Están exentos de responsabilidad criminal:

1º) El enajenado y el que se halla en situación de trastorno mental transitorio, a no ser que haya sido buscado de propósito para delinquir.

Cuando el enajenado hubiere cometido un hecho que la ley sancionare como delito, el Tribunal decretará su internamiento en uno de los establecimientos destinados a los enfermos de aquella clase, del cual no podrá salir sin previa autorización del mismo Tribunal.

Cuando el Tribunal sentenciador lo estime procedente a la vista de los informes de los facultativos que asistan al enajenado, y del resultado de las demás actuaciones que ordene, podrá sustituir el internamiento, desde un principio o durante el internamiento por alguna de las siguientes medidas:

- a) Sumisión a tratamiento ambulatorio.
- b) Privación del permiso de conducción o de la facultad de obtenerlo durante el tratamiento o por el plazo que se señale.
- c) Privación de la licencia o autorización administrativa para la tenencia de armas o de la facultad de obtenerla, con intervención de las mismas durante el tratamiento o por el plazo que se señale.

d) Presentación mensual o quinquenal ante el juzgado o tribunal sentenciador del enajenado, o de la persona que legal o judicialmente tenga atribuida su guardia o custodia.

Artículo 9. **Son circunstancias atenuantes:**

1. Las expresadas en el capítulo anterior, cuando no concurren los requisitos necesarios para eximir de responsabilidad en sus respectivos casos.

Las formulas legislativas que pueden distinguirse en relación a la construcción del término imputabilidad son:

a) El método biológico.—Se considera suficiente la referencia a la anomalía mental del sujeto. Por ejemplo, el artículo 64 del Código penal francés (1810): *Il n'ya ni crime ni delit, lorsque la preveni etait en etat de demente au temps de la action.*

b) El método psicológico.—No se coloca la normalidad de forma preferente, sino la situación psicológica del sujeto en el momento de la acción. Minimizando la causa, lo que realmente justifica la excusión es el efecto.

El método mixto.—La inimputabilidad se caracteriza por los efectos, pero delimitando las causas, o sea teniendo en cuenta las bases biológicas. Desde este punto de vista la anormalidad mental no es suficiente para el concepto de inimputabilidad; requiere, además, consecuencias psicológicas previas.

La fórmula española en relación a nuestro **anterior** ordenamiento jurídico sigue claramente la fórmula mixta.

La introducción del término enajenado, propuesto por Sánchis Banús a la comisión codificadora, según la opinión de dicho psiquiatra, el término enajenado carecía de valor técnico específico lo mismo en la Psiquiatría que en el Derecho Penal. La enajenación sería la vía terminal común de diferentes enfermos inimputables. El propio término acepta la posibilidad de reversibilidad del trastorno bien por curación o, lo que es más frecuente, por remisión.

El otro término exitoso del Código de 1932 fue el de trastorno mental transitorio, codificado en el artículo 8°.

El término fue introducido a propuesta de Sánchis Banús, en sustitución de la situación de inconsciencia que figuraba en el proyecto.

Se adujo que la noción de consciencia es imprecisa y que la inconsciencia no se da realmente como una situación existiendo sólo grados de consciencia.

Obsérvese que tanto la enajenación como el trastorno mental transitorio son conceptos jurídicos, introducidos por una comisión de codificación y no existe en el campo médico ninguna enfermedad, signo, síntoma que responda a dichos términos.

El trastorno mental transitorio vendría a ser como una enajenación de corta duración, en la que el trastorno pasa y la personalidad queda sin sufrir ningún deterioro, es decir, como se encontraba antes del episodio. Equivale a decir que el individuo no es un enajenado, ni antes ni después del episodio, lo es solamente durante el mismo.

A esta primera condición los juristas han ido añadiendo otras. La segunda es la existencia de una cierta base patológica (entre otras cosas, para poder diferenciarlo de los estados pasionales), y aquí el jurista no es muy exigente, aceptándose para la misma una enfermedad somática, una personalidad psicopática, neurosis, etc.

En tercer lugar ha de tener intensidad suficiente para producir una grave perturbación en el psiquismo con efectos equivalentes, aunque transitorios a los de una genuina enfermedad mental.

El segundo párrafo del artículo 8, **a no ser que ésta haya sido buscada de propósito para delinquir**, plantea problemas psicopatológicos, ya que el propósito inicial puede verse traicionado por el descontrol que el propio trastorno produce sobre el autor y que permita que el delito cometido no tenga nada que ver con el propósito inicial.

Si tenemos en cuenta que el trastorno mental transitorio pasa sin dejar huella, no es posible adoptar medidas de internamiento, de tal modo que el autor quedaría inmediatamente en libertad.

Gilbert Calabuig ha definido el TMT del siguiente modo: *Estados de perturbación mental pasajeros y curables, debidos a causas ostensibles sobre una base patológica probada, cuya intensidad llega a producir la anulación del libre albedrío, con su consiguiente repercusión en la imputabilidad*. Como puede verse, es una forma de entender el TMT de corte clásico. Algunos autores, entre ellos el profesor López Gómez (maestro del profesor Gilbert), lo niegan en cualquier caso y postulan que el TMT es un ente de razón, no existiendo ningún trastorno psiquiátrico que cumpla las condiciones postuladas para su filiación. En cualquier caso, el TMT es extraordinariamente raro e infrecuente.

Recordamos que tanto en el ordenamiento anterior (8,3) como en el actual (20,3) se acepta que está exento de responsabilidad criminal: «*El que por sufrir alteración en la percepción desde el nacimiento o desde la infancia, tenga alterada gravemente la conciencia de la realidad*». En la práctica es una situación infrecuente, correspondería al sordomudo que no ha recibido instrucción. Actualmente es improbable esta situación. En otras épocas esta situación era más probable. Hace más de ochenta años Sanchis Banús en su tesis doctoral titulada: *Estudio médico-social del niño golfo*, pudo observar casos próximos a esta problemática.

En nuestro Código Penal actual las exenciones de responsabilidad criminal vienen reguladas en el artículo 20.

Están exentos de responsabilidad criminal:

1° El que a tiempo de cometer la infracción penal, a causa de cualquier anomalía o alteración psíquica, no pueda comprender la ilicitud del hecho o actuar conforme a esa comprensión.

El trastorno mental transitorio no eximirá de pena cuando hubiera sido provocado por el sujeto con el propósito de cometer el delito o hubiera previsto o debido prever su comisión.

2° El que al tiempo de cometer la infracción penal se halla en estado de intoxicación plena por el consumo de bebidas alcohólicas, drogas tóxicas, estupefacientes, sustancias psicotrópicas u otras que produzcan efectos análogos siempre que no haya sido buscado con el propósito de cometerla o no se hubiese previsto o debido prever su comisión o se halle bajo la influencia de un síndrome de abstinencia a causa de su dependencia de tales sustancias, que le impida comprender la ilicitud del hecho o actuar conforme a dicha comprensión.

Desaparece el concepto de enajenado y se mantiene y se amplía el de trastorno mental transitorio, que, como se vio, entraña severas dificultades.

El artículo 20 requiere dos elementos:

- a) La capacidad de comprender lo injusto del hecho.
- b) La capacidad de dirigir la actuación conforme a dicho entendimiento.

Ambos elementos se exigen expresamente por el Derecho Penal alemán (parágrafo 20 St GB y parágrafo 3 de la ley del Tribunal de Jóvenes).

Como hace notar Mir Puig (*Tratado de Derecho Penal*, p. 391), ambos se recogen en el artículo 20 1º 2º del actual Código Penal. En definitiva la adopción del término «capacidad para dirigir la conducta» nos parece adecuada y de hecho y mucho antes de aparecer en la normativa la hemos encontrado en algunos informes periciales, de casos (asuntos) en que hemos participado.

Llegados a este punto es necesario valorar la imputabilidad de los diferentes trastornos psiquiátricos.

Examinando las distintas anomalías psíquicas podemos señalar:

La oligofrenia valorada por la jurisprudencia basándose en la psicometría y test de personalidad y de inteligencia, calificando de idiocia, cuando la edad mental es inferior a cuatro años y el coeficiente no excede del 25% de la normalidad; imbecilidad, entre cuatro y 8 años y el coeficiente entre el 26% y el 50%; debilidad mental entre ocho y once años y coeficiente entre 51 y 70%, y, por encima de los anteriores, sin llegar a la total normalidad, torpeza mental. En las dos primeras categorías el sujeto es generalmente inimputable, si bien con imputabilidad disminuida en los límites superiores, mientras que lo son, más o menos parcialmente, los débiles mentales, siendo imputables totalmente los simplemente torpes, dependiendo del delito cometido.

La psicosis. Son las enfermedades mentales genuinas y de ellas es paradigmática la esquizofrenia. No existe un acuerdo universal para definir lo «sicótico». El DSM IV TR se expresa del siguiente modo: «La definición más estricta de sicótico se limita a ideas delirantes o alucinaciones prominentes, en ausencia de conciencia acerca de su naturaleza patológica.

En ocasiones los crímenes cometidos por enfermos mentales tienen una gran resonancia social y es muy frecuente que den lugar a novelas, ensayos, etc. inspirados en ellos. En España tuvo gran trascendencia el caso de Hildegard García, que inspiró a Arrabal *La Virgen roja*, asesinada por su madre; en Francia el doble crimen de las hermanas Papin, que inspiró Jean Genet su obra *Las criadas* y también comentó J.P. Sartre; en Alemania, el caso Wagner con varias personas asesinadas, estudiado por el psiquiatra R. Gaupp.

En los casos en que se presenta el denominado «crimen inmotivado» los quebraderos de cabeza son inevitables, la mayor parte de las veces está ligado al círculo esquizofrénico.

En el círculo maniaco depresivo es bien conocido que en la fase depresiva y lo mismo en la depresión pura, el enfermo tiene tendencia

al suicidio y en ocasiones lo consigue. Un especial interés jurídico tiene el caso denominado suicidio ampliado o suicidio altruista, en el que el suicida elimina primero a sus seres queridos (sin duda para evitarles la pesada carga de la vida) y después se autoelimina. No siempre ocurre así y después de haber asesinado a sus seres queridos él permanece vivo (con más o menos daños). Esta situación es delicada.

El jurista que propone la inimputabilidad de un sicótico se ve en la obligación de encuadrar una conducta en el artículo 20 del Código Penal aportando las pruebas correspondientes ya que *a priori* todo procesado es imputable. Cuando se utilizan términos como conocer y querer, de indudable valor, pero limitados, se incurre en las contradicciones siguientes:

a) El psicótico conoce. Solamente cuando el individuo está en coma puede decirse que no conoce.

b) El psicótico quiere. Cuando un celópata alcohólico agrede y mata a su mujer, es evidente que quiere hacerlo y precisamente a su pareja.

Realmente el conocimiento del sicótico se encuentra viciado por la forma en que encadena sus proposiciones, o por la interpretación que hace del mundo real, o por ambas cosas. Por ello el jurista, con independencia de los informes periciales, tiene que captar la peculiaridad del sicótico cuya sicopatología es individual.

Por su peculiaridad y en ocasiones por su aparente normalidad que, por ejemplo, en los casos de los delirantes, puede ser total fuera de su temática delirante, la gran mayoría de la población y desde luego una parte de las personas en relación con la Administración de Justicia, piensan que la declaración de inimputabilidad es una forma de eludir el peso de la ley. De todas formas, el pensamiento no es nuevo, ya se decía durante la Revolución Francesa que la psiquiatría había dejado sin clientela a la guillotina; en algunos aspectos dicho pensamiento permanece.

Neurosis. Trastornos de ANSIEDAD. Con este término se agrupan actualmente un conjunto de cuadros clínicos, que clínicamente se integran bajo el epígrafe de neurosis. El término fue introducido por Cullen (1777) para designar enfermedades del SN, sin causa local, sin fiebre y lo que es más importante sin base anatomopatológica. Estos trastornos no tienen interés y pueden considerarse como plenamente imputables, ya que no producen alteraciones cognitivas, ni volitivas; por tanto, no producen una alteración del juicio de realidad.

Dentro del grupo, el trastorno de somatización (anteriormente de-

nominado histeria o síndrome de Briquet), tiene interés criminológico porque da lugar a falsas denuncias por parte de los pacientes, con los consiguientes problemas para el denunciado. En ocasiones este tipo de trastorno ha dado lugar a histerias colectivas que ha inspirado a escritores e investigadores. Por ejemplo *The Devils of London* de Aldous Huxley inspirado en lo sucedido en un convento de ursulinas y González Duro que ha estudiado lo sucedido en el convento de San Plácido en Madrid, durante el reinado de Felipe IV.

Un cuadro clínico que da lugar a problemas es el llamado trastorno dismórfico corporal, que la CIE 10 incluye dentro de los trastornos hipocondríacos. En su día se denomina síndrome de Tersites, personaje a quien Aquiles mata cuando se mofa de él, por la tristeza que siente al haber dado muerte a al reina de las amazonas.

Las oligofrenias y las **demencias** siguen ocupando un lugar importante en relación al tema que nos ocupa. Las primeras reciben una nomenclatura poco grata en Códigos anteriores actualmente en total desuso.

Los autores ingleses distinguieron hace tiempo tres grupos, el primero solamente era susceptible de ser atendido, el segundo entrenado y el tercero educado.

Desde el punto de vista jurídico las formas grave y profunda no dan problemas; solamente en el caso de que sus familias traten de dejarlos en la mejor situación posible, llegan al despacho del abogado. Por supuesto, todos ellos deben ser incapacitados, ya que es imposible que puedan autogobernarse tanto en el plano personal como en el patrimonial.

Realmente problemas de naturaleza penal solamente se dan, como regla general, en el grupo primero y algunos criminales ser encuentran en el mismo. Suele tratarse de conductas simples, aunque puedan ser muy crueles. En el caso de una conducta compleja, con dificultades para su elaboración en débil mental suele estar manipulado por un líder, que procura eludir la acción de la Justicia. Un ejemplo es el deficiente que se presenta en un banco para cobrar un cheque falso, o hace llamadas anónimas después de un secuestro, etc. El abogado debe ser exigente con los informes periciales en relación a la evaluación de la imputabilidad (Imputación Subjetiva). A este respecto señalar que, en nuestra opinión, la estimación de si el justiciable conoce «el bien y el mal», es notoriamente imperfecto, si no se acompaña de una información acerca de las consecuencias de la acción o de la omisión cometida.

Las demencias han experimentado notorios cambios, por un lado derivados del cambio de la pirámide poblacional con una cantidad cada vez mayor de personas en la tercera edad y en consecuencia mayor número de dementes y de dementes potenciales.

Desde el punto de vista jurídico las demencias suponen una anulación o muy grave disminución de la imputabilidad en el ámbito penal y en el civil deben ser incapacitados.

Actualmente y en relación a la tercera edad se producen un número considerable de impugnaciones de testamentos. El anciano que se encuentra en una residencia, o viviendo con una parte de su familia y mediatizado por ella, es especialmente vulnerable a sugerencias tendentes a cambiar el testamento. A pesar del peso de la fe notarial, existen casos en que la impugnación ha prosperado.

El capítulo más conflictivo del tema que nos ocupa es, sin duda alguna, el de las personalidades psicopáticas, termino caído en desuso y sustituido por el de trastornos específicos de la personalidad.

El término psicópata era bien conocido por los psiquiatras. Durante años tuvo como libro de cabecera, el de Kurt Schneider, cuya primera edición aparecía en Alemania en 1923. Según la conocida definición de este autor: *personalidades psicopáticas* son aquellas personalidades que sufren por su anormalidad o hacen sufrir bajo ella a la sociedad.

Schneider distinguió diez grupos, que raramente se presentan puros, siendo más frecuente que sus rasgos psicológicos se encuentren mezclados.

El libro de Kurt Schneider se tradujo al castellano en 1961, contó con un magnifico traductor del alemán psiquiátrico, el Dr. Don Rafael Llopis. El Prefacio fue del profesor Alberca Llorente y el epílogo del Profesor Ferrer Sama, este último una de las personalidades más importantes del Derecho Penal Español. Por aquellas fechas se había cometido un crimen que conmocionó a la opinión publica, el famoso crimen de Jarabo, que ha pasado a la nómina negra. Ferrer Sama fue el defensor, pero no pudo evitar la ejecución de su cliente. Había asesinado a cuatro personas, una de ellas una mujer embarazada.

Con tal motivo el término psicópata salto a la calle y se introdujo en el lenguaje coloquial. Actualmente se utiliza con notoria imprecisión, aumentada por algunos films efectistas, pero carentes de base científica.

Todos los grupos descritos por el maestro de Heidelberg no tienen el mismo interés jurídico. Sin duda los fanáticos, los explosivos

y los desalmados son los que con mayor frecuencia tienen problemas legales y muy especialmente los últimos.

Actualmente la concepción de Schneider ha sido sustituida por los trastornos específicos de la personalidad, como ya advertimos.

Comienza esta clasificación definiendo los rasgos de la personalidad como patrones permanentes de forma de percibir, relacionarse y pensar sobre el entorno y sobre uno mismo que se ponen de manifiesto en una amplia gama de contextos sociales y personales. Sólo en el caso de que los rasgos de personalidad sean inflexibles y desadaptativos, causan una incapacitación funcional significativa o una perturbación subjetiva.

El DSMIV-TR (**Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales**) distingue tres grupos de trastornos de la personalidad en tres grupos A,B,y C. En el primero se incluyen 3 tipos y 4 en el segundo y tercero.

Advirtamos que no existe correspondencia entre éstos y los postulados de Schneider.

De todos ellos el que más problemas legales genera es el trastorno antisocial de la personalidad y posiblemente el trastorno narcisista.

En la práctica jurídica los delitos y las características personales de los antisociales se superponen con los desalmados del autor alemán.

Los problemas para el jurista son arduos, en primer lugar no existe acuerdo entre los peritos a cerca de la imputabilidad de los psicópatas. Tradicionalmente la dualidad comprensión-explicación introducida por Jaspers e inspirada en Dilthey (Ciencias de la Naturaleza Ciencias del Espíritu), llevaba a la conclusión de que al ser la conducta psicopática comprensible, era por tanto imputable. Ahora bien ¿Es realmente comprensible? Además los peritos oficiales (Médicos forenses) probablemente influenciados, por el impacto social consideran plenamente imputable la conducta psicopática cuando se trata de delitos graves y proponen un descenso de la misma cuando se trata de leves. En estos casos imponen la condición de que se puede correlacionar el delito, con las características psicológicas del autor del mismo.

La doctrina Jurisprudencial ha estudiado con detenimiento en múltiples sentencias las psicopatías, la esquizofrenia, la psicosis maníaco depresiva, la neurosis, la paranoia y la epilepsia con lo cual desde el punto de vista jurídico los abogados nos debemos atener literalmente al criterio de nuestro más alto tribunal y después dar paso a las opiniones de los peritos.

Los juristas somos conscientes de que nos movemos en el terreno movedizo de un tema psiquiátrico no resuelto y, según mi opinión, tardará mucho en resolverse.

Nada más.

Mis excusas si les entretuve demasiado hablando de temas jurídicos, pero dice un refrán castellano que «quien no es agradecido no es bien nacido» y yo no encontré otro medio para mostrar hacia esta Real Academia mi gratitud en la presente ocasión; si lo he conseguido aunque sea mínimamente me daré por satisfecho, sino les ruego me perdonen pero lo he intentado con la mejor voluntad.

Muchas gracias.

XXV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE DICIEMBRE DE 2007

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

**ENFERMEDAD CELIACA: ETIOPATOGENIA
Y SUSCEPTIBILIDAD**

CELIAC DISEASE: ETIOLOGY AND SUSCEPTIBILITY

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

Académico de Número

**VACUNAS PREVENTIVAS FRENTE AL VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO. UNA NUEVA ESPERANZA
CONTRA EL CÁNCER DEL TRACTO GENITAL
FEMENINO**

***PREVENTIVE VACCINES OPPOSITE TO THE VIRUS
OF THE HUMAN PAPILOMA. A NEW HOPE AGAINST
THE CANCER OF THE GENITAL FEMININE TRACT***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO VIDART ARAGÓN

Académico Correspondiente

ENFERMEDAD CELIACA: ETIOPATOGENIA Y SUSCEPTIBILIDAD

CELIAC DISEASE: ETIOLOGY AND SUSCEPTIBILITY

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

Académico de Número

Resumen

La enfermedad celiaca está producida por una respuesta inmunitaria frente a la gliadina que solo aparece en sujetos genéticamente predispuestos. En ella intervienen tanto la respuesta inmunitaria natural como la adquirida. En la respuesta adquirida celular, la más importante, los linfocitos T son estimulados por péptidos de la gliadina presentados por determinadas moléculas HLA-DQ. Sin embargo, incluso de los individuos homocigotos para HLA-DQ2, solo el 5% de ellos padece la enfermedad, mientras que la concordancia entre hermanos gemelos idénticos es del 80%. Nosotros, con estudios de genes candidatos en más de 500 enfermos y controles hemos encontrado otros genes que dan susceptibilidad a la enfermedad.

Abstract

Celiac disease is the result of an immune response that only occurs in genetically predisposed individuals. Both innate and acquired immune responses have a role. In the acquired cellular immune response, the most important in the disease, T lymphocytes are activated by gliadin peptides presented by specific HLA-DQ molecules. However, even in HLA-DQ2 homozygotes, only 5% get the disease, whereas the concordance between identical twins is 80%. Studying candidate genes in more than 500 patients and controls we have found other susceptibility genes for the disease.

La enfermedad celiaca es una de las enfermedades más frecuentes mediadas por un mecanismo inmunitario. En la población euro-

pea y norteamericana de raza blanca afecta aproximadamente al 0,5 por ciento de los individuos. Es no sólo una de las enfermedades inmunitarias más frecuentes, sino también de las mejor conocidas (1). En efecto, en todas las poblaciones bien estudiadas, la enfermedad celiaca está causada por una **respuesta inmunitaria a antígenos presentes en el gluten**, con aparición de **auto-anticuerpos anti-transglutaminasa tisular**, y que solo aparece en individuos **genéticamente predispuestos** (2). El que en una enfermedad provocada por el sistema inmunitario, se sepa el desencadenante externo, el autoantígeno que provoca la respuesta autoinmune y además datos muy relevantes sobre los genes implicados (el 80 % de los gemelos homocigóticos de enfermos también padecen la enfermedad y más del 95 % de los enfermos son HLA-DQ2 o HLA-DQ8 positivos) la convierten en un modelo privilegiado de enfermedad inmunitaria. Se sabe que las moléculas HLA-DQ son capaces de unir y presentar péptidos derivados del gluten a linfocitos T en el intestino, que se activan y provoca así la respuesta responsable de la enfermedad (3).

Es la única enfermedad autoinmune en la que se conoce el antígeno externo que desencadena la respuesta del sistema inmunitario, pues al eliminar el gluten de la dieta la enfermedad regresa totalmente y sin la ingestión de gluten no hay enfermedad celiaca.

EL ANTÍGENO

El gluten es una mezcla compleja de cientos de proteínas, muchas de ellas relacionadas entre sí. Se ha visto que los péptidos que desencadenan la respuesta son el resultado de la digestión del gluten y derivan de las gliadinas, fundamentalmente la α -gliadina, ya que linfocitos T que son estimulados por estos péptidos unidos a moléculas HLA-DQ2 y -DQ8 han sido aislados del intestino de pacientes con enfermedad celiaca.

Sin embargo, sorprende la unión de las moléculas HLA-DQ2 y -DQ8 a péptidos de la gliadina ya que esas moléculas unen y presentan a los linfocitos T péptidos con aminoácidos cargados negativamente y la gliadina no los tiene. Esto fue aclarado cuando se vio que la enzima transglutaminasa tisular presente en el intestino deaminaba los péptidos obtenidos por digestión de la gliadina, cargándolos negativamente. Éstos eran los presentados por las moléculas HLA-DQ2 y -DQ8 a los linfocitos T que provocan una respuesta inflamatoria. Esta

respuesta facilita que los péptidos de la gliadina atraviesen la mucosa y libera mayor cantidad de transglutaminasa tisular que mientras exista gluten en el intestino irá incrementando y perpetuando la respuesta inmunitaria y la enfermedad (4).

LA RESPUESTA INMUNITARIA

La respuesta inmunitaria fundamental en la enfermedad es, pues, esta respuesta adquirida, celular, mediada por los linfocitos T contra los péptidos deaminados de la gliadina, que produce una inflamación de la que se derivan las lesiones de la mucosa intestinal.

Sin embargo, se sabe que hay otros dos tipos de respuesta inmunitaria.

Una, humoral, que produce anticuerpos contra la transglutaminasa tisular. Esta respuesta no parece jugar un papel importante en la producción de la enfermedad, pero es extraordinariamente importante desde el punto de vista diagnóstico, pues es muy específica. Estos anticuerpos son el dato más importante que puede aportar el laboratorio de inmunología. La transglutaminasa tisular se une al gluten o a los péptidos derivados de la gliadina. Si linfocitos B específicos para la transglutaminasa tisular se unen a estos complejos, los péptidos deaminados se unen a las moléculas HLA-DQ de esos linfocitos y son presentados a los linfocitos T. Estos son activados y estimulan a los linfocitos B, que producen los autoanticuerpos contra la transglutaminasa. Por tanto estos anticuerpos son indicadores de que se han formado complejos entre la transglutaminasa tisular y los péptidos de la gliadina y por tanto de que va a haber una respuesta de los linfocitos T contra el gluten. Esto explica porque anticuerpos anti-transglutaminasa y enfermedad celiaca van tan unidos, aunque los anticuerpos no son causantes de la enfermedad, sino un efecto colateral (3).

Desde hace bastantes años se sabía que los anticuerpos anti-endomisio de la clase IgA, estudiados por inmunofluorescencia, eran muy específicos de la enfermedad activa, y desaparecían si el enfermo dejaba de tomar gluten y la enfermedad remitía. Hoy sabemos que estos anticuerpos son en realidad específicos para la transglutaminasa tisular y los ponemos habitualmente de manifiesto por un ensayo enzimoinmuno.

También existe un tercer tipo de respuesta inmunitaria en la enfermedad celiaca. Se trata, no de una respuesta adquirida, sino de una

respuesta de inmunidad natural en la que se ha visto que un péptido formado por los aminoácidos 31-43 de la α -gliadina es capaz de provocar la producción de interleucina 15 (IL-15) por macrófagos y otras células presentadoras de antígeno y también por los propios enterocitos. La IL-15 provoca la expresión de MICA en la superficie de las células epiteliales y de los receptores NKG2D en los linfocitos intra-epiteliales. La interacción entre estos receptores y las moléculas MICA activa a los linfocitos intra-epiteliales que atacan y destruyen a los enterocitos (3).

El punto que permanece sin aclarar en cualquiera de estas tres respuestas es porqué péptidos de la gliadina atraviesan tan fácilmente la mucosa e inician la enfermedad. Una vez que la respuesta inflamatoria se ha iniciado, entonces si que la barrera intestinal se hará más permeable y la enfermedad se autoperpetuará hasta que cese totalmente la ingesta de gluten. Como desencadenante inicial, puede que algún otro tipo de respuesta inflamatoria iniciada probablemente por alguna infección, o la introducción demasiado precoz del gluten en la dieta del recién nacido puedan facilitar ese paso.

EL LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO

Los anticuerpos más específicos en la enfermedad celiaca son los de la clase IgA. En un principio comenzaron a estudiarse por ELISA los anticuerpos anti-gliadina. Estos anticuerpos son los menos sensibles y los menos específicos para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo se suelen seguir haciendo pues en niños de menos de 18 meses son muchas veces los primeros que aparecen. También en un paciente ya diagnosticado y en dieta sin gluten, suelen ser los primeros en aparecer si el enfermo hace transgresiones en la dieta.

Tradicionalmente los más sensibles y específicos han sido los anticuerpos IgA anti-endomisio, diagnosticados por inmunofluorescencia. Su inconveniente radica en que se necesita como sustrato el esófago de mono. Por ello, cuando se descubrió que en realidad se trataba de anticuerpos anti-transglutaminasa, su determinación se ha ido sustituyendo por la de éstos utilizando un método de ELISA en el que se pega a la placa transglutaminasa recombinante humana (5).

Es importante hacer también la determinación simultánea de los niveles de IgA, pues es frecuente (1/200) la deficiencia de IgA en enfermos con enfermedad celiaca, y en ese caso los anticuerpos IgA anti-

endomisio o anti-transglutaminasa aparecerán negativos, debiéndose hacer la determinación de los IgG, aunque sean menos específicos.

Recientemente se han publicado algunos trabajos indicando que en la enfermedad celiaca aparecen también anticuerpos anti-péptidos deaminados de la gliadina (6). Parece que estos péptidos serían claramente más sensibles y específicos que los anticuerpos antigliadina y más o menos lo mismo que los anticuerpos anti-transglutaminasa. Tendrían además la ventaja que los de la clase IgG serían tan específicos como los de la clase IgA, con lo que ya no habría que hacer estos últimos y comprobar que el sujeto no tiene un déficit de IgA.

A pesar de la utilidad de estas determinaciones de anticuerpos, y ya que el diagnóstico de celiaca entraña la exclusión del gluten de la dieta de por vida, el diagnóstico se debe confirmar por una biopsia intestinal y por la observación de la respuesta (de la sintomatología o de una nueva biopsia) a una dieta sin gluten (5).

Finalmente, en el laboratorio de inmunología determinamos el HLA-DQ de paciente y familiares, sobre todo de cara a estudiar a aquellos familiares con un DQ compatible por si tuvieran una enfermedad celiaca que haya pasado desapercibida y en posibles enfermos en los que el diagnóstico no está claro.

EL COMPONENTE GENÉTICO

Más del 95 % de los enfermos tienen los genes que codifican para las moléculas HLA-DQ2 o -DQ8. Esto es debido a que estas moléculas son las que se unen a los péptidos deaminados de la gliadina que, presentados a los linfocitos T, los estimulan e inician la respuesta inmunitaria.

Los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1 son los que codifican las dos cadenas (alfa y beta) de estas moléculas DQ. Son genes muy polimórficos, muy cercanos entre sí y de los genes HLA-DR, por lo que hay un desequilibrio de ligamiento total. Es decir, existen haplotipos formados por alelos de estos genes que se heredan siempre en bloque. Así las dos cadenas de HLA-DQ2, se codifican por los alelos HLA-DQA1*0501 y DQB1*0201 que van siempre asociados en un mismo haplotipo a HLA-DR3.

También la cadena alfa de HLA-DQ2 va en un haplotipo asociada a DR5 y la cadena beta a DR7, por lo que la mayoría de los individuos que son DR5, DR7 son capaces de formar la molécula HLA-DQ2.

Finalmente la molécula DQ8 tiene su cadena alfa codificada por HLA-DQA1*0301 y la cadena beta por HLA-DQB1*0302, ambos presentes en un haplotipo en que los alelos HLA-DR codifican DR4 (7-12).

Nosotros hemos estudiado hasta la actualidad un total de 597 celíacos provenientes en su mayoría de nuestro hospital (Servicios de Pediatría y de Gastroenterología) y del Hospital La Paz (Servicio de Gastroenterología infantil) y 582 controles. En muchos casos hemos estudiado también a las familias de los enfermos (padres y hermanos). En este grupo de enfermos el 92,5 % eran HLA-DQ2 positivos. Del 7,5 % restante, la mayoría (3,68 % eran DQ8 positivos), un 2,51 % no eran DQ2, pero si tenían en su molécula DQ la cadena beta de DQ2, que es la más importante para la unión y presentación de los péptidos deaminados responsables de la estimulación de los linfocitos T, y finalmente existían 8 enfermos (1,34 %) que tenían otras moléculas DQ. Por el contrario solo el 30,2 % de los sanos eran DQ2 positivos.

Otro dato interesante es que lo que se llama el efecto dosis de DQ2. Si el individuo es homocigoto para los alelos que codifican DQ2, sus probabilidades de padecer la enfermedad aumentan considerablemente (unas 5 veces sobre el riesgo de los heterocigotos) (8). En nuestra población casi la mitad de los celíacos (40,2%) eran homocigotos para DQ2 en comparación con el 4,64% de los controles.

Así en la población DQ2 doblemente positiva la prevalencia de la enfermedad es de unos 45 por mil, en la DQ2 positiva negativa de un 10 por mil mientras que en la DQ2 y DQ8 negativa es de solo un 0,1 por mil, es decir 450 veces menos frecuente que en la primera.

La gran importancia que tiene en la enfermedad la presencia de unos determinados alelos HLA-DQ, que son casi imprescindibles, no nos debe dejar de ver la necesidad de otros factores genéticos para la aparición de la enfermedad. En efecto ya hemos comentado que el 30 % de los individuos en nuestra población son HLA-DQ2 positivos y de ellos apenas un 2 % padece la enfermedad. Por el contrario en gemelos homocigotos la concordancia es del 80 %. Por tanto han de existir otros genes que sumados a HLA-DQ2 aumenten la susceptibilidad a la enfermedad.

GENES NO HLA Y SUSCEPTIBILIDAD A LA ENFERMEDAD

Cuando se hacen rastreos de todo el genoma buscando otros genes de susceptibilidad no se encuentra ninguna otra zona tan impor-

tante como la región HLA. Es más, se encuentran numerosas zonas, de importancia dudosa y que varían con frecuencia de un estudio a otro. Esto hace que estos rastreos de todo el genoma no hayan llegado hasta el momento a resultados importantes. Sin embargo, con el paso del tiempo se va consiguiendo aumentar el número de marcadores de estos estudios que han pasado en una década de unos pocos cientos de microsátélites a cientos de miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), que son los polimorfismos más frecuentes en el genoma (se calcula que existen más de 10 millones). Puede que con los adelantos técnicos y con estudios enormemente costosos se llegue a un grado de precisión tal que estos métodos de rastreo de todo el genoma permitan acotar los genes de susceptibilidad, que por los estudios realizados deben ser numerosos, cada uno con muy poca influencia, probablemente diferentes en diferentes grupos de enfermos, pero que un conjunto de ellos confieran la carga genética suficiente para, si uno ingiere gluten, acabe teniendo la enfermedad.

Mientras se llegue por ese camino a esclarecer la enfermedad, si se llega, pues al aumentar el número de marcadores ensayados, también se aumenta el número de positivos debidos al azar, existe otro camino, más modesto, más lento, pero más al alcance de un mayor número de laboratorios que es el estudio de asociación de genes candidatos. Este consiste en seleccionar genes que por sus características se presume que puedan intervenir en la enfermedad. Pueden ser simplemente genes que participen en la respuesta inmunitaria, y por tanto sus polimorfismos puedan modificarla en uno u otro sentido, pueden ser genes que ya se haya demostrado que dan susceptibilidad a otras enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios, o genes que modifiquen la permeabilidad de la mucosa intestinal, o que faciliten la infección a nivel de la pared intestinal y esto pueda facilitar a su vez la entrada masiva de péptidos provenientes de la digestión a través de la mucosa.

Nosotros hemos seguido este camino, estudiando genes fundamentalmente que intervienen en la respuesta inmunitaria.

Desde el año 2000 hemos estudiado una docena de estos genes que han dado lugar a 11 publicaciones. Es interesante señalar que si el gen y el o los polimorfismos están bien elegidos y el número de enfermos y controles es suficientemente elevado para que los resultados sean concluyentes los trabajos pueden ser publicados en revistas internacionales de alto impacto tanto si la asociación es positiva como negativa.

Los primeros genes que estudiamos fueron dos que se encuentran en la región HLA. Uno de ellos el gen del TNF por la importancia de esta citocina en la respuesta inmunitaria inflamatoria y el otro el gen del MICA. Esta es una proteína que aparece en la membrana de determinadas células, especialmente en células epiteliales y concretamente en el epitelio gastrointestinal en situaciones de estrés. MICA es un ligando para el NKG2D que es un receptor que aparece en linfocitos T y células NK. Especialmente en los linfocitos Tgd que están presentes en gran número en la mucosa intestinal de los enfermos celíacos. Vimos una asociación entre la enfermedad y determinados polimorfismos de estos dos genes (13-15). Curiosamente estos dos polimorfismos aparecen en el mismo haplotipo ancestral (AH8.1). Dado el gran desequilibrio de ligamiento que existe en la región HLA los diferentes polimorfismos de los genes de esa región no se heredan independientemente sino en bloque, formando estos haplotipos extendidos o ancestrales que aparecen con gran frecuencia en la población. Nuestro resultado no indica pues que la asociación de la enfermedad sea necesariamente con los polimorfismos de estos dos genes, sino con alguno de los polimorfismos de genes que se encuentran en ese haplotipo ancestral. El resultado en cualquier caso es importante porque señala que además de los genes HLA-DQ hay otros genes en esa región que contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad. Acotar exactamente cual de los genes es el responsable es muy difícil y requeriría estudios muy amplios dado el gran desequilibrio de la zona.

En el 2004 publicamos la tercera asociación positiva, esta vez con un polimorfismo del gen del interferon gamma (IFN γ) que es la citocina proinflamatoria que aparece en mayor cantidad en la respuesta del celíaco al gluten en la mucosa gastrointestinal (17). Estudiamos un microsatélite en el primer intron del gen cuyo polimorfismo había sido asociado a variaciones en la secreción de la citocina. Hicimos un estudio de 220 familias de celíacos y observamos que el alelo 124 bp se transmitía con una frecuencia aumentada de padres a hijos celíacos. Este alelo es el que había sido demostrado que era el que se asociaba con una mayor producción de IFN γ .

A partir de ahí publicamos tres estudios que dieron resultados negativos. El primero con un regulador de la respuesta de los linfocitos T que es la más importante en la producción de las lesiones en la enfermedad celíaca. El PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22), que regula la fosforilación de las fosfatasa, había sido

ya estudiado en otras enfermedades por mecanismo inmunitario y un SNP del mismo, que produce un cambio de arginina a triptófano y tiene importancia funcional, se había visto asociado a diabetes tipo I, artritis reumatoide, lupus eritematoso y enfermedad de Graves (18). Sin embargo no encontramos ninguna asociación con la susceptibilidad a la enfermedad celiaca ni en estudios caso control ni en el estudio de 277 familias de celíacos.

A continuación estudiamos el gen de la interleucina 10 (IL-10) (19). Es una citocina que actúa como importante regulador de la inmunidad de las mucosas y cuyos niveles se habían visto alterados en la enfermedad celiaca. Elegimos dos microsatelites y 3 SNP cuyos polimorfismos habían sido descritos asociados a los niveles de producción de esta citocina. Estudiamos su posible asociación en enfermos y en familias, sin observar diferencias significativas con los controles.

El factor nuclear kappa B es uno de los reguladores más importantes de la inflamación, activando la producción de numerosas citocinas, y que se ha visto activado en la mucosa inflamada de enfermos con celiaca. Sin embargo nuestro estudio de uno de sus polimorfismos no mostró ninguna asociación entre este y la enfermedad (20).

Finalmente por lo que se refiere a genes que intervienen en la respuesta inmunitaria y la inflamación, este mismo año hemos publicado resultados que indican una asociación del gen MIF con la enfermedad celiaca (23). Previamente se había observado su asociación con diversas enfermedades inflamatorias autoinmunes (colitis ulcerosa, artritis reumatoide y lupus eritematoso), pero no había sido estudiado en la enfermedad celiaca. Tanto un SNP como un microsatélite, ambos localizados en el promotor y en los que se había visto que tenían importancia funcional, fueron observados asociados a la susceptibilidad a la enfermedad celiaca. Ambos polimorfismos forman un haplotipo que es el que realmente se asocia a la enfermedad. Esta asociación de un polimorfismo genético funcionante con varias enfermedades inmunitarias no es infrecuente ya que estas comparten una parte de sus mecanismos patogénicos.

De todos los genes candidatos posibles que a priori se puede presuponer que pueden intervenir en la enfermedad, nosotros logicamente estudiamos preferentemente aquellos que intervienen en la respuesta inmunitaria, especialmente ya se ha visto su participación en alguna otra enfermedad de mecanismo inmunitario. Ese es el caso de los siete estudios de genes referidos hasta ahora.

Sin embargo no hay que olvidar que el mecanismo responsable en el caso de la enfermedad celiaca se inicia en el paso de péptidos de la gliadina a través de la pared intestinal y de su presentación por moléculas HLA de clase II (HLA-DQ) a los linfocitos T. Por tanto alteraciones primarias de la permeabilidad de la pared intestinal, o infecciones que por un lado ocasionen alteraciones secundarias de esa pared y además la producción de interferon gamma que aumente la expresión de moléculas HLA-DQ y consecuentemente la presentación de los péptidos a los linfocitos T, también podrían asociarse a la aparición de la enfermedad.

En este sentido hemos estudiado la posible asociación a la enfermedad de los polimorfismos de dos genes localizados ambos en la región cromosómica 19p13.1 que se había visto en estudios de barrio del genoma asociada a la enfermedad. Por un lado el gen de la miosina MYO9B. Este gen juega un papel en la organización del citoesqueleto y podía alterar la función de barrera de la mucosa. Sin embargo los resultados de los estudios de asociación tanto con pacientes y controles como con familias resultaron negativos (22).

El otro gen estudiado es el del CD209 que es una molécula de superficie de macrófagos y células dendríticas que interviene en el reconocimiento de patógenos y en la activación de la respuesta inmunitaria. Un estudio reciente había mostrado que un polimorfismo funcional (-336A/G) en el promotor afectaba la transcripción del gen y estaba asociado con una mayor susceptibilidad y gravedad de determinadas infecciones. En un primer estudio no se encontró asociación con la enfermedad celiaca, pero al estratificar a los enfermos en HLA-DQ2 positivos y negativos, se observó que los portadores de -336GG (homocigotos) entre los HLA-DQ2 negativos tenían una mayor susceptibilidad para la enfermedad (riesgo relativo 3,73) (21).

BIBLIOGRAFÍA

1. GREEN, P.H.R.; CELLIER, C.: «Celiac disease». *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
2. CICLITIRA, P.J.; JOHNSON, M.W.; DEWAR, D.H.; ELLIS, H.J.: «The pathogenesis of coeliac disease». *Mol Aspects Med.* 2005; 26: 421-58.
3. KONING, F.: «Celiac disease: Caught between a rock and a hard place». *Gastroenterology.* 2005; 129: 1294-301.
4. CICCOCIOPPO, R.; DI SABATINO, A.; CORAZZA, G.R.: «The immune recognition of gluten in coeliac disease». *Clin Exp Immunol.* 2005; 140: 408-16.

5. *NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease*. NIH Consensus State Sci Statements. 2004; 21: 1-23.
6. SCHWERTZ, E.; KAHLENBERG, F.; SACK, U.; RICHTER, T.; STERN, M.; CONRAD, K.; ZIMMER, K.P.; MOTHES, T.: «Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease». *Clin Chem*. 2004; 50: 2370-5.
7. FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; CLERICI, N.; POLANCO, I.; ESCOBAR, H.; FIGUEREDO, M.A.; DE LA CONCHA, E.G.: «HLA-DQ alleles and susceptibility to celiac disease in Spanish children». *Tissue Antigens* 45: 145-147, 1995.
8. FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; FIGUEREDO, M.A.; MALUENDA, C.; E. G. DE LA CONCHA: «HLA-linked genes acting as additive susceptibility factors in celiac disease». *Human Immunology* 42: 295-300, 1995.
9. MALUENDA, C.; FIGUEREDO, M.A.; JIMÉNEZ, A.; FERNÁNDEZ ARQUERO, M.; HUERTAS, M.J.; DE LA CONCHA, E.G.: «Enfermedad celiaca». *Pediatría* 101: 35-43, 1996.
10. FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; POLANCO, I.; DE LA CONCHA, E. G.: «Inmunogenética de la enfermedad celíaca». *Actualidades en gastroenterología y hepatología* 20: 19-23, 1996.
11. FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; CALDES, T.; CASADO, E.; MALUENDA, C.; FIGUEREDO, M.A.; DE LA CONCHA, E.G.: «Polymorphism within the HLA-DQB1*02 promoter associated with susceptibility to coeliac disease». *European Journal of Immunogenetics* 25: 1-3; 1998.
12. POLVI, A.; ARRANZ, E.; FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; COLLIN, P.; MAKI, M.; SANZ, A.; CALVO, C.; MALUENDA, C.; WESTMAN, P.; DE LA CONCHA, E.G.; PARTANEN, J.: «HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain». *Human Immunology* 59: 169-175; 1998.
13. FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; LÁZARO, F.; VIGIL, P.; POLLANCO ALLUE, I.; MALUENDA, C.; GÓMEZ DE LA CONCHA, E.: «Importancia del factor de necrosis tumoral en la enfermedad celiaca». *Pediatría* 20: 36-38; 2000.
14. DE LA CONCHA, E.G.; FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; VIGIL, P.; RUBIO, A.; MALUENDA, C.; POLANCO, I.; FERNÁNDEZ, C.; FIGUEREDO, M.A.: «Celiac disease and TNF promoter polymorphisms». *Hum Immunol* 61: 513-517; 2000.
15. FERNÁNDEZ, L.; FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; GUAL, L.; LÁZARO, F.; MALUENDA, C.; POLANCO, I.; FIGUEREDO, M.A.; DE LA CONCHA, E.G.: «Triple repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene in celiac disease». *Tissue Antigens* 59: 219-222; 2002.
16. E. GÓMEZ DE LA CONCHA: *Genética de la enfermedad celiaca*. Monografías de Pediatría 138: 293-300; 2002.
17. RUEDA, B.; MARTÍNEZ, A.; LÓPEZ-NEVOT, M.A.; MAS-FONTOA, A.; PACO, L.; ORTEGA, E.; FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; URCELAY, E.; DE LA CONCHA E.G.; MARTIN, J.: «A functional variant of IFN γ gene is associated with coeliac disease». *Genes Immun* 5: 517-9; 2004.
18. RUEDA, B.; NÚÑEZ, C.; OROZCO, G.; LÓPEZ-NEVOT, M.A.; DE LA CONCHA, E.G.; MARTIN, J.; URCELAY, E.: «C1858T functional variant of PTPN22 gene is not associated with celiac disease genetic predisposition». *Hum Immunol* 66: 848-852; 2005.
19. NÚÑEZ, C.; ALECSANDRU, D.; VARADE, J.; POLANCO, I.; MALUENDA, C.; FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; DE LA CONCHA, E.G.; URCELAY, E.; MARTÍNEZ, A.: «Interleukin-10 haplotypes in Celiac Disease in the Spanish population». *BMC Med Genet*. 7: 32; 2006.

20. RUEDA, B.; NÚÑEZ, C.; LÓPEZ-NEVOT, M.A.; PAZ RUIZ, M.; URCELAY, E.; DE LA CONCHA, E.G.; MARTIN, J.: «Functional polymorphism of the NFKB1 gene promoter is not relevant in predisposition to celiac disease». *Scand J Gastroenterol.* 41: 420-3; 2006.
21. NÚÑEZ, C.; RUEDA, B.; MARTÍNEZ, A.; MALUENDA, C.; POLANCO, I.; LÓPEZ-NEVOT, M.A.; ORTEGA, E.; SIERRA, E.; GÓMEZ DE LA CONCHA, E.; URCELAY, E.; MARTIN, J.: «A functional variant in the CD209 promoter is associated with DQ2-negative celiac disease in the Spanish population». *World J Gastroenterol.* 12: 4397-400; 2006.
22. NÚÑEZ, C.; MÁRQUEZ, A.; VARADE, J.; MARTÍNEZ, A.; POLANCO, I.; MALUENDA, C.; FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; DE LA CONCHA, E.G.; URCELAY, E.: «No evidence of association of the MYO9B polymorphisms with celiac disease in the Spanish population». *Tissue Antigens.* 68: 489-92; 2006.
23. NÚÑEZ, C.; RUEDA, B.; MARTÍNEZ, A.; LÓPEZ-NEVOT, M.A.; FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; DE LA CONCHA, E.G.; MARTIN, J.; URCELAY, E.: «Involvement of macrophage migration inhibitory factor gene in celiac disease susceptibility». *Genes Immun* 2007; 8: 168-170.

INTERVENCIÓN DEL PROF. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

En primer lugar, quiero felicitar al Prof. Gómez de la Concha porque creo que nos ha traído un tema verdaderamente interesante a la Academia; como él ha demostrado, es una enfermedad mucho más frecuente de lo que creemos. Siempre la enfermedad celiaca se ha contextualizado dentro del mundo infantil, los diagnósticos siempre eran en niños y pensábamos que en los adultos la enfermedad celiaca no existía y aparentemente no se daba.

Con independencia de que en los niños pequeños el diagnóstico es bastante fácil, porque son niños que tienen una anemia, carencia de hierro, ferretina baja, y en el momento que se le hacen todos los tests, el diagnóstico se sabe. Hemos empezado a mandar al Servicio de Inmunología pacientes desde el Servicio de Gastroenterología de adultos, y estamos viendo que muchos pacientes con Síndrome de Intestino Irritable estudiados en profundidad tienen un cuadro de componente diarreico, tienen una intolerancia al gluten y un déficit de lactasa.

Muchos cuadros intestinales del adulto se deben contextualizar dentro de otras enfermedades que no sabemos todavía orientarlas bien. Nosotros vemos con bastante frecuencia pacientes con enfermedad celiaca con unos comportamientos en el adulto que son verdaderamente curiosos. Hace un par de semanas hemos presentado en nuestra sesión clínica un caso de una chica de 20 años, celiaca, con

DQ2, con anticuerpos antiglutaminasa, transglutaminasa, con anticuerpos entindomiso, con un cuadro florido desde el punto de vista clínico; esta chica empieza a abusar un poco de la comida, a beber cerveza y el cuadro clínico le ha desaparecido, se le hace de nuevo la analítica y se observa que todo es negativo, se le vuelve a hacer pasados seis meses y es positivo; son cuadros que evolucionan de alguna forma por brotes no bien explicados, pero que tienen toda la base para hacer una enfermedad celiaca. ¿Cuál es la explicación que le puedes dar?

Hay otro tema que creo que es muy importante y que en un futuro esta Academia debería considerar, que es el tema de la trazabilidad de los alimentos. Hay una enorme cantidad de alimentos que pone libre de gluten que tienen trazas de gluten y esto es una cosa verdaderamente muy grave, sobre todo porque hay muchos niños y muchos pacientes adultos diagnosticados que no acaban de mejorar de la enfermedad, y a pesar de que están haciendo una dieta sin gluten, están tomando preparados que dicen que no tienen gluten pero tienen trazas de gluten. La ley de trazabilidad que todavía no ha entrado en vigor en España pero que ya se ha aprobado en la Comunidad Europea, y calculo que en España entrará en vigor en un par de años, nos obligará a que todos los alimentos y todas las bebidas pongan las trazas que tienen, incluso la cantidad de trazas. Muchos de los niños que no mejoran, que no acaban de crecer a pesar de hacer una dieta correcta, están tomando alimentos que a pesar de decir que no tienen gluten, lo tienen.

La pregunta es en relación a los casos que estamos viendo que tienen una evolución por brotes con normalización y posteriormente con aparición de nuevo de los anticuerpos. Muchas felicidades porque ha sido capaz en muy pocos minutos de estructurar algo tan complejo como son las bases genéticas de la enfermedad celiaca.

**VACUNAS PREVENTIVAS FRENTE AL VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO. UNA NUEVA ESPERANZA
CONTRA EL CÁNCER DEL TRACTO GENITAL
FEMENINO**

***PREVENTIVE VACCINES OPPOSITE TO THE VIRUS
OF THE HUMAN PAPILOMA. A NEW HOPE AGAINST
THE CANCER OF THE GENITAL FEMININE TRACT***

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO VIDART ARAGÓN

Académico Correspondiente

Resumen

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer en el último cuarto de siglo ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino esta causado por la infección persistente de ciertos genotipos del virus del papiloma humano. En el mundo, una mujer muere por cáncer de cuello cada 2 minutos

Hasta ahora disponíamos de prevención secundaria. Las vacunas, han demostrado su alta eficacia y seguridad, especialmente cuando se administran a niñas preadolescentes.

Aunque algunos ya no lo veremos, nuestra esperanza es pensar que estamos asistiendo al principio del fin del cáncer de cuello uterino.

Abstract

One of the most relevant investigations on cancer during the past 25 years in the scientific community is the increasing knowledge about HPV infection and its ethiologic relationship with cervical cancer, even the most with persistent infection of specific genotypes of this virus. Worldwide, a woman dies from cervical cancer every 2 minutes.

There are two potential concerns associated with vaccination: In the past we developed a secondary prevention programme, potentially based on scree-

ning. Now, vaccines have demonstrated a high grade of efficacy and security, specially when administered to pre-adolescents, and there will be a lower prevalence of the disease, as has already been shown in ongoing and completed trials, and secondary, avoidance of unnecessary diagnostic procedures and costs.

In this evaluation we look forward to results on long-term vaccine efficacy and the possibility to make a pooled analysis on vaccine efficacy in preventing cervical cancer.

Although some of us may not see it, we undoubtedly believe that we are close to the beginning of the end of cervical cancer.

INTRODUCCIÓN

La incidencia mundial de cáncer de cuello uterino se cifra en cerca de 500.000 nuevos casos por año, por lo que sigue siendo el segundo más frecuente en el mundo. El 80 % corresponde a países en vías de desarrollo, donde la práctica del cribado citológico es escasa o inexistente. En Europa se diagnostican anualmente 60.000 nuevos casos, mientras las lesiones preinvasoras multiplican por 2 o por 3 estas cifras. Ello supone que el número de lesiones que precisan tratamiento oscila entre 180.000 y 240.000 casos al año. España está incluida entre los países de riesgo moderado-bajo con una incidencia de 7/100.000. mujeres/año, con grandes variaciones. Máxima incidencia en Baleares (12/100.000) y mínima en Navarra y Cuenca (menos de 5/100.000). En Europa el cáncer de cuello es el 4º en incidencia y el 7º en mortalidad.

En el momento actual cada 2 minutos muere una mujer en el mundo y 2 al día en España.

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer en el último cuarto de siglo ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está causado por la infección persistente de ciertos genotipos del virus del papiloma humano. Podría decirse que el cáncer de cuello uterino es una secuela a largo plazo de una infección no resuelta por ciertos genotipos del VPH. Diversas investigaciones realizadas en los últimos años, han demostrado el amplio espectro de patologías asociadas a la infección por diferentes genotipos del papilomavirus humano (VPH). Algunos de estos genotipos (16-18) son responsables de gran parte de las lesiones precursoras y de más del 70 % de los cánceres de cuello uterino. Otros cánceres menos frecuentes, de vagina vulva, ano, pene y orofaringe se encuentran también relacionados con el VPH. Igualmente,

los condilomas o verrugas genitales son producidos por los genotipos 6 y 11 en el 90 % de los casos.

PREVENCIÓN PRIMARIA: VACUNAS

El hecho de que el VPH sea el agente etiológico causal del cáncer de cuello uterino, implica que una vacuna contra los genotipos oncogénicos más frecuentes, constituye una buena prevención primaria del cáncer de cuello uterino.

La prevención primaria del cáncer de cérvix, puede llevarse a cabo mediante vacunas preventivas que impidan la infección por VPH y su patología asociada. Para el diseño de dicha vacuna, los antígenos diana deben ser los de cápside, ya que son los únicos que dan lugar a anticuerpos neutralizantes (respuesta humoral).

Los primeros estudios en modelos animales (caninos, bovinos, conejos, murinos y mono verde africano) demostraron la formación de anticuerpos neutralizantes, inmunogenicidad duradera y protección específica de especie. Un descubrimiento esencial en la investigación de vacunas, fue la demostración por Zohu (1), de cómo las proteínas de cápside del HPV 16, cuando se expresaban en un sistema recombinante, formaban unas partículas denominadas *virus like particles* (VLP) o partículas semejantes a virus. Estas partículas se encuentran desprovistas de DNA y se sintetizan mediante autoensamblaje de las proteínas del antígeno mayor de cápside o L1 (2).

Variables de eficacia de las vacunas

Para valorar su eficacia, si tomamos como objetivo final el cáncer invasor del cuello, existirían dos problemas fundamentales que lo harían inviable: sería necesaria una cohorte de más 400.000 mujeres seguidas durante más de 25 años. Por otra parte, en el momento actual, el cáncer se previene mediante detección precoz y tratamiento de las lesiones precursoras, lo que tampoco resultaría ético, por lo que se han buscado otras variables de eficacia u objetivos alternativos que, representando aspectos fundamentales de la enfermedad, permitan igualmente valorar la eficacia vacunal:

- Objetivo vírico: La infección persistente (2 determinaciones po-

sitivas separadas por 6 – 12 meses) es un potente predictor de las lesiones precursoras del cáncer.

- Objetivo clínico: La detección de las lesiones precursoras del cáncer cervical uterino (CIN 2-3).

Estos objetivos son los aceptados por las agencias evaluadoras como variables de eficacia subrogada y son los que se estudian en los ensayos clínicos.

Estudios clínicos

El primer estudio clínico Fase II en humanos fue un ensayo multicéntrico y prospectivo randomizado, doble ciego sobre 2392 mujeres con un seguimiento medio de 17,4 meses fue publicado por L. Koutky (3) en el *N Engl J Med* en noviembre de 2002 con una vacuna desarrollada por Merck, demostrando la capacidad de VLPs del VPH 16 para producir anticuerpos neutralizantes. El estudio realizado en EEUU en mujeres de 16-23 años, VPH seronegativas y ADN_VPH negativas. Se utilizaron 3 dosis de 40 pg de VLPs VPH 16 en los meses 0-2-6 los títulos obtenidos después de la vacunación, eran de 60 veces superiores a los producidos por la infección natural. La prevención fue eficaz en el 9 % de las infecciones incidentes y se obtuvo una eficacia del 100 % tanto en infecciones persistentes como en CIN II-III. El seguimiento a 4 años, mantuvo una eficacia del 100 % frente a CIN 2-3 y del 94 % frente a infección persistente (4).

Actualmente existen dos vacunas preventivas, una tetravalente, ya en el mercado y otra bivalente, pronta a salir.

- Vacuna bivalente VPH 16-18 con un adyuvante, el 3 desacil monofosforil-lípido A, derivado de un polisacárido detoxicado de la salmonella minnesota. Este adyuvante se emplea ya en vacunas, como la de la hepatitis B y produce una respuesta humoral intensa incrementando la duración de la protección, así como mejora la respuesta celular.

- Vacuna tetravalente, recientemente salida al mercado nacional, VPH 6/11/16/18, con sales de aluminio como adyuvante.

Las características de ambas pueden verse en la Tabla siguiente:

Vacunas preventivas del VPH en desarrollo

Laboratorio	GlaxoSmithKline	Merck & Co. Inc.
Principio activo	VLP: 16, 18 (20, 20 mcg)	VLP: 16, 18, 6, 11 (20, 40, 40, 20 mcg)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus	Saccharomyces cerevisiae
Adyuvante	ASO4= 500 mcg Al (OH ₃) y 50 mcg MPL*	225 mcg Al (PO ₄)
Indicación	Cáncer de cérvix	Cáncer de cérvix y condilomas
Pauta de vacunación	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular

* Monofosforil lípido A (MPL): potente inductor de la inmunidad humoral y celular.

TABLA I: Características principales de las vacunas frente al VPH

Vacuna bivalente

Los resultados de las publicaciones de D. Harper en *Lancet* (5) en 2004 y ampliados y confirmados en 2006 (6), en un estudio sobre 688 mujeres de 15 a 25 años, con menos de 7 parejas, seronegativas, demuestran una eficacia sostenida hasta 4,5 años, un buen perfil de protección a largo plazo, y una eficacia frente a CIN 2-3 del 100%. Un dato importante es la aparición de indicios de protección cruzada frente a genotipos no vacunales, 31 y 45, lo que puede suponer un porcentaje de protección añadido al 70,7% de la protección de los genotipos vacunales 16, 18.

En el árbol filogenético del VPH, de Villiers, puede comprobarse, como dentro de la familia de los alfa-papilomavirus, se observa en la especie A-7, la vecindad y con ello la semejanza de los genotipos 16 y 31 y en la especie A-9 entre los tipos 18 y 45. La protección cruzada, que también se menciona en la vacuna tetravalente, es debido a esta vecindad filogenética y con ello su similitud con los genotipos mencionados, compartiendo epítomos neutralizantes.

El estudio Fase III, denominado Patricia (Papillota Trial against Cancer In young Adult) (7), sobre más de 18.000 mujeres entre 15 y 25 años, que todavía no ha finalizado, y en el que han participado 14 países de todo el mundo, colaborando 6 hospitales españoles, entre ellos el Hospital Clínico San Carlos con 93 mujeres, publica unos resultados preliminares con una media de seguimiento de 14,8 meses, seroconversión en todas las pacientes vacunadas con títulos muy superiores a los de la infección natural y confirma una alta eficacia y la protección cruzada frente a los genotipos ya mencionados, abriendo la posibilidad de protección frente a otros genotipos. El estudio finalizará en 2008.

Esta vacuna bivalente ha sido aprobada en Australia en mayo de este año, para niñas y mujeres, de 10-45 años, y por la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) en octubre. El proceso de licencia solicitado en marzo 2007 a la FDA, y a las Autoridades Sanitarias de países de África, Asia, América Latina y España, sigue en curso.

Vacuna tetravalente

Contiene partículas parecidas a virus (VLP) de los genotipos oncogénicos 16 y 18 y de los genotipos de bajo riesgo 6-11 causantes del 90 % de los condilomas acuminados o verrugas genitales y de la papilomatosis respiratoria recurrente.

En un estudio randomizadas placebo contra vacuna sobre 552 mujeres, con edades comprendidas entre 16-23 años publicado en 2006 se comprueba una eficacia sostenida a 5 años de seguimiento. Una reducción en un 96 % de la infección persistente, 95 % IC: 84 – 100 %. Y una eficacia del 100 %, 95 % IC: 12 – 100 %, frente a las lesiones precursoras 6 CIN en grupo placebo, 0 en grupo vacunado (8).

En junio de 2006, el comité de expertos de la FDA aprobó la vacuna tetravalente por unanimidad. El comité asesor para prácticas inmunitarias (ACIP) estableció unas recomendaciones, ratificadas por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta:

- Vacunación sistemática niñas 11 – 12 años, pudiendo empezar a partir de los 9 años, según criterio médico.
- Vacunación de mujeres de 13 – 26 años.
- La vacuna debería ser administrada antes del debut sexual, pero las mujeres sexualmente activas deberían ser vacunadas.

En septiembre de 2006 la vacuna fue definitivamente aprobada por la FDA para mujeres entre 9-26 años.

La Agencia Europea del medicamento (EMA) aconsejó la aprobación de la vacuna por decisión unánime de los 25 miembros:

- Indicaciones:
 - Ca. de cérvix
 - VIN III / CIN II-III
 - Verrugas genitales
- Se recomienda la implementación en niños.

La licencia para Europa fue concedida en septiembre de 2006. En España, la Comisión Interterritorial aprobó en octubre la vacuna, la cual se encuentra ya en el mercado.

Se han comunicado los primeros datos de reacción cruzada frente a genotipos 31, 45, 58 y 52 (9).

Aunque al hablar de la protección de las vacunas se hace referencia principalmente al cáncer de cuello uterino, es importante señalar, como ya se ha mencionado más arriba, que la protección es mucho más amplia en otro tipo de tumores genitales y no genitales. También la protección de la vacuna tetravalente sobre procesos benignos, no solo frente a condilomas, sino también frente a la papilomatosis respiratoria recurrente, un proceso que aunque benigno se comporta clínicamente como maligno, que supone un gran número de intervenciones quirúrgicas y puede acabar con la vida del paciente (10) (Tabla II).

<u>EL VOLUMEN DE LA ENFERMEDAD POR VPH</u>	
Parkin, DM & Bray, F.: The burden of HPV-related cancers Vaccine 2006; 24S3: 11 - 25	
<u>Patología Maligna</u>	
•Cérvix	100%
•CIN II – III	70%
•Ano	90%
•Vulva	40%
•Vagina	98%
•VIN – VaIN	80%
•Pene	40%
•Orofaringe	12%
•Cavidad oral	3%
	<u>Patología Benigna</u>
	•Verrugas
	•Papilomatosis respiratoria recurrente

TABLA II.

Realmente, cuando analizamos el conocimiento actual sobre las vacunas, comprobamos que quedan muchas cuestiones abiertas sobre las mismas que se resumen en la tabla III.

Vacuna VPH: Cuestiones abiertas
<ul style="list-style-type: none">• Vacunación a varones• Modificación de la transmisibilidad del VPH• Dosis recuerdo• Vacunación a VPH +• Efecto de sustitución• Vacunación > 26 años• Reordenación del cribado• Aplicabilidad• Aceptación

TABLA III.

Los varones no deben ser vacunados por el momento. En modelos matemáticos, se ha descrito una eficiencia poblacional de vacunación a varones si la cobertura alcanzada en mujeres no supera el 70 % (11). Hay ensayos clínicos de inmunogenicidad en adolescentes, con datos muy satisfactorios y otros en marcha, con ambas vacunas.

Los programas de cribado, deberán ser reevaluados, pues la vacunación contra el VPH, incluso cuando se haya incorporado a los calendarios vacunales y logrado elevadas coberturas entre niñas de 9-14 años, y sea utilizado en mujeres adulta, no evitan el cribado. Las razones fundamentales se establecen porque la vacunación en mujeres adultas tendrán durante tiempo una cobertura limitada, ya que se vacunará predominantemente a preadolescentes, no siendo además efectiva de forma total, en mujeres ya infectadas. Por otra parte, las vacunas actuales no protegen frente a genotipos no incluidos en la vacuna, con lo que las vacunadas sin infección por el virus, tendrán una protección de un 70,7 % aproximadamente. Puede llegar al 75-80 % si se confirman las protecciones cruzadas frente a genotipos no vacunales. Es fundamental pues que las mujeres vacunadas igual que el personal sanitario, tengan conciencia de la necesidad de seguir con el cribado y no creer que con la vacuna no lo precisan.

CONSIDERACIONES FINALES

La infección por el virus del papiloma humano es la infección de transmisión sexual más frecuente. La disponibilidad actual de la vacuna tetravalente y en poco tiempo de la bivalente, eficaces y seguras frente a los principales genotipos oncogénicos del VPH, nos abre la posibilidad a medio plazo de modificar radicalmente la historia natural de la infección por estos virus.

Un metaanálisis publicado en julio de 2007 realizado en mujeres con citología normal (12), señala que casi 300 millones de mujeres en mundo son portadoras de DNA-VPH, una tercera parte de ellas por los genotipos 16 y/o 18. Disponemos ahora de las bases científicas necesarias para la aplicación consecuente de medidas de prevención secundaria y de prevención primaria capaces de reducir sustancialmente a escala mundial, la carga de la enfermedad. Numerosos organismos relacionados con la salud pública, entre ellos, lógicamente, la OMS (13) se han posicionado al respecto y están emitiendo directrices orientadas a favorecer el empleo de la vacuna. El desarrollo con éxito de los programas de vacunación requerirá además de un importante esfuerzo financiero, el soporte de las autoridades de salud pública, la coordinación de los trabajadores sanitarios de diferentes ámbitos y la concienciación de la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. ZOHU, X.Y.; STENZEL, D.J. *et al.*: «Expression of caccinia recombinant HPV 16 L1 y L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for asse ofHPV virion like particles». *Virology* 1991; 185: 251-257mbly.
2. KIRNBAUER, R.; BOOY, F.; CHENG, N. *et al.*: «Papillomavirus L1 mayor capsidprotein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic». *Proc Nat Acad Sci USA*; 1992; 89: 12180-4.
3. KOUTSKY, L.A.; AULA, K.A.; WHEELER, C.M.; BROWN, D.R.; BARR, E.; ÁLVAREZ, F.B.; CHIACCHIERINI, L.M.; CANSSEN, K.U.: «Prof. of principle stdy investigators.A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine». *N Engl J Med* 2002 Nov 21; 347(21): 1645-51.
4. MAL, C.; KOUTSKY, L.; AULT, K.A.; WHEELER, C.; BROWN, D.R.; WILEY, D.J.; ÁLVAREZ, F.B.; BAUTISTA, O.M.; JANSEN, K.U.; BARR, E.: «Efficacy of human papillomavirus type 16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial». *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 18-27.
5. HARPER, D.M.: «Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial». *Lancet*, 2004; 364, 1757-1765.

6. HARPER, D.M.: «Sustained efficacy up to 4 – 5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial». *Lancet*, 2006; Vol. 367: 1247-55.
7. PAAVONEN J.: «For the HPV PATRICIA Study Group Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial». *Lancet*, 2007; 369: 2161-70.
- 8 VILLA, L.L.; COSTA, R.L.; PETTA, C.A.; ANDRADE, R.P.; PAAVONEN, J.; IVERSEN, O.E.; OLSSON, S.E.; HOYE, J.; STEINWALL, M. *et al.*: «High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up». *Br J Cancer*. 2006 Dec 4; 95(11): 1459-66.
9. SMITH, J.F.: «HPV Vaccine Induced Antibodies Cross-Neutralize Pseudovirions of Vaccine-Related HPV Types». Abstract presentado en la 42ª Reunión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2-6 de junio 2006, Atlanta, Georgia, USA.
10. PARKIN, D.M. & BRAY, F.: «The burden of HPV-related cancers». *Vaccine* 2006; 24S3: 11-25.
11. «Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses». *PLoS Med*. 2006 May; 3(5): 138-42.
12. DE SANJOSÉ, S.; DÍAZ, M.; CASTELLSAGUÉ, X.; CLIFFORD, G.; BRUNI, L.; MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.: «Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis». *Lancet Infect Dis*. 2007 Jul; 7(7): 453-9.
13. OMS. *Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Orientaciones normativas y programáticas para los países*. <http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/hpvpvaccines/text.pdf> (Acceso el 4 de septiembre de 2007).

INTERVENCIONES

Prof. Clavero Núñez

Me levanto para felicitar al Prof. Vidart por esta excelente exposición que ha hecho con unos resultados de última hora. Quiero insistir en algo que está ocurriendo en los países desarrollados; voy a hablar concretamente del Hospital Gregorio Marañón, lugar donde trabajo. La incidencia de cáncer de cuello en el año 2006, casos nuevos vistos este año, fue de 6 casos y esto viene a ser un 5,80 por cada 10.000 pacientes. La incidencia de cáncer de cuello está llegando a ser una enfermedad rara. Esto no quita importancia en absoluto a la

vacuna, porque si hemos disminuido esta incidencia, no es porque haya disminuido la enfermedad en sí, sino porque actuamos sobre ella.

Si vemos ahora que está ocurriendo con las lesiones pre-cancerosas, están aumentando vertiginosamente. En 2006 hemos tenido un 6% de pacientes que tenían una enfermedad pre-cancerosa, es decir, un 6%, que son miles de mujeres que tienen que ser sometidas a una cirugía mayor o menor y a un tratamiento médico mayor o menor durante a veces toda su vida, que a veces termina en mutilaciones del cuello o del útero para evitar que esto progrese.

Por supuesto, la vacuna va a evitar el cáncer de cuello, pero en el Hospital Gregorio Marañón, donde hay un volumen enorme de pacientes, es muy importante porque va a evitar un enorme gasto innecesario y muchas molestias innecesarias. Felicítate de nuevo y muchas gracias.

Prof. Escudero Fernández

El tratamiento del cáncer de cuello implica que ha habido un fracaso en la prevención. Dentro de unos días les hablaré de los avances en el tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello, que evidentemente va a ser un tratamiento más conservador y menos agresivo.

Me levanto con mucho gusto para felicitar al Prof. Vidart por la oportunidad de traer esta comunicación en el momento oportuno para que lo conozca la Academia, porque ya se conoce demasiado por los medios de comunicación. Las madres de las niñas llaman a la consulta preguntando si han de vacunarlas. ¿Cuándo debemos vacunar a las niñas? En España es a partir de los 11 años. Las relaciones sexuales medias en España están entre los 14 y 15 años y no creo que haya que vacunarlas tan pronto, cuando como enfermedad de transmisión sexual que es la enfermedad por VPH se transmite en las relaciones sexuales.

Siendo una enfermedad de transmisión sexual, ¿por qué no se contempla la vacunación en los hombres? Yo creo que se debería contemplar. Todos los trabajos que ha presentado son obras de mujeres, y esto representa su integración en la ciencia, lo cual es muy loable.

La vacuna cuádruple contra el cáncer de cuello uterino cuesta 450 euros. ¿Cree que la Seguridad Social va a aceptar este gasto con la

demanda que hay? Habría que decirle a la Seguridad Social que se disminuye también la prevención secundaria, puesto que si los cribados ahora hay que hacerlos más tarde y no cada año como se venía haciendo hasta hora, por un lado puede ser un gran gasto y por otro un gran ahorro.

Felicitarle nuevamente por la oportunidad de traer este tema, lo bien que lo ha expuesto y asimismo se felicita la Academia y yo mismo también por mi fraternal unión con el conferenciante. Muchas gracias.

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por haber traído a la consideración de todos un tema de tan vigente actualidad y haberlo expuesto con una preciosa y precisa iconografía digna del mayor encomio. Permítanme que haga algunas consideraciones, quizás motivado por deformación profesional.

El *Papillomavirus* es un género de a familia *Papovaviridae*, que agrupa los Papiloma virus, los *Polyoma* y los virus *vacuolantes*. Vienen a tener unos 55 nm de diámetro con cápsula icosaédrica con 72 capsómeros. Son virus muy extendidos en la población, afectan a piel y mucosas. Contienen una doble cadena de DNA con un genoma circular. El genoma, que funcionalmente está dividido en 3 regiones, pone en marcha unos antígenos tempranos (*early*) y otros tardíos (*late*).

Los tempranos *E1* inician la replicación de la helicasa, etc. Los más importantes por su capacidad oncogénica son los *E6* capaces de acoplarse a la p53 (gen supresor tumoral), y como la p53 es la que vigila la normalidad celular, su bloqueo desencadena la capacidad de la transformación oncogénica. Los *E7* se unen al supresor del tumor proteína del retinoblastoma.

Las proteínas L1 la más grande y la L2 de menor P:M. Se pueden utilizar como partículas similares a los virus VLP y se pueden expresar en células eucariótica. La L1 es la base de la producción de vacunas en *baculovirus* o *Sachraromyces cereviciae*.

En la respuesta a la infección y posible transformación oncogénica, hay *factores de progresión* hacia la anormalidad celular y *factores de regresión*. Se puede estimar que un 90% de las infecciones regresan y un 10% persisten. Unos de estos virus están asociados a un *alto riesgo oncogénico* como los VPH 16 y 18 que producen el 70% del

cáncer de cervix, el 41 con el 8% y el 31 con el 5%. Se estima que se infectan unas 500.000 mujeres/año y muere una cada 2 minutos. Unas 23.000 mujeres fueron afectadas en Europa, unas 35.000 en Latinoamérica, y 18.000 en EE.UU. Hay un alto porcentaje de inmigrantes que recibimos del Este de Europa y Latinoamérica, por lo que tenemos que considerar todos los esfuerzos necesarios para su prevención.

Otros como el 6,11, que provocan casi el 90% de las verrugas, también el condiloma acuminado, la hiperplasia de Heck el 13,32%, la *epidermodisplasia verruciforme* por una mayor cuantía. Otros, como el 6,11 el papiloma respiratorio recurrente, al pasar el niño por el canal del parto, sobre todo en madres adolescentes, etc.

Recientemente se estima que el consumo de *Levonorgestrel* la *píldora del día después* se utiliza por unas 600.000 mujeres en España al año, por lo que hay que tenerlo en consideración.

Es, pues, una de las infecciones de transmisión sexual de las más difundidas, por lo que es de gran utilidad su prevención, como nos ha indicado, mediante la vacunación. Como el *Gardasil* (Merk) con los que previenen la transformación oncogénica el 16 y 18 y los que previenen las verrugas 6 y 11) y el *Cervarix* (CSK) 16 y 18. Por ello es de una gran utilidad su bien documentada exposición. Muchas gracias.

Prof. Eduardo Díaz-Rubio García

Me levanto por dos motivos: en primer lugar como oncólogo y en segundo lugar como responsable del Plan de Cáncer del Estado español en el momento actual. Como oncólogo, indudablemente vaya por delante mi felicitación, magnífica la exposición, totalmente actualizada y mi reflexión es que estamos ante un avance que yo realmente considero espectacular. Que en el momento actual tengamos una vacuna y podamos evitar el desarrollo de un cáncer me parece que es un momento histórico, ya que esto no lo hemos visto previamente y nos hace pensar en la posibilidad de que en el futuro puedan existir otros cánceres en donde podamos hacer una prevención también.

¿Quién iba a pensar que estos cánceres eran provocados por un virus y que hoy tenemos una vacuna para ello? El cáncer de cérvix es un cáncer de territorio y por tanto podemos evitar, tanto en la mujer como en el hombre, diferentes tipos de cáncer. El impacto que

esto va a tener a nivel de incidencia y de mortalidad lo ha subrayado; no en vano ha dicho, independientemente de que en España la incidencia no sea tan llamativa, a nivel mundial es impresionante, es la segunda causa de muerte en la mujer.

El Prof. Vidart Aragón ha intervenido en el Plan de Cáncer como experto para desarrollar la política que hay que llevar a cabo en el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix. En el momento actual, el Plan de Cáncer, iniciado en el año 2003 con una administración diferente de la actual, está ya aprobado por unanimidad por todas las Comunidades Autónomas, y esto es un logro sin precedentes. Actualmente estamos haciendo una revisión y para el Consejo Interterritorial del mes de junio de 2008 tendremos que hacer nuevas propuestas. Se va a dictar cuál va a ser la política sanitaria en prevención de tumores producidos por el virus del papiloma humano.

Creo que la implantación de la vacuna será financiada por el Sistema Público de Salud en todas las Comunidades Autónomas para evitar una falta de equidad y vamos a proteger a las niñas de poder padecer ciertos tumores que van a desarrollar dentro de veinte años; estamos hablando de una política sanitaria a largo plazo. Lo que me preocupa es que dejemos algunos segmentos de la población desprotegida, que son aquellos que no van a tener acceso a las vacunas, y estamos hablando de las mujeres que en este momento tienen un riesgo mayor, mujeres que vienen de otros países, que tienen una cierta edad y que la mayoría no están vacunadas en sus países; esto provocará que haya un reservorio viral importante. Por otro lado, hay ciertos segmentos en donde habrá que hacer una política determinada. ¿Cómo nos podríamos acercar a esos segmentos de población femenina, que están, por ejemplo, en la prostitución, y que son un reservorio importantísimo de virus?

Es importante el hecho de que el hombre también padece la enfermedad; es cierto que no tenemos una evidencia, que todo lo que hay se ha hecho en la mujer. ¿Cuánta evidencia necesita el ser humano para poner en marcha, en este caso, una vacuna que proteja también al hombre? Esto haría que el reservorio viral se pudiera en cierto modo eliminar. Hay población de alto riesgo en este caso, es la población homosexual que indudablemente querrá vacunarse porque tienen cáncer de territorio.

Estamos ante un momento crítico, en un avance espectacular de la medicina y lo tenemos que abordar con la profundidad que el tema merece y necesita. Podemos tener una población española en la que

hayamos erradicado completamente ciertos cánceres y, a mi modo de ver, esto es único. Le pido una vez más su colaboración en el Plan de Cáncer como experto para que saquemos adelante todo este tipo de políticas.

SUMARIOS DEL TOMO CCXXIV

CUADERNO PRIMERO

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. Eduard 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 Ilmo. Sr. D. Óscar Val-tueña 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
--	-----

CUADERNO SEGUNDO

Páginas

IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 20 DE MARZO DE 2007

«Enteritis paratuberculosa y Enfermedad de Crohn», por el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández	221
Intervenciones:	
Del Prof. Piédrola Angulo	234
Del Prof. Pérezagua Clamagirand	235
Del Prof. Manuel Díaz-Rubio García	235
Del Prof. Rey Calero	237
Contestación del Prof. Suárez Fernández	239
Presentación del libro «Guía clínica en patología y cirugía de la mama», por el Ilmo. Sr. D. Antonio Sierra García	241
Intervenciones:	
Del Prof. Tamames Escobar	258
Del Prof. García-Sancho	259
Del Prof. Cruz Hermida	260
Del Prof. Jiménez Collado	261

SESIÓN NECROLÓGICA EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. JOSÉ AGUILAR PERIS DÍA 27 DE MARZO DE 2007

Discurso de precepto, por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada ..	265
Intervenciones:	
Del Prof. Domínguez Carmona	287
Del Prof. Pérez Pérez	288
Del Prof. Jiménez Collado	289

X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 17 DE ABRIL DE 2007

Presentación del libro «Historia de la Real Academia Nacional de Medicina», por el Excmo. Sr. D. Luis Sánchez Granjel	293
Intervención del Prof. Gracia Guillén	304
«Nuevas estrategias en el tratamiento de la fibrilación auricular», por el Ilmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez	305
Intervenciones:	
Del Prof. Sánchez García	316
Del Prof. Berrazueta Fernández	317
Del Prof. López Timoneda	317

XI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 24 DE ABRIL DE 2007

«Meningiomas. Nuevos factores pronósticos», por el Excmo. Sr. D. Julián Sanz Esponera	321
Intervenciones:	
Del Prof. Blázquez Fernández	330
Del Prof. Carreras Delgado	330
Prof. García-Sancho	330
Prof. Eduardo Díaz-Rubio	331
Prof. Poch Broto	331
Prof. Jiménez Collado	332
Presentación del libro «Las matronas en la Historia (desde la Mitología a nuestros días)», por el Ilmo. Sr. D. Julio Cruz y Hermida	333
Intervención del Prof. Castillo Ojugas	342

XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 8 DE MAYO DE 2007

«El síndrome de Williams», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila	349
Intervención del Prof. Reinoso Suárez	359
«El reto clínico de la fibrilación auricular», por el Excmo. Sr. D. José Ramón Berrazueta Fernández	361

XIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 22 DE MAYO DE 2007

«Curas balnearias y estados de salud», por el Excmo. Sr. D. Manuel Armijo Valenzuela	381
Intervenciones:	
Del Prof. Moya Pueyo	394
De la Prof. ^a San Martín Bacaicoa	395
«Modulación por el ácido g-aminobutírico (GABA) del sueño de movimientos oculares rápidos (REM), por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez	397
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila	411
Del Prof. Sánchez García	411
Contestación del Prof. Reinoso Suárez:	
Al Prof. Rubia	412
Al Prof. Sánchez	413

CUADERNO TERCERO

Páginas

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE MAYO DE 2007

«Datos históricos y algunos comentarios sobre las técnicas cerradas en cirugía cardíaca», por el Excmo. Sr. D. Santiago Tamames Escobar	421
Intervenciones:	
Del Prof. Durán Sacristán	444
Del Prof. García-Sancho Martín	445
Del Dr. Cruz Hermida	445

XV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 5 DE JUNIO DE 2007

«Microbios: ¿patógenos o no patógenos?», por el Excmo. Sr. D. Gonzalo Piédrola Angulo	449
Intervenciones:	
Del Prof. Suárez Fernández	459
Del Prof. Rey Calero	460
Del Prof. Domínguez Carmona	461
Del Prof. Manuel Díaz-Rubio García	462
«Resistencia genotípicas del VIH», por la Excma. Sra. D. ^a M. ^a del Carmen Maroto Vela	465
Intervenciones:	
Del Prof. Suárez Fernández	473
Del Prof. Domínguez Carmona	474
Del Prof. García-Sancho Martín	474

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 12 DE JUNIO DE 2007

«Trastornos funcionales digestivos y fibromialgia», por el Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García	479
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	490
Del Prof. Rodríguez Rodríguez	491
Del Prof. Lucas Tomás	492
Del Prof. Yuste Grijalba	493
Del Prof. Blázquez Fernández	493
Del Dr. Martínez Fornés	493
Del Dr. Castillo Ojugas	494
«Perspectivas de las cataratas de Benito Pérez Galdós», por el Ilmo. Sr. D. Manuel Herrera Hernández	495

XVII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 2 DE OCTUBRE DE 2007

«Patocronia y pronóstico de la obesidad», por el Excmo. Sr. D. Amador Schüller Pérez	513
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	528
Del Prof. Domínguez Carmona	529
Del Prof. Pérezagua Clamagirand	530
Del Dr. Martínez Fornés	530
Del Prof. Manuel Díaz-Rubio	531
Contestación del Prof. Schüller	533
«El cambio climático visto por un médico», por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado	535
Intervenciones:	
Del Prof. Domínguez Carmona	543
Del Prof. Sanz Esponera	544
Del Prof. Rodríguez Rodríguez	544

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 9 DE OCTUBRE DE 2007

«Glucolipototoxicidad, resistencia a la acción de la insulina y diabetes meli- litus tipo 2», por el Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández	547
Intervención del Prof. Sánchez García	556
«Fomento de la investigación básica en la Unión Europea: el Consejo Eu- ropeo de Investigación (ERC) y la Iniciativa Europea por la Ciencia (ISE)», por el Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza	559
Intervención del Prof. Rubia Vila	568

SESIÓN NECROLÓGICA EN MEMORIA

DEL EXCMO. SR. D. ANTONIO FERNÁNDEZ DE MOLINA.—DÍA 16 DE OCTUBRE DE 2007

Discurso de precepto, por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez	571
Intervenciones:	
Del Prof. Lucas Tomás	586
Del Prof. Clavero Núñez	587
Del Dr. Mora Teruel	587
Del Prof. Durán Sacristán	588
Del Prof. Jiménez Collado	588
Del Prof. Schüller Pérez	589

XIX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 23 DE OCTUBRE DE 2007

«Laudatio», por el Excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado	593
«Obesidad y esteatohepatitis no alcohólica», por el Prof. Dr. Misael Uribe Esquivel	599
«Salud y desarrollo, logros y contrastes», por el Prof. Dr. José Narro Ro- bles	613
«Efecto de L-arginina, vitaminas C y E, y ácidos omega-3 (DHA, EPA) so- bre el estrés oxidante y la disfunción endotelial en el modelo de insufi- ciencia renal en el ratón», por el Prof. Dr. Roberto Medina Santillán	623

CUADERNO CUARTO

Páginas

XX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 30 DE OCTUBRE DE 2007

Presentación del libro «El hombre libre y sus sombras (Antropología de la libertad. Los emancipados y los cautivos)», por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández	643
Intervenciones:	
Del Prof. González de Posada	661
Del Prof. Moya Pueyo	661
Del Prof. Pérez Pérez	662
Del Prof. Martínez Fornés	663
Respuesta del Prof. Alonso-Fernández a las intervenciones	664
«La diferenciación cartilaginosa del segundo arco en el hombre. De la teoría tradicional a la actual. Aportación personal», por el Ilmo. Sr. D. José Francisco Rodríguez Vázquez	667
Intervenciones:	
Del Prof. Lucas Tomás	678
Del Prof. Jiménez Collado	679

XXI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 13 DE NOVIEMBRE DE 2007

«Síndrome de poliposis digestivas hereditarias hamartomatosas», por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín	683
Intervenciones:	
Del Prof. Durán Sacristán	710
Del Prof. Pérezzagua Clamagirand	712
Del Prof. Tamames Escobar	712
Del Prof. Sanz Esponera	713
Del Prof. Lucas Tomás	714
Del Prof. Manuel Díaz-Rubio García	715
Del Prof. Jiménez Collado	716
«Hospitales y cirujanos: Madrid 1940», por el Ilmo. Sr. D. Francisco Vázquez de Quevedo	719
Intervenciones:	
Del Prof. Tamames Escobar	736
Del Prof. Durán Sacristán	737
Del Prof. Sánchez García	738
Del Prof. Manuel Díaz-Rubio García	738

XXIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 20 DE NOVIEMBRE DE 2007

«Las células claras y pálidas de la epidermis del pezón: estudio crítico de sus variedades», por el Excmo. Sr. D. J. Fernando Val Bernal	743
Intervención del Prof. Sanz Esponera	753
«Aportaciones de la ciencia y la tecnología de los alimentos a la mejora de la salud», por el Ilmo. Sr. D. José Antonio Otero Hermida	755

XXIV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 27 DE NOVIEMBRE DE 2007

«Tumoraciones maxilares benignas. Tumores odotogénicos», por el Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás	773
Intervenciones:	
Del Prof. Poch Broto	791
Del Prof. García-Sancho	791
Contestación:	
Al Prof. Poch Broto	792
Al Prof. García-Sancho	793
«Imputabilidad y responsabilidad en el enfermo mental», por el Ilmo. Sr. D. Miguel Fernández de Sevilla	795

XXV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE DICIEMBRE DE 2007

«Enfermedad celiaca: etiopatogenia y susceptibilidad», por el Excmo. Sr. D. Emilio Gómez de la Concha	813
Intervención del Prof. Manuel Díaz-Rubio García	824
«Vacunas preventivas frente al virus del papiloma humano. Una nueva esperanza contra el cáncer del tracto genital femenino», por el Ilmo. Sr. D. José Antonio Vidart Aragón	827
Intervenciones:	
Del Prof. Clavero Núñez	836
Del Prof. Escudero Fernández	837
Del Prof. Rey Calero	838
Del Prof. Eduardo Díaz-Rubio García	839

