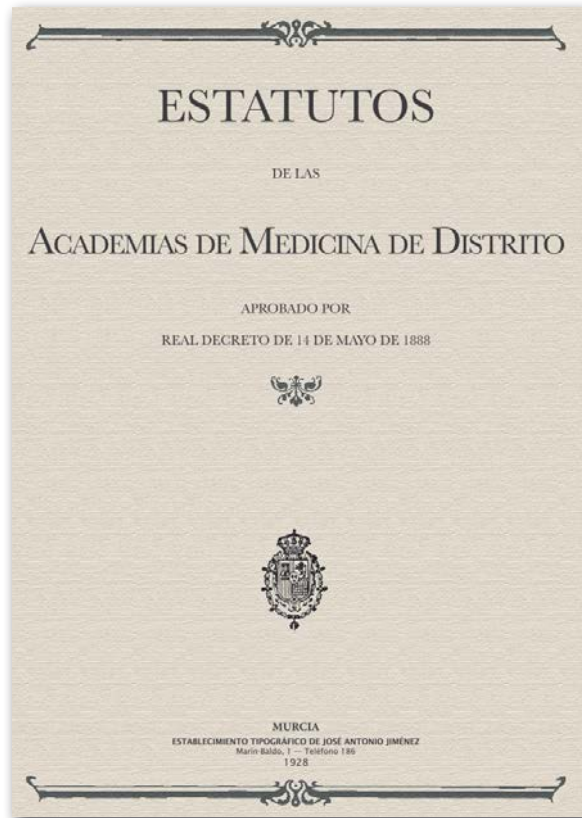


ANALES

DE LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE LA REGIÓN DE MURCIA



AÑO 2015

Vol. 90. Junio de 2016

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA
DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE LA REGIÓN DE MURCIA



2015

MURCIA, JUNIO DE 2016

Edita:



Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia
Plaza Preciosa, s/n - Edif. Museo Arqueológico
30008 Murcia
Telf. 968 233 758
www.ramemur.com

Portada:

Estatutos de las Academias de Medicina de Distrito. Año 1888.

I.S.S.N.:

1132-4929

Depósito Legal:

MU-251-1964
Murcia, junio de 2016

Realización y producción:

Juana Alegría García
juanialegríagarcia@gmail.com



Asamblea Regional
de Murcia

Edición patrocinada por la
Asamblea Regional de Murcia

SUMARIO

I. LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

| | |
|--|----|
| ■ Presidentes de Honor..... | 9 |
| ■ Junta de Gobierno | 9 |
| ■ Miembros de Honor..... | 9 |
| ■ Académicos Honorarios | 10 |
| ■ Académicos de Erudición..... | 10 |
| ■ Académicos Eméritos..... | 10 |
| ■ Académicos Electos | 10 |
| ■ Escalafón de los Ilustrísimos Sres. Académicos de Número | 11 |
| ■ Secciones de la Real Academia | 15 |
| ■ Presidentes de la Real Academia de Medicina..... | 17 |
| ■ Secretarios de la Real Academia de Medicina..... | 18 |
| ■ Relación de todos los Académicos Numerarios | 19 |
| ■ Convocatoria del Concurso de Premios para el año 2016..... | 23 |
| ■ Bases generales del Concurso de Premios para el año 2016 | 25 |

II. SESIÓN SOLEMNE INAUGURAL DEL CURSO 2015

| | |
|--|----|
| ■ Sesión inaugural del Curso 2015 | 29 |
| ■ Memoria del Curso 2015 | 31 |
| ■ Discurso doctrinal ‘Células madre humanas: Situación actual y aplicaciones en medicina regenerativa’ por D. Emilio A. Martínez García..... | 37 |
| ■ Palabras de la Consejera en la sesión inaugural del Curso 2015 | 57 |
| ■ Discuso del Presidente en la inauguración del Curso 2015 | 61 |
| ■ Necrológica: José Luis Villarreal Sanz, Académico de Número..... | 67 |
| ■ Necrológica: Alejandro López Egido, Académico de Número | 77 |

III. ACADÉMICO DE HONOR

| | |
|---|----|
| ■ Juan Carlos Izpisúa Belmonte | |
| – Discurso de presentación por D. Pedro Guillén García..... | 83 |
| – Juan Carlos Izpisúa Belmonte: ‘Insights Into the Past, Present and Future of Regenerativa Medicine’ | 85 |

IV. ACADÉMICO NUMERARIO

| | |
|---|-----|
| ■ Francisco Toledo Romero | |
| – Francisco Toledo Romero: ‘La psicofarmacología en la década de los 50. La revolución Inacabada’ | 111 |
| – Discurso de contestación por D ^a . María Trinidad Herrero Ezquerro..... | 121 |

V. ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

| | |
|--|-----|
| ■ Paloma Ruiz Vega | |
| – Discurso de presentación por D. Carlos Ferrándiz Araujo..... | 129 |
| – Paloma Ruiz Vega: ‘Medicina y Farmacia en la Real Academia de Medicina y Cirugía, a través de sus académicos corresponsales en Murcia en el siglo XIX’ | 133 |

- **Juan Bautista Calero del Castillo**
 - Discurso de presentación por D. Carlos Sprekelsen Gassó 203
 - Juan Bautista Calero del Castillo: ‘Historia de la Audiología y Sordos Ilustres’ 205
- **Diego Hellín Meseguer**
 - Discurso de presentación por D. Carlos Sprekelsen Gassó 217
 - Diego Hellín Meseguer: ‘La evolución en el tratamiento quirúrgico de la patología de la glándula parótida’ 219
- **Francisco M. Piqueras Pérez**
 - Francisco M. Piqueras Pérez: ‘Síndrome del Everest y procedimientos innecesarios en otorrinolaringología y patología cérvico-facial’ 245
 - Discurso de contestación por D. Ginés Madrid García 267

VI. MESAS REDONDAS

- Dieta Mediterránea ¿Qué hay de nuevo en lo viejo?..... 271
- Alimentos cerebrosaludables..... 275
 - Francisco Toledo Romero ‘Neurobiología del amor y del desamor’ 277
 - Celia Martínez Mora ‘Investigación en cerebro e innovación’ 279
- Excelencia de la Región de Murcia en trasplante de órganos..... 281
 - Guillermo Gómez Gómez ‘Trasplante de vivo’ 285
 - Sergio Cánovas ‘Trasplante cardíaco en la Región de Murcia’ 287
- Estado actual de los problemas de la voz 289
 - Carlos Sprekelsen Gassó ‘Introducción mesa redonda’ 293
 - Araceli González Delgado ‘Exploración especializada de la voz’ 295
 - Diego Hellín Meseguer ‘Manejo de la voz en la disforia de género’ 299
 - Juan Antonio Gil Melgarejo ‘El Día Mundial de la Voz se celebrará en toda España’ 303
- La atención primaria, visión desde el hospital 305
- La atención primaria y los medios de comunicación 309
 - José Pérez Sánchez ‘Medios de comunicación’ 311
- Asignaturas pendientes de la Atención Primaria 313
 - Juan Antonio Sánchez Sánchez ‘Investigación en Atención Primaria’ 315
- Salud y Medio Ambiente; términos de referencia..... 317
 - Enrique Viviente López ‘Discurso de presentación’ 319
 - Francisco Victoria Jumilla ‘Salud y Medio Ambiente; términos de referencia’ 321
 - Miguel Mota Guzmán ‘Intervención meda redonda’ 325
 - Celia Prado Burguete ‘Los agentes químicos en el ambiente de trabajo’ 327
 - Blanca Soro Mateo ‘Binomio Salud y Medio Ambiente desde la óptica jurídica’ 329

- Las radiaciones: ¿amistades peligrosas?..... 335
 - José Margineda ‘Las radiaciones electromagnéticas, ¿Qué es? ¿Peligrosa?’..... 339
- Integración morfofuncional de células y tejidos..... 341
 - Manuel Avilés Sánchez ‘Contribuciones de la investigación básica a la medicina reproductiva’..... 345
 - María Jiménez Movilla ‘Resumen intervención mesa redonda’ 347
- Las Vacunas; ¿merece la pena seguir vacunando?..... 349
- Nuevos enfoques en el cáncer de próstata; hacia la individualización terapéutica..... 353
 - Enrique Girela Baena ‘Resonancia magnética multiparamétrica: utilidad en el cáncer de próstata’ 357
- Los medicamentos y su leyenda negra..... 359
 - Francisco Ayala de la Peña ‘Los fármacos en Oncología: Nuevas oportunidades y nuevos problemas’ 363
- Investigación clínica de calidad; formación en translacionalidad 365

VII. CONFERENCIAS

- La ciencia del vino; bases científicas de su efecto saludable 373
 - Pedro Martínez Hernández ‘La ciencia del vino; bases científicas de su efecto saludable’ 377
- El sistema microvascular del cerebro humano; desarrollo, compartimentos y función 379
 - Guzmán Ortuño Pacheco ‘Discurso de presentación del conferenciante Excmo. Sr. Miguel Marín Padilla’ 381
 - Miguel Marín Padilla ‘The human brain intracerebral microvascular system: development and structure’ 383
- Datos históricos sobre el cólera y epidemias en Murcia. Situación actual y su relación con los viajes internacionales por Dr. D. Enrique Viviente López..... 405
- Avances en el diagnóstico y tratamiento de la Psoriasis por José Luis Sánchez Carazo y Ana Mercedes Victoria Martínez 419

VIII. CURSOS

- Inmunología aplicada a la práctica clínica 429
 - María Rocío Álvarez López: ‘Inmunología del Siglo XXI. Estructura y componentes del Sistema Inmunitario’ 433
 - Manuel Muro Amador: ‘El Sistema HLA y activación de linfocitos T. Inmunología del Trasplante’ 435
 - Gema Salgado: ‘Inmonoalegia. Reacciones de Hipersensibilidad’ 437

- José A. Campillo: ‘Linfocitos B y células plasmáticas: Producción de anticuerpos y enfermedades que cursan con alteración de las gammaglobulinas’ 439
- Pedro Martínez: ‘Autoinmunidad: Enfermedades sistémicas y órgano específicas’ 441
- Alfredo Minguela Puras: ‘Inmunidad celular: Inmunofenotipo y su aplicación al diagnóstico de enfermedades hematopoyéticas y tumorales’ 443
- Ana García Alonso, Rosa Moya y Erika Novoa: ‘Inmunodeficiencias Primarias’ 445

IX. SESIONES CIENTÍFICAS

- Reunión conjunta de las Reales Academias de Medicina de la Comunidad Valenciana y de la Región de Murcia..... 447
 - Manuel Clavel-Sainz Nolla: Discurso de presentación de Académico Honorífico de la Real Academia de la Comunidad Valenciana de D. Pascual Parrilla Paricio 449

X. PUBLICACIONES

- Presentación del libro ‘Los misterios del Sistema Inmunitario’ 455
 - Erika María Novoa Bolívar: Discurso de presentación 457
 - Pablo Pelegrín: Intervención en la presentación del libro 461

XI. LA ACADEMIA EN LA HISTORIA

- Agustín Escribano y L. (28 de septiembre de 1844): ‘Disertación sobre calenturas’ 465

XI. RESUMEN DE PREMIOS

- Trabajos presentados a los premios año 2015 475
- Premios Real Academia de Medicina, edición 2015..... 477
- Vicente José Ivorra Ivorra: ‘El niño y el adolescente afectados de cáncer u otra enfermedad grave. La jornada de trabajo y su conciliación con los cuidados parentales’ 479
- Francisco Javier Rodríguez Lozano y colaboradores: ‘Films basados en fibroína de seda y óxido de grafeno promueven la diferenciación espontánea de células madre de ligamento periodontal a células cementoblásticas’ 485
- Francisco Javier Plaza Zamora y colaboradores: ‘Alfabetización de medicamentos en Farmacia Comunitaria’ 491

XII. RELACIÓN DE LIBROS Y REVISTAS RECIBIDOS EN 2015..... 513

XIII.ÍNDICE DE MATERIAS 521

IX. ÍNDICE DE AUTORES..... 525

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Plaza Preciosa, s/n. Edif. Museo Arqueológico, 30008 Murcia
Teléfono 968 233758 y fax 968 271534
e-mail: rammurcia@gmail.com/ info@ramemur.com/ www.ramemur.com

PRESIDENTES DE HONOR

Excmo. Sr. D. Guzmán Ortuño Pacheco

Excmo. Sr. D. Máximo Poza Poza

JUNTA DE GOBIERNO

■ **Presidente:**

Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla

■ **Vicepresidente:**

Ilmo. Sr. D. José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo

■ **Secretario General:**

Ilmo. Sr. D. Ginés Madrid García

■ **Tesorero:**

Ilmo. Sr. D. Tomás Vicente Vera

■ **Planificación Científica:**

Ilma. Sra. Dña. Rocío Álvarez López

■ **Relaciones Institucionales:**

Ilmo. Sr. D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz

■ **Secretaria de Administración:**

Dña. María Dolores Vicente Riquelme

MIEMBROS DE HONOR

17-05-1994 Excmo. Sr. D. Ramón Arcas Meca

06-02-1997 Excmo. Sr. D. Derek G. Smyth

26-02-1998 Excmo. Sr. D. Francisco José Vicente Ortega (†)

07-06-2001 Excmo. Sr. D. Miguel Marín Padilla

18-11-2004 Excmo. Sr. D. José M. López Piñero (†)

28-02-2008 Excmo. Sr. D. Ciril Rozman

22-04-2010 Excmo. Sr. D. Carlos Belmonte Martínez

ACADÉMICOS HONORARIOS

Ilmo. Sr. D. Antonio Llombart Bosch
Ilmo. Sr. D. Rafael Carmena Rodríguez
Ilmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado
Ilmo. Sr. D. Demetrio Barcia Salorio
Ilmo. Sr. D. Arturo J. Brugger Aubán
Ilmo. Sr. D. José Antonio Lozano Teruel
Ilmo. Sr. D. Francisco J. Murillo Araujo

ACADÉMICOS DE ERUDICIÓN

Ilmo. Sr. D. Antonio Díaz Bautista (†)
Ilmo. Sr. D. Pedro Cano Hernández

ACADÉMICOS EMÉRITOS

Ilmo. Sr. D. Ángel Fernández Nafria
Ilmo. Sr. D. Juan Vázquez Porto
Ilmo. Sr. D. Mariano Brel Arrieta
Ilmo. Sr. D. Antonio López Alanís
Ilmo. Sr. D. Andrés Fernández Barreiro

ACADÉMICOS ELECTOS

Ilmo. Sr. D. Francisco Ayala de la Peña
Ilma. Sra. Dña. María del Carmen Sánchez Álvarez
Ilmo. Sr. D. Juan José Parrilla Paricio

**ESCALAFÓN DE LOS ILUSTRÍSIMOS
SRES. ACADÉMICOS DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA
DE LA REGIÓN DE MURCIA**

| Nº | NOMBRE Y DIRECCIÓN | FECHA DE INGRESO | MEDALLA NÚMERO |
|-----------|---|-------------------------|-----------------------|
| 1 | Don Manuel Clavel-Sainz Nolla C/ Señorío de los Marzos, 19-2º D 30509 Urb. Altorreal. Molina de Segura (Murcia) Teléfono 968 64 84 54 | 15-03-1976 | 24 |
| 2 | Don Juan Antonio Ruipérez Abizanda C/ Maestro Alonso, 6-4º. Escalera 1ª G, 30004 Murcia. Teléfono 968 23 70 58 | 14-12-1981 | 28 |
| 3 | Don Pascual Parrilla Paricio C/ Río Argos, 3, 30008 Murcia. Teléfono 968 24 69 11 | 03-03-1982 | 30 |
| 4 | Don Manuel Fuentes de Aynat C/ Antonio Segado del Olmo, 6-2º, 30005 Murcia. Teléfono 968 21 39 56 | 25-05-1982 | 32 |
| 5 | Don Enrique Viviente López C/ Jaime I, 11, 30008 Murcia. Teléfono 968 24 32 31 | 25-05-1984 | 8 |
| 6 | Don Félix López Hueso Gran Vía Salzillo, 8-8ª, 30004 Murcia. Teléfono 968 21 99 91 | 20-05-1985 | 36 |
| 7 | Don Guzmán Ortuño Pacheco C/ Juan García Abellán, 6-5º A, 30007 Murcia. Teléfono 868 91 83 25 | 20-03-1986 | 18 |
| 8 | Don Carlos Sprekelsen Gassó C/ Conde de Roche, 4, 30004 Murcia. Teléfono 968 21 04 99 | 26-06-1986 | 39 |
| 9 | Don Emilio Robles Oñate Cronista Carlos Valcárcel, 1-5º A, 30004 Murcia. Teléfono 968 23 39 54 | 25-09-1986 | 22 |

| | | | |
|----|--|------------|----|
| 10 | Don Fulgencio Alemán Picatoste Avda. Gran Vía Salzillo, 42. Edificio Galerías. 30005 Murcia. Teléfono 968 24 11 88 | 20-03-1987 | 3 |
| 11 | Don Pedro Martínez Hernández Carlos III, 19-1º-2, 30210 Cartagena. Teléfono 968 52 16 41 | 13-12-1990 | 13 |
| 12 | Don Antonio Martínez Hernández Tapia Sanz, 1, 30001 Murcia. Teléfono 968 90 35 18 | 14-02-1991 | 19 |
| 13 | Don Máximo Poza Poza Carlos III, 19-1º-2, 30210 Cartagena. Teléfono 968 52 16 41 | 07-03-1991 | 16 |
| 14 | Don Emilio Borrajo Guadarrama Azarbe del Papel, 3-1º B, 30007 Murcia. Teléfono 968 24 46 21 | 10-10-1992 | 6 |
| 15 | Don Carlos Ferrándiz Araujo C/ Mayor, 26-4º, 30201 Cartagena. Teléfono 968 52 21 22 | 17-02-1994 | 5 |
| 16 | Don Emilio Martínez García Patología Animal. Facultad Veterinaria. Universidad de Murcia. 30071 Espinardo. Teléfono 968 64 84 78 | 19-10-1995 | 26 |
| 17 | Doña Luisa Jimeno García San Benito, 4- 2º A, 30005 Murcia. Teléfono 968 21 63 17 | 12-12-1996 | 21 |
| 18 | Don Aurelio Luna Maldonado Cátedra de Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. 30071 Murcia. Teléfono 968 36 39 56 | 11-12-1997 | 31 |
| 19 | Don José Ballesta Germán Escultor Roque López, 2-9º F, 30001 Murcia. Teléfono 968 23 90 62 | 19-04-2002 | 1 |
| 20 | Don José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo C/ Acisclo Díaz, 1-4º B, 30005 Murcia. Teléfono 968 28 38 99 / 607 33 66 10 | 06-03-2003 | 29 |

| | | | |
|----|---|------------|----|
| 21 | Don Manuel Segovia Hernández Departamento de Genética y Microbiología. Hospital Virgen de la Arrixaca. El Palmar. 30120 Murcia. Teléfono 968 36 92 27 | 23-03-2004 | 11 |
| 22 | Don Vicente Vicente García Huerto Cadenas, 1-2º, 30009 Murcia. Teléfono 968 34 19 00 | 05-05-2005 | 35 |
| 23 | Doña María Trinidad Herrero Ezquerro Laboratorio Nyne. Departamento de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Campus de Espinardo. 30071 Murcia. Teléfono 868 88 46 83 | 04-06-2007 | 27 |
| 24 | Don Tomás Vicente Vera C/ José Antonio Ponzoa, 1º B-1º A, 30001 Murcia. Teléfono 968 21 05 99 / 968 23 25 06 | 14-06-2007 | 33 |
| 25 | Don José Antonio Villegas García Infanta Cristina, 8. Escalera 4º-5º H, 30008 Murcia. Teléfono 968 20 01 83 | 11-06-2009 | 10 |
| 26 | Doña María Rocío Álvarez López Plaza Mayor, 4-2º B, 30005 Murcia. Teléfono 968 36 96 92 | 29-10-2009 | 14 |
| 27 | Don Faustino Herrero Huerta C/ Río Argos, 4-6º B, 30008 Murcia. Teléfono 968 23 42 02 | 02-12-2010 | 23 |
| 28 | Doña María Luisa Laorden Carrasco Catedrática de Farmacología de la Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Campus de Espinardo. 30071 Murcia. Teléfono 868 88 71 55 / 606 31 55 00 | 12-12-2012 | 38 |
| 29 | Don Ginés Madrid García Avda. Abenarabi, 11-3º A, 30007 Murcia. Teléfono 968 24 53 09 | 12-11-2013 | 17 |
| 30 | Don Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz Catedrático de Medicina Legal. Facultad de Medicina. 30071 Murcia. Teléfono 968 24 35 49 | 04-12-2013 | 2 |

| | | | |
|----|--|------------|----|
| 31 | Don Juan Enrique Pereñiguez Barranco Paseo de Corvera, 13, 30002 Murcia. Teléfono 629 96 83 95 | 11-12-2013 | 4 |
| 32 | Don Rafael M. Bañón González C/ Torrente de los Lorentes, s/n, 30107 Guadalupe de Maciascoque. Murcia. Teléfono 639 66 02 90 | 03-04-2014 | 9 |
| 33 | Don Francisco Toledo Romero San Lorenzo, 1-1º, 30001 Murcia. Teléfono 609 11 94 08 | 11-12-2015 | 20 |

SECCIONES

CIENCIAS BÁSICAS

- Excmo. Sr. D. Guzmán Ortuño Pacheco
- Ilma. Sra. Dña. María Luisa Laorden Carrasco
- Excmo. Sr. D. José Ballesta Germán
- Ilmo. Sr. D. José A. Nuño de la Rosa Pozuelo
- Ilmo. Sr. D. Manuel Segovia Hernández
- Excmo. Sr. D. Vicente Vicente García
- Ilma. Sra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro

MEDICINA

- Ilmo. Sr. D. Juan A. Ruipérez Abizanda
- Excmo. Sr. D. Félix López Hueso
- Ilmo. Sr. D. Emilio Borrajo Guadarrama
- Ilma. Sra. Dña. Luisa Jimeno García
- Ilmo. Sr. D. Tomás Vicente Vera
- Ilmo. Sr. D. José Antonio Villegas García
- Ilmo. Sr. D. Faustino Herrero Huerta
- Ilmo. Sr. D. Ginés Madrid Sánchez
- Ilmo. Sr. D. Juan E. Pereñíguez Barranco

CIRUGÍA

- Ilmo. Sr. D. Manuel Clavel Sainz-Nolla
- Ilmo. Sr. D. Pascual Parrilla Paricio
- Ilmo. Sr. D. Emilio Robles Oñate
- Ilmo. Sr. D. Fulgencio Alemán Picatoste
- Ilmo. Sr. D. Carlos Sprekelsen Gassó
- Excmo. Sr. D. Máximo Poza Poza
- Ilmo. Sr. D. Manuel Fuentes de Aynat
- Ilmo. Sr. D. Antonio Martínez Hernández
- Excmo. Sr. D. Carlos Ferrándiz Araujo

PSIQUIATRÍA, HIGIENE Y MEDICINA SOCIAL

- Ilmo. Sr. D. Enrique Viviente López
- Ilmo. Sr. D. Francisco Toledo Romero
- Ilmo. Sr. D. Aurelio Luna Maldonado
- Ilmo. Sr. D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz
- Ilmo. Sr. D. Rafael M. Bañón González

OTRAS CIENCIAS DE LA SALUD

- Excmo. Sr. D. Pedro Martínez Hernández
- Ilmo. Sr. D. Emilio Martínez García
- Ilma. Sra. Dña. María Rocío Álvarez López

PRESIDENTES DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA DESDE SU FUNDACIÓN EN 1811

| | | |
|----|---|------|
| 1 | Excmo. Sr. D. Bartolomé Colomar García | 1811 |
| 2 | Excmo. Sr. D. Mariano Lagasca Segura | 1813 |
| 3 | Excmo. Sr. D. Antonio Colomar García | 1814 |
| 4 | Excmo. Sr. D. Serafín García Clemencín | 1816 |
| 5 | Excmo. Sr. D. José Victoriano Martínez | 1816 |
| 6 | Excmo. Sr. D. Manuel Alarcón Tornero | 1824 |
| 7 | Excmo. Sr. D. Bernardo Martorell Morales | 1828 |
| 8 | Excmo. Sr. D. Manuel Alarcón Tornero | 1841 |
| 9 | Excmo. Sr. D. Restituto Sandoval Rubio | 1846 |
| 10 | Excmo. Sr. D. Cristóbal Gómez Zabala | 1848 |
| 11 | Excmo. Sr. D. Judas Tadeo Alarcón y Tornero | 1850 |
| 12 | Excmo. Sr. D. Francisco Garcerán y Coll | 1852 |
| 13 | Excmo. Sr. D. Agustín Escribano López | 1854 |
| 14 | Excmo. Sr. D. Juan Alix Martínez | 1856 |
| 15 | Excmo. Sr. D. Manuel Alarcón Tornero | 1858 |
| 16 | Excmo. Sr. D. Francisco Garcerán y Coll | 1860 |
| 17 | Excmo. Sr. D. Mariano Ruiz y Jara | 1861 |
| 18 | Excmo. Sr. D. Agustín Escribano López | 1884 |
| 19 | Excmo. Sr. D. José Esteve y Mora | 1890 |
| 20 | Excmo. Sr. D. Francisco Medina Romero | 1906 |
| 21 | Excmo. Sr. D. Claudio Hernández-Ros Navarro | 1920 |
| 22 | Excmo. Sr. D. Emilio Sánchez García | 1929 |
| 23 | Excmo. Sr. D. Laureano Albaladejo García | 1939 |
| 24 | Excmo. Sr. D. José Pérez Mateos | 1944 |
| 25 | Excmo. Sr. D. Emilio Meseguer Pardo | 1956 |
| 26 | Excmo. Sr. D. Román Alberca Lorente | 1962 |
| 27 | Excmo. Sr. D. Ramón Sánchez-Parra García | 1967 |
| 28 | Excmo. Sr. D. Isidoro Mínguez Delgado | 1979 |
| 29 | Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Martínez | 1984 |
| 30 | Excmo. Sr. D. Guzmán Ortuño Pacheco | 1997 |
| 31 | Excmo. Sr. D. Máximo Poza Poza | 2003 |
| 32 | Excmo. Sr. D. Emilio Robles Oñate | 2011 |
| 33 | Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla | 2014 |

SECRETARIOS DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA DESDE SU FUNDACIÓN EN 1811

| | | |
|----|---|------|
| 1 | D. José Antonio Ponzoa y Cebrián | 1811 |
| 2 | D. Antonio Baqueriza y Tarancón | 1812 |
| 3 | D. Francisco Garcerán Gorina | 1814 |
| 4 | D. Rafael Soriano y Laguna | 1816 |
| 5 | D. Manuel Alarcón y Tornero | 1828 |
| 6 | D. Joaquín de Toledo, Marqués de Villar | 1841 |
| 7 | D. Francisco Ramos | 1842 |
| 8 | D. José Escribano López | 1846 |
| 9 | D. Juan Alix Martínez | 1847 |
| 10 | D. Judas Tadeo Alarcón y Tornero | 1850 |
| 11 | D. Agustín Escribano López | 1852 |
| 12 | D. José Escribano López | 1853 |
| 13 | D. Mariano Ruiz Jara | 1860 |
| 14 | D. José Meseguer Huertas | 1863 |
| 15 | D. Rafael García de las Bayonas | 1865 |
| 16 | D. Manuel Martínez Espinosa | 1895 |
| 17 | D. Bernabé Guerrero Caballero | 1909 |
| 18 | D. Pablo Martínez Torres | 1909 |
| 19 | D. Laureano Albaladejo Cerdán | 1911 |
| 20 | D. Francisco Ayuso Andreu | 1930 |
| 21 | D. Francisco Giner Hernández | 1951 |
| 22 | D. Ramón Sánchez-Parra García | 1951 |
| 23 | D. Manuel Sánchez Arranz | 1962 |
| 24 | D. Manuel Gómez Jiménez de Cisneros | 1967 |
| 25 | D. Pedro Belinchón Valera | 1982 |
| 26 | D. Emilio Estaban Velásquez | 1985 |
| 27 | D. Enrique Sánchez-Vizcaíno Fernández | 1986 |
| 28 | D. Francisco Carles Egea | 1987 |
| 29 | D. Félix López Hueso | 1993 |
| 30 | D. José Luis Sotillo Ramos | 2000 |
| 31 | D. Antonio Martínez Hernández | 2006 |
| 32 | Doña. María-Trinidad Herrero Ezquerro | 2011 |
| 33 | D. Ginés Madrid García | 2014 |

RELACIÓN DE ACADÉMICOS NUMERARIOS

Académicos Numerarios fundadores

| | |
|-----------------------------|--------------|
| D. Bartolomé Colomer García | Mayo de 1811 |
| D. Pedro Cuenca | ” |
| D. Serafín García | ” |
| D. Antonio Colomer García | ” |
| D. José Rocamora | ” |
| D. Tomás Valera | ” |
| D. Francisco Garcerán | ” |
| D. Manuel Roldán | ” |
| D. Jaime Cebrián | ” |
| D. Juan Durante | ” |
| D. Manuel Gómez | ” |
| D. José Ortuño | ” |
| D. Diego García | ” |

Académicos Numerarios de la Real Academia en su primera etapa (27-5-1811)

| | <u>Fecha de ingreso</u> |
|---------------------------------|-------------------------|
| D. Mariano Lagasca | 12-01-1812 |
| D. Antonio Baqueriza | 17-02-1812 |
| D. José Nausa | 16-03-1812 |
| D. Juan Alix | 06-03-1812 |
| D. Manuel Alarcón Tornero | 06-07-1813 |
| D. Rafael Soriano y Laguna | 05-09-1814 |
| D. Álvaro Molina Saurín | 25-08-1815 |
| D. Ginés Beltrán | 20-09-1815 |
| D. Juan Mazón | 18-10-1815 |
| D. Antonio de Elola | 28-06-1816 |
| D. Cristóbal Gómez | 07-03-1817 |
| D. José Antonio Ponzoa | 30-09-1818 |
| D. Juan Ramón García Torres | 30-09-1819 |
| D. Judas Tadeo Alarcón Tornero | 30-09-1819 |
| D. Bernardo Martorell | 30-04-1828 |
| D. Ramón Romero | 30-04-1828 |
| D. Sebastián Florit | 01-05-1828 |
| D. Francisco Javier Hernández | 01-05-1828 |
| D. Francisco López | 01-05-1828 |
| D. Joaquín de Toledo y Castilla | 29-10-1828 |

Académicos Numerarios de la Real Academia en su segunda etapa (26-7-1841) hasta la actualidad

| | <u>Medalla número</u> | <u>Fecha de ingreso</u> |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| D. Agustín Escribano | | 28-09-1844 |
| D. Benito Saavedra | | 02-06-1848 |
| D. Miguel López Farfán | | 01-07-1848 |
| D. Gaspar de la Peña y Denia | | 15-10-1850 |
| D. Mariano Ruiz Jara | | 15-07-1856 |
| D. José Meseguer Huertas | | 16-04-1860 |
| D. Antonio Hernández Ros | | 16-04-1866 |
| D. José Romero Saavedra | | 20-04-1869 |
| D. José de la Peña Díaz | | 01-12-1885 |
| D. Francisco Abellán | | 02-05-1886 |
| D. Ignacio Martínez López | | 31-12-1905 |
| D. José Esteve y Mora | 1 | 01-05-1860 |
| D. Luis Gómez García | 1 | 09-03-1913 |
| D. Emilio Meseguer Pardo | 1 | 19-09-1943 |
| D. Emilio Meseguer Casalíns | 1 | 11-05-1970 |
| D. José Ballesta Germán | 1 | 19-04-2002 |
| D. Gaspar de la Peña Díaz | 2 | 01-02-1864 |
| D. Laureano Albaladejo Cerdán | 2 | 22-09-1901 |
| D. Amalio Fernández Delgado Peña | 2 | 14-12-1952 |
| D. Ángel Fernández Nafria | 2 | 09-12-1974 |
| D. Andrés Fernández Barreiro | 2 | 10-03-2005 |
| D. Manuel Martínez Espinosa | 3 | 16-03-1882 |
| D. José María Aroca Rodríguez | 3 | 26-04-1914 |
| D. Francisco Alemán Guillamón | 3 | 21-03-1926 |
| D. Antonio Alemán Hernández-Ros | 3 | 19-03-1962 |
| D. Fulgencio Alemán Picatoste | 3 | 20-03-1987 |
| D. Claudio Hernández-Ros y Navarro | 4 | 17-04-1882 |
| D. Román Alberca Lorente | 4 | 29-04-1951 |
| D. Antonio Sabater Sanz | 4 | 21-06-1976 |
| D. José María Morales Meseguer | 4 | 16-02-1987 |
| D. Antonio López Alanís | 4 | 17-12-1992 |
| D. Agustín Ruiz Martínez | 5 | 01-05-1882 |
| D. Emilio Sánchez García | 5 | 14-07-1901 |
| D. Emilio Sánchez-Parra García | 5 | 27-02-1944 |
| D. Carlos Ferrándiz Araujo | 5 | 17-02-1994 |
| D. Miguel Jiménez Baeza | 6 | 16-03-1882 |
| D. Salvador Piquer Hernando | 6 | 16-03-1913 |
| D. Ramón Sánchez-Parra García | 6 | 17-02-1944 |
| D. Emilio Borrajo Guadarrama | 6 | 29-10-1992 |
| D. Francisco Medina Romero | 7 | 01-06-1882 |
| D. José Pérez Mateos | 7 | 18-11-1982 |
| D. Antonio Guillamón Alcántara | 7 | 26-10-1958 |
| D. Alejandro López Egido | 7 | 08-05-1997 |

| | | |
|---|----|------------|
| D. Benito Closa y Ponce de León | 8 | 23-06-1889 |
| D. Ignacio Martínez López | 8 | 31-12-1905 |
| D. José Mas de Béjar | 8 | 05-03-1922 |
| D. Laureano Albaladejo García | 8 | 06-10-1935 |
| D. Francisco Giner Hernández | 8 | 08-12-1940 |
| D. José María Aroca García | 8 | 29-04-1956 |
| D. Juan Martínez García | 8 | 23-12-1965 |
| D. Rafael Carmena Rodríguez (Honorario) | 8 | 30-11-1981 |
| D. Enrique Viviente López | 8 | 21-05-1984 |
| D. Tomás Pellicer y Frutos | 9 | 17-01-1893 |
| D. José García Villalva Sánchez | 9 | 06-11-1921 |
| D. Manuel Sánchez Arranz | 9 | 23-12-1951 |
| D. Lorenzo Abad Martínez | 9 | 12-05-1980 |
| D. Rafael M. Bañón González | 9 | 03-04-2014 |
| D. Juan A. Martínez López | 10 | 17-10-1897 |
| D. Antonio de la Peña Rodríguez | 10 | 27-11-1921 |
| D. Antonio Guillamón Conesa | 10 | 29-06-1945 |
| D. José María Aroca Ruiz-Funes | 10 | 20-12-1978 |
| D. José Antonio Villegas García | 10 | 11-06-2009 |
| D. Francisco Jiménez Pérez de Tudela | 11 | 17-12-1899 |
| D. Francisco Ayuso Andreu | 11 | 06-04-1913 |
| D. José Manuel Sánchez Pedreño | 11 | 07-05-1962 |
| D. Manuel Segovia Hernández | 11 | 25-03-2004 |
| D. Rafael García de las Bayonas Tapia | 12 | 02-03-1860 |
| D. Bernabé Guerrero Caballero | 12 | 07-07-1901 |
| D. Pablo Martínez Torres | 12 | 15-12-1921 |
| D. José Tapia Sanz (Honorario) | 12 | 05-10-1958 |
| D. Manuel Serrano Martínez | 12 | 17-05-1965 |
| D. Carlos García Ballesta | 12 | 27-11-1998 |
| D. José Pino y Vivo | 13 | 22-03-1891 |
| D. Enrique Gelabert Aroca | 13 | 22-04-1917 |
| D. Pedro Alonso Carrión | 13 | 14-11-1977 |
| D. Pedro Martínez Hernández | 13 | 13-12-1990 |
| D. José María Bolarín Fernández | 14 | 19-06-1898 |
| D. Manuel Rebordosa y Sadurní | 14 | 18-05-1923 |
| D. Emilio López Sánchez Solís | 14 | 11-11-1945 |
| D. José Montesinos Pérez | 14 | 16-12-1951 |
| D. Juan Vázquez Porto | 14 | 23-03-1981 |
| Dña. María del Rocío Álvarez López | 14 | 29-10-2009 |
| D. José María Martínez Jiménez | 15 | 27-09-1896 |
| D. Julián Pardo Zorraquino | 15 | 29-04-1945 |
| D. Pedro Belinchón Valera | 15 | 26-03-1969 |
| D. José Luis Sotillo Ramos | 15 | 27-11-1986 |
| D. Fernando Crespo León | 15 | 08-10-2009 |
| D. José Orcajada (sin posesión) | | |
| D. Jacobo García (sin posesión) | | |
| D. Antonio Pascual Murcia | 16 | 19-04-1953 |
| D. Isidoro Mínguez Delgado | 16 | 21-12-1958 |

| | | |
|---|----|------------|
| D. Máximo Poza Poza | 16 | 07-03-1991 |
| D. José Loustau y Gómez de Membrillera | 17 | 21-10-1956 |
| D. Octavio Carpena Artés (A. Honorario) | 17 | 03-11-1971 |
| D. Ángel Ortuño Martínez | 17 | 26-11-1979 |
| D. Ginés Madrid García | 17 | 12-11-2013 |
| D. José M. Gómez y Jiménez de Cisneros | 18 | 31-01-1960 |
| D. Guzmán Ortuño Pacheco | 18 | 20-03-1986 |
| D. Manuel Clavel Nolla (A. Honor) | 19 | 06-03-1960 |
| D. Antonio Martínez Hernández | 19 | 14-02-1991 |
| D. Luis Valenciano Gayá (Honorario) | 20 | 13-11-1960 |
| D. Francisco Carles Egea | 20 | 29-03-1985 |
| D. Francisco Toledo Romero | 20 | 11-12-2015 |
| D. Casimiro Bonmati Azorín | 21 | 17-06-1963 |
| D. José García Zarandieta | 21 | 15-02-1971 |
| D. Francisco Martín Luengo | 21 | 26-11-1987 |
| Dña. Luisa Gimeno García | 21 | 12-12-1996 |
| D. Alfonso Palazón Godínez | 22 | 22-06-1965 |
| D. Emilio Robles Oñate | 22 | 25-09-1986 |
| D. Manuel Rodríguez Bermejo | 23 | 21-04-1975 |
| D. Faustino Herrero Huerta | 23 | 02-12-2010 |
| D. Manuel Clavel-Sainz Nolla | 24 | 15-03-1976 |
| D. José A. Lozano Teruel | 25 | 07-03-1977 |
| D. Francisco Ayala de la Peña | 25 | 26-02-2016 |
| D. Enrique Sánchez-Vizcaíno Fernández | 26 | 09-05-1977 |
| D. Emilio Martínez García | 26 | 19-10-1995 |
| D. Emilio Esteban Velázquez | 27 | 12-12-1977 |
| D. Joaquín Quiles Mora | 27 | 20-03-1987 |
| D. Vicente Vicente Ortega | 27 | 04-11-1999 |
| D. María Trinidad Herrero Ezquerro | 27 | 04-06-2007 |
| D. Juan A. Ruipérez Abizanda | 28 | 14-12-1981 |
| D. Juan A. Jiménez-Cervantes Nicolás | 29 | 15-02-1982 |
| D. José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo | 29 | 06-03-2003 |
| D. Pascual Parrilla Paricio | 30 | 03-03-1982 |
| D. Salvador Hernández Conesa | 31 | 20-10-1979 |
| D. Aurelio Luna Maldonado | 31 | 04-11-1997 |
| D. Manuel Fuentes de Aynat | 32 | 25-05-1982 |
| D. Mariano Brel Arrieta | 33 | 13-11-1984 |
| D. Tomás Vicente Vera | 33 | 14-06-2007 |
| D. Demetrio Barcia Salorio | 34 | 30-01-1985 |
| D. Juan A. Gómez Rubí | 35 | 29-04-1985 |
| D. Vicente Vicente García | 35 | 05-05-2005 |
| D. Félix López Hueso | 36 | 20-05-1985 |
| D. Francisco J. Murillo Araujo | 37 | 25-10-1985 |
| D. Arturo Brugger Aubán | 38 | 27-05-1986 |
| Dña. María Luisa Laorden Carrasco | 38 | 12-12-2012 |
| D. Carlos Sprekelsen Gassó | 39 | 26-06-1986 |
| D. José Luis Villarreal Sanz | 40 | 21-05-1987 |

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Convocatoria de Premios para el año 2016

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, con el propósito de estimular entre los profesionales de la Medicina y Ciencias afines la labor de investigación, anuncia la convocatoria de los siguientes premios:

❖ **Tema primero.** Sociología de la Medicina en la Región de Murcia en cualquiera de sus aspectos.

Premio dotado con 1.200 € y diploma acreditativo.

Premio donado por Cajamurcia.

Trabajo de libre elección realizado sobre el ámbito de la Sociología de la Medicina en la Región de Murcia.

❖ **Tema segundo.** Premio “Dres. Manuel Serrano Martínez y Carlos García Ballesta” del Ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia.

Premio dotado con 1.000 € y diploma acreditativo.

Premio donado por Ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia.

Trabajo de libre elección sobre Odontología en la Región de Murcia. Para tomar parte en este concurso será necesario estar Colegiado o habilitado en cualquier Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de España, presentando certificación de su colegiación en la plica correspondiente.

❖ **Tema tercero.** Premio “Enrique Gelabert” Del Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia.

Premio dotado con 1.000 € y Diploma acreditativo.

Trabajo de libre elección sobre Farmacia.

❖ **Tema cuarto.** Premio “Doctor Pedro Alonso Carrión”.

Premio dotado con 1.200 € y diploma acreditativo.

Premio donado por la Ilma. Sra. D^a. Pilar Cáceres Hernández-Ros, viuda del Ilmo. Dr. D. Pedro Alonso Carrión.

Trabajo sobre algún aspecto de la Historia de la Medicina o de la Farmacopea de la Región de Murcia.

❖ **Tema quinto.** Premio del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia.

Premio dotado con 1.000 € y diploma acreditativo

Trabajo de libre elección sobre temas médicos en general.

❖ **Tema sexto.** Premio Real Academia de Medicina.

Premio dotado con 400 € y Diploma acreditativo.

Premio al mejor expediente de Licenciatura en Medicina correspondiente al curso 2015-2016.

Premios 2016

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

BASES GENERALES

1. Podrán tomar parte en esta convocatoria médicos y profesionales de ciencias afines.
2. Los trabajos serán de investigación o revisión, originales e inéditos, redactados en español y no podrán haber sido objeto de otros premios.
3. Se presentaran el texto del trabajo y su correspondiente resumen por triplicado y en soporte papel, así como una copia, en soporte informático y formato pdf, siguiendo las siguientes instrucciones:
 - óPapel A4, por una sola cara y con un interlineado de 1,5. Si se acompañan ilustraciones, irán incorporadas al texto. La extensión del trabajo deberá estar comprendida entre 25 y 35 folios (incluidas tablas y gráficos) con letra Arial 12. Paginado e indexado.
 - óEl resumen constará de un mínimo de 5 folios y máximo de 8, escrito en Arial 12, interlineado 1,5. Considerando que este resumen será publicado en los anales en caso de ser premiado, deberá ser lo suficientemente ilustrativo del trabajo en su globalidad. Paginado.
 - óLos márgenes tanto para el resumen como para el trabajo serán: superior e inferior 2,5 cm; derecho e izquierdo 3 cm.
 - óTanto el trabajo como el resumen deberán contener, los siguientes apartados:
 - Introducción
 - Hipótesis y Objetivos
 - Material y Métodos
 - Resultados y Discusión
 - Conclusiones
 - Bibliografía
4. Las referencias bibliográficas serán citadas en el texto con el nombre del autor y el año, y recogidas al final del trabajo en forma de listado alfabético. Todas las referencias deberán ser completas y precisas, siguiendo la Norma UNE ISO 690. Se aconseja utilizar las abreviaturas del Index Medicus para el nombre de las revistas.
5. El trabajo llevará un título ilustrativo de la tarea realizada y **no deberá aparecer el nombre de los autores** ni otros detalles que permitan conocer la autoría del mismo o de la institución en que ha sido realizado. El autor o autores y sus apellidos (sin iniciales o abreviaturas), con su domicilio particular, número de teléfono y dirección de correo electrónico, así como el Centro donde se haya realizado el trabajo, deberán incluirse en un sobre cerrado en cuyo exterior figurará escrito el título del trabajo.
6. Los premios serán entregados en la apertura del Curso Académico 2017 (enero de 2017). La Real Academia se reserva el derecho a declarar el concurso desierto. Igualmente, podrá desglosar el Premio en aquellos casos que así lo proponga el jurado, en Premio y Diploma de Accesit, igualmente podrá concederlo "ex aequo".
7. El plazo límite para la recepción de los trabajos será el día **31 de octubre de**

2016 La resolución del premio se llevará a cabo en diciembre de 2016 durante el 4º Pleno Ordinario del Año 2016.

8. La Real Academia se reserva el derecho de publicar o no los trabajos premiados, según dictamine el Comité de Publicaciones, en todo caso el resumen será publicado en los Anales del año 2016. El/La autor/ra no podrá publicarlo sin autorización de la Academia.
9. Los trabajos se dirigirán al Ilmo. Sr. Secretario General de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, siendo remitidos a la siguiente dirección bien por correo certificado o mediante entrega personal:

Ilmo. Sr. Secretario General
Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia
Plaza Preciosa s/n. Edif. Museo Arqueológico. 30008 Murcia

Cada trabajo sólo podrá presentarse a uno de los premios. Los autores elegirán el premio al que optan, indicándolo en el sobre mediante una de las leyendas correspondientes al premio elegido.

En el remite se pondrá el título del trabajo, nunca alguna indicación que permita conocer la autoría.

10. El incumplimiento de cualquiera de las cláusulas anteriores implicará la retirada del trabajo dentro del proceso de selección. Se reitera que todo el proceso debe garantizar el anonimato.
11. Ni los Académicos de Número, ni sus familiares en primer grado de parentesco, podrán concursar en estos premios.
12. Los premiados en alguna de las dos últimas ediciones no podrán presentarse a ningún premio de la Real Academia en esta edición.
13. Los originales no premiados podrán retirarse hasta el día 30 de marzo de 2017. Pasada la fecha serán destruidos.
14. Las dudas que puedan presentarse en

relación a los apartados anteriores se resolverán por la Junta de Gobierno de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

15. Las bases de esta convocatoria podrán consultarse a través de la página web <http://www.ramemur.com/>
16. La participación en la Convocatoria de los Premios 2016 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia implica la plena y total aceptación de estas bases por parte de los participantes.

**e-mail: rammurcia@gmail.com
infor@ramemur.com**

Sesión inaugural del Curso 2015

Sesión inaugural del Curso 2015

En Murcia siendo las 19,30 horas del día 22 de enero del año 2015, se reunió esta Real Academia en Sesión Extraordinaria y Solemne, para celebrar el acto de apertura del Curso Académico del año 2015.

Presidió la ceremonia el Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de esta Capital, la Excma. Sra. Dña. Catalina Lorenzo Gabarrón, Consejera de Sanidad y Política Social, Ilmo. Sr. Luis Javier Lozano Blanco, Director General de Universidades, la Ilma. Sra. Dña Isabel Montoya Martínez, Presidenta del Iltre. Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia y del Ilmo. Sr. D. Ginés Madrid García, Secretario General de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

En las primeras filas tomaron asiento el Ilmo. Sr. D. Miguel García Salom, Decano de la Facultad de Medicina de la UMU, los Excmos/as. Sres/as D. Cándido Gutiérrez Panizo, Presidente de la Academia de Ciencias Veterinarias, Isabel Tovar Zapata, Presidenta de la Academia de Farmacia Sta. María de España de la Región de Murcia, D. Francisco Marín Hernández, Director de la Real Academia de Bellas Artes Sta. M^a de la Arrixaca, Ilmo. Sr. D. Roberto Wu Palacios, Comandante de la Academia General del Aire, Ilmo. Sr. D. Artu-

ro Jiménez, Director General de Planificación sociosanitaria, Farmacia y Atención al Ciudadano, así como Doña Juana M^a Morales Arnau representante del Iltre. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Murcia, para hacer entrega del premio concedido.

En lugar preferente del estrado tomaron asiento los Académicos Numerarios, Ilmos. y Excmos. Sres. D. Juan A. Ruiperez Abizanda, Enrique Viviente López, Guzmán Ortuño Pacheco, Carlos Sprekelsen Gassó, Antonio Martínez Hernández, Emilio Borrajo Guadarrama, M^a Trinidad Herrero Ezquerro, M^a Rocío Álvarez López, Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, Tomás Vicente Vera, Fulgencio Alemán Picatoste y Félix López Hueso. Entre el público asistente se encontraban los Dres. Académicos José Luis Villarreal, Pedro Martínez Hernández, Luisa Jimeno García, Faustino Herrero Huerta, Manuel Fuentes Aynat y Vicente Vicente García.

Abre la Sesión el señor Presidente concediendo la palabra al Ilmo. Sr. D. Ginés Madrid García, Secretario General, que tras saludar a las autoridades y público asistente, dio lectura a la Memoria correspondiente al año 2014.

A continuación se dio la palabra al Excmo. Sr. D. Emilio Martínez García, Académico de Número para dar lectura al Discurso Doctri-

nal que por riguroso orden le correspondía sobre “Células madre humanas; situación actual y aplicaciones en medicina regenerativa”. Fue seguido con gran interés por el público asistente y fuerte aplauso.

Seguidamente se procedió a la entrega de los premios de investigación del año 2014.

Se concedió la palabra a la Excm. Sra. D^a Catalina Lorenzo Gabarrón, Consejera de Sanidad y Política Social, así como al Director General de Universidades, Ilmo. Sr. D. Luis Javier Lozano Blanco, que acudía en representación del Excmo. Sr. D. Pedro Antonio Sánchez, Consejero de Educación que por motivos de su cargo no pudo asistir.

Como colofón del acto, el Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, Presidente de esta Institución, agradeció a todos la asistencia y felicitó a los premiados, declarando en nombre de S. M. el Rey Felipe VI inaugurado el curso académico 2015 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

A continuación fue levantada la Sesión.

Memoria del Curso 2015*

✿ **Ginés Madrid García** ✿

**Secretario General de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia**



D. Ginés Madrid García, durante la lectura de la Memoria 2015.

*Con la venia del Sr. Presidente,
Excmos. e Ilmos. Académicos de nuestra Real
Academia y de las Academias hermanas.
Excmas. e Ilustrísimas Autoridades,
Señoras y señores*

Si siguiendo las instrucciones del Sr. Presidente y de acuerdo a lo establecido en el precepto estatutario, paso a exponerles un resumen de las actividades que nuestra Real Academia ha llevado a cabo a lo largo del pasado Curso Académico.

Antes de comenzar la lectura, permítanme que haga mención a la triste pérdida de los Académicos D. Alejandro López Egido y D. José Luis Villarreal Sanz, fallecidos a lo largo del pasado año y que han dejado una huella imborrable en nuestra querida Academia.

* Leída el día 21 de enero de 2016, en la inauguración del curso de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

Precisamente, el pasado día 7 de octubre, tuvo lugar una emocionante sesión *in memoriam* del Dr. D. José Luis Villarreal Sanz, en la que se encargaron de glosar su rica trayectoria personal y profesional los Académicos D. Pascual Parrilla, D. Manuel Clavel, D. Faustino Herrero, D^a. Trinidad Herrero, D. Fulgencio Alemán y D. Máximo Poza.

Hoy, a lo largo de este acto y como reza en el sumario, se rendirá también homenaje a D. Alejandro López Egido, por parte del Académico D. Guzmán Ortuño Pacheco. Las actividades Académicas del pasado ejercicio se iniciaron el día 22 de enero, con la sesión solemne de apertura del Curso Académico 2015, con el discurso doctrinal sobre “*Células madre humanas; situación actual y aplicaciones en medicina regenerativa*”, pronunciado por el Profesor Académico D. Emilio Martínez, Catedrático de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de nuestra Universidad. A lo largo de dicha sesión, se rindió homenaje póstumo

a los Académicos D. Carlos García Ballesta y D. Francisco Carles Egea, por parte de los Dres. Fulgencio Alemán y D. Félix López Hueso respectivamente.

Asimismo y durante el evento de inauguración, se entregaron los Premios Real Academia de Medicina en su edición del año 2014.

Actividades de Estudio, Divulgación y Promoción de la Salud

Nuestra Academia tiene, entre otras, la responsabilidad autónoma, pero también compartida con otras instituciones, de la difusión del conocimiento científico entre la sociedad, en aras a mejorar la promoción de la salud y la calidad de vida de la ciudadanía.

Con esta orientación, se han realizado diferentes actividades enmarcadas en los siguientes Ciclos Temáticos.

Ciclo de Sesiones Divulgativas

- El día 26 de febrero se inició este Ciclo con una Mesa Redonda sobre la “*Dieta Mediterránea, ¿Qué hay de nuevo en lo viejo?*”, en la que participaron los Dres. Juan Madrid, Cuenca Sánchez y García Zafra.
- El día 27 de febrero tuvo lugar una Conferencia del Dr. Osama Morsi sobre “*Vivir lo mejor posible con el Parkinson*”, en colaboración con la Federación de personas con Párkinson de la Región de Murcia.
- El 29 de abril, conjuntamente con la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia y con el Hospital de La Vega, se celebró una Mesa Redonda sobre “*La ciencia del vino; bases científicas de su efecto saludable*”, con la participación de los Dres. Ballesta, Inmaculada Viñals y Pedro Martínez.

Ciclo de Controversia y Debate

Este ciclo, cuya continuación tendrá lugar a

lo largo del presente año, tiene como objetivo afrontar con un carácter claramente pedagógico diferentes paradigmas sociales que provocan dudas, incertidumbres y curiosidad por parte de la ciudadanía.

A lo largo del segundo semestre del pasado año se han realizado las siguientes sesiones del citado Ciclo:

- El día 30 de septiembre tuvo lugar la Mesa Redonda sobre “*Radiaciones, amistades peligrosas*”, con la participación de los Dres. José Margineda, Alberto Torres, Carmen Navarro, Ceferino Maestu, Antonio Martínez, Juan Antonio Ortega y Blanca Soro.
- El 27 de octubre se celebró una Mesa Redonda sobre “*Las vacunas; ¿merece la pena seguir vacunando?*”, con la intervención de los Dres. Margarita del Val, Manuel Segovia, Manuel Molina, José A. Navarro, Enrique Viviente, y Enrique Domínguez.
- El día 10 de noviembre, en colaboración con la Academia de Farmacia Santa María de España tuvo lugar una Mesa Redonda sobre “*Medicamentos y su leyenda negra*”, en la que participaron los Dres. Purificación Castillo, Faustino Herrero, Francisco Ayala, Abel Novoa, Miguel Barrelli, Diego Sánchez y Elis Salis.

Sesiones Conmemorativas

También, en el ámbito de la divulgación científica y para contribuir al esfuerzo que realizan tanto las organizaciones nacionales como supranacionales implicadas, nuestra Academia ha venido colaborando para mantener y elevar la conciencia ciudadana con la conmemoración de diversas fechas clave:

- Durante los días 16 y 17 de marzo, se celebró la XII Sesión conmemorativa de la Semana Mundial del Cerebro, con las conferencias “*Claves para mantener cerebros jóvenes toda la vida*” a cargo de la Dra. Trinidad Herrero y “*Neurobiología del amor y del desamor*” por parte del Dr.

Francisco Toledo, así como una mesa redonda sobre “*Alimentos cerebrosaludables*” con la participación de D^a. Trinidad Herrero, D. Julián Castillo, D. Juan Alfonso Celestino, D^a. Mara Dierssen, D. Andrés Mármol y D. Rafael Morales.

La exitosa conmemoración de la Semana Mundial del Cerebro, a lo largo de las anteriores ediciones, coordinada por la Académica D^a. Trinidad Herrero, la han convertido en un encuentro imprescindible y en una de las actividades más apreciadas por parte de la ciudadanía.

- El día 26 de marzo celebramos la Sesión conmemorativa del Día Nacional del Trasplante de Órganos, con la mesa redonda “*Excelencia de la Región de Murcia en trasplante de órganos*”, en la que participaron los Dres. Pascual Parrilla, Pablo Ramírez, Guillermo Gómez y Sergio Cánovas.
 - El 16 de abril conmemoramos el Día Mundial de la Voz, con la Mesa Redonda “*Estado actual de los problemas de la voz*”, con la participación de los Dres. Araceli González, Mariano Rosique, Diego Hellín, José Antonio Melgarejo y Carlos Sprekelsen.
 - El día 20 de abril, tuvo lugar la Sesión recordatoria del Día Internacional de la Inmunología, con la presentación del libro “*Los misterios del sistema inmunológico*”, editado por la Sociedad Española de Inmunología y con la participación de los Dres. Rocío Álvarez, María Martínez, Erika Novoa y Pablo Pelegrín.
 - A lo largo de los días 26, 27 y 28 de mayo celebramos la Sesión conmemorativa de la Semana de la Atención Primaria, con 3 Mesas redondas sobre “*La atención primaria, visión desde el hospital*” con las intervenciones de los Dres. Bernardina Tudela, Carlos Pérez Crespo, Juan Carlos Miralles y José Luis Aguayo; “*La Atención Primaria y los medios de comunicación*”, participada por D. Juan Enrique Pereñíguez, D. Víctor Rodríguez,
- D. Juan Alfonso Celestino y D. José Pérez; y “*Asignaturas pendientes de la Atención Primaria*”, con las intervenciones de los Dres. Juan de Dios González, Pedro Pérez, José Martínez y Juan Antonio Sánchez.
 - El día 4 de junio tuvo lugar la Sesión en recuerdo del Día Mundial del medio ambiente, con la conferencia “*Salud y medio ambiente; términos de referencia*”, pronunciada por el Dr. Francisco Victoria, y la Mesa Redonda en la que intervinieron los Dres. Eduardo Osuna, Miguel Motas, Celia Prado, Juan Antonio Ortega y Blanca Soro.

Ciclo Jóvenes Investigadores de Excelencia de la Región de Murcia

La Academia ha querido contribuir de una manera decidida y clara al reconocimiento de los profesionales que invierten su esfuerzo, tiempo, e ilusión en transformar su conocimiento en servicios útiles para la sociedad a través de la investigación, para ello la Junta de Gobierno programó el Ciclo de Jóvenes Investigadores de Excelencia de la Región de Murcia que continuará a lo largo del año 2016.

- El día 19 de octubre tuvo lugar la Mesa Redonda del Grupo de Investigación “*Integración morfofuncional de células y tejidos*”, con la intervención de los Dres. José Ballesta, Manuel Avilés y María Jiménez sobre “*Contribuciones de la investigación básica a la medicina reproductiva*” y sobre “*Estudio molecular de la interacción entre gametos y su aplicación en biomedicina*”.
- El 10 de noviembre se celebró la Mesa Redonda del Grupo de Investigación de “*Hematología y Oncología Clínico-Experimental*”, sobre la “*Investigación clínica de calidad y la formación en translacionalidad*”, con la participación de los Dres. Vicente Vicente, Ana Arroyo, María Eugenia de la Morena, Irene Martínez y Francisco Ayala.

Ciclo de Conferencias Técnicas

La Academia tampoco debe olvidar otra de sus misiones relevantes, cual es la contribución a la actualización y mantenimiento del conocimiento técnico de los profesionales sanitarios y, en este objetivo, se enmarca el Ciclo de Conferencias Técnicas.

- El día 7 de mayo tuvo lugar una Conferencia Magistral sobre *“El sistema microvascular del cerebro humano: desarrollo, compartimentos y función”* pronunciada por el Profesor D. Miguel Marín Padilla, Académico de Honor de nuestra institución y un claro ejemplo de que la curiosidad científica y la pasión por la investigación, trascienden mas allá de los años.
- Entre los días 11 y 19 de mayo se celebró un Ciclo de Mesas Redondas, organizadas conjuntamente con el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de nuestra Región, sobre *“Inmunología aplicada a la práctica clínica”*, en las que participaron los Dres. Rocío Álvarez, Manuel Muro, Erika Novoa, José Antonio Campillo, Pedro Martínez, Alfredo Minguela, Ana García Alonso, Gema Salgado y Rosa Moya.
- El día 20 de mayo tuvo lugar una Conferencia acerca de *“Datos históricos sobre el cólera y otras epidemias en Murcia; situación actual y su relación con los viajes internacionales”*, pronunciada por nuestro querido y admirado Dr. Enrique Viviente.
- El 22 de junio, el Dr. D. José Luis Sánchez Carazo, responsable de la Unidad de Psoriasis del Hospital Clínico de Valencia, pronunció una conferencia sobre *“Avances en el diagnóstico y tratamiento de la Psoriasis”*.
- El día 5 de noviembre tuvo lugar una Mesa Redonda sobre *“Nuevos enfoques en el cáncer de próstata; hacia la individualización terapéutica”*, con la participación de los Dres. Bernardino Miñana y Enrique Girela, ambos del Hospital Morales Meseguer de Murcia.

Ingresos de nuevos Académico

Nuestra Institución se ha visto enriquecida, a lo largo del pasado año, con la incorporación de nuevos y prestigiosos profesionales que van a contribuir, sin duda, a que la Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, siga participando en todas las actividades y responsabilidades que tiene asignadas.

Como Académico Correspondiente:

- El día 26 de febrero ingresó D^a. Paloma Ruiz Vega, pronunciando el discurso *“Medicina y Farmacia en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, a través de sus Académicos correspondientes en Murcia, durante el Siglo XIX”*. Fue presentada por el Académico Don Carlos Ferrándiz Araujo.
- El día 5 de marzo fue D. Juan Bautista Calero del Castillo, con el discurso *“Historia de la Audiología y sordos ilustres”*. Su presentación corrió a cargo del Académico D. Carlos Sprekelsen Gassó.
- El día 21 de mayo, D. Diego Hellín Meseguer, con la conferencia *“Evolución en el tratamiento quirúrgico de la patología de la glándula parótida”*. Fue presentado por el Académico D. Carlos Sprekelsen Gassó.
- El 15 de octubre, D. Francisco Piqueras Pérez, cuyo discurso de ingreso versó sobre *“Síndrome del Everest y procedimientos innecesarios en otorrinolaringología y patología cérvico-facial”*. La presentación fue realizada asimismo por D. Carlos Sprekelsen Gassó.
- El 26 de noviembre, D. Juan de Dios González Caballero que disertó sobre *“Actualización del programa de Actividades preventivas y de promoción de la salud del ejercicio 2014”*. Fue presentado por el Académico D. Juan Enrique Pereñiguez.
- El 10 de diciembre, D. Ángel Gil Izquierdo, con el discurso *“Nuevos compuestos presentes en el vino, que protegen contra la degeneración del sistema nervioso central y*

- del ADN (Mutagénesis)*”. Su presentación la llevó a cabo el Académico D. Pedro Martínez.
- En cuanto a los **Académicos Numerarios**, el día 11 de diciembre tomó posesión D. Francisco Toledo, cuyo discurso de ingreso fue “*La psicofarmacología en la década de los 50; la revolución inacabada*”. El discurso de contestación corrió a cargo de la Académica D^a. María Trinidad Herrero Ezquerro, y actuaron como padrinos los Académicos D. Pascual Parrilla y D. Eduardo Osuna. El Dr. Toledo insigne y reconocido médico psiquiatra de nuestra comunidad, ostentará la medalla que con el número 20 portó previamente el querido y recordado Dr. Francisco Carles Egea.
 - El 18 de noviembre, nuestra Real y Bicentennial Institución tuvo el privilegio de acoger en su seno, como **Académico de Honor**, a D. Juan Carlos Izpisúa Belmonte, Profesor del laboratorio de Expresión Genética del Instituto Salk para estudios biológicos de California, cuyo discurso de ingreso versó sobre “*Presente y futuro de la Medicina Regenerativa*”. Fue presentado por el Académico D. Pedro Guillen.

En otro orden de cosas, el día 18 de junio tuvo lugar la quinta edición del encuentro entre las Reales Academias de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia y de Valencia, celebrada en esta ocasión en la ciudad de Valencia, en el transcurso de la cual nuestro Presidente Don Manuel Clavel, glosó la personalidad profesional de nuestro compañero y académico numerario D. Pascual Parrilla, quien, posteriormente, pronunció la conferencia “*¿Qué es un cirujano?, perspectiva histórica*” y recibió la merecida distinción de Académico honorífico de la Academia valenciana.

Y ya para terminar y al margen de las actividades científicas celebradas, la Real Academia ha tenido otras actuaciones relacionadas con la organización y gestión de su patrimonio así como de representación institucional.

- La Junta de Gobierno ha celebrado, a lo largo del pasado año, 22 reuniones ordinarias y extraordinarias, como exigencia de las tareas de gestión diarias.
- Asimismo han tenido lugar cuatro Plenos ordinarios y uno extraordinario, con presencia masiva de Académicos.
- El Sr. Presidente asistió, en representación, a la Inauguración Solemne del Curso de Academias Reales presidida por su Majestad el Rey. Asimismo acudió a las actividades institucionales organizadas por el resto de Academias, Institucionales y otros organismos de nuestra Comunidad.

Células madre humanas: Situación actual y aplicaciones en medicina regenerativa

✿ Emilio A. Martínez García ✿

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia
de Medicina y Cirugía de Murcia,
Excmos. Sres. Presidentes de las Academias
de nuestra Comunidad,
Excmas. e Ilmas. autoridades,
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
amigos y compañeros,
señoras y señores:*

El estar ocupando hoy esta tribuna y tener el honor de representar a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia en este solemne Acto no es debido a méritos propios sino a lo establecido en el artículo 11 de los estatutos de nuestra Academia donde se determina que el Discurso Doctrinal en la Apertura del Curso Académico debe ser pronunciado por uno de sus miembros por riguroso orden de antigüedad. En esta ocasión, y tras algo más de 20 años desde mi nombramiento como Académico de Número de esta Academia, me corresponde este enorme privilegio.

Desde el primer momento en que recibí el encargo, mi preocupación fue máxima sobre el tema a elegir. Mi formación y activi-



D. Emilio A. Martínez García.

dad profesional como Veterinario, y no como Médico, me hizo pensar, en un principio, en presentar alguna de las líneas de investigación que desarrollo en la actualidad. Sin embargo, la especificidad y distanciamiento de dichas líneas con la medicina humana me hizo rápi-

damente desistir de tal intención. Pensé que un tema donde ambas medicinas, la humana y la veterinaria, se inter-conexionaran, tal y como ya realizara en mi discurso de ingreso como Académico de Número de esta Academia con la conferencia titulada *“Importancia de la biotecnología de la reproducción animal en la producción ganadera y en la salud humana”*, sería más apropiado.

El tema que finalmente seleccioné *“Células madre humanas: situación actual y aplicaciones en medicina regenerativa”* cumple con la premisa indicada, a pesar de que los avances realizados en la especie humana superan notablemente a aquellos obtenidos en animales domésticos y de que en muchas ocasiones, como veremos más adelante, las investigaciones en ambos campos se realizan de forma totalmente independiente.

Introducción

La investigación sobre células madre ha aumentado de forma exponencial en los últimos años, aunque su utilización terapéutica es muy limitada. Desde el año 1984 se han publicado más de 210.000 artículos científicos sobre este tema, de los cuales el 70% pertenecen a la última década. Sin duda, las investigaciones realizadas en el pasado, las actuales y aquellas que se efectúen en el futuro establecerán nuevos métodos de diagnóstico y nuevas terapias y posibilitarán la regeneración de diferentes tejidos y órganos mediante la utilización de células madre.

En la actualidad, hay una gran confusión social entre lo real y lo puramente puntual o circunstancial sobre las aplicaciones clínicas reales de las células madre. No es infrecuente leer titulares de prensa que anuncian importantes avances en este campo: *“Trasplantes para volver a andar”*, *“Un trasplante de células madre devuelve la visión a personas ciegas”*, *“El trasplante de células fetales alivia los síntomas del párkinson”*, *“Células madre humanas regeneran el corazón infartado de los macacos”*,

“Convierten células madre humanas en células pulmonares funcionales”, *“Creados minirriñones humanos a partir de células madre”*, etc. Sin embargo, aunque estos avances pueden ser considerados como extraordinarios, la mayoría de ellos, en opinión de los expertos, son totalmente preliminares. Existen aún numerosas limitaciones técnicas y problemas por resolver antes de que la utilización clínica de las células madre pueda ser una realidad.

Además, hay que discernir entre la investigación científica sobre células madre y el oportunismo de algunos clínicos e investigadores que anuncian de forma fraudulenta determinadas informaciones sobre esta tecnología y que han motivado la aparición de desagradables titulares de prensa: *“Acusado de fraude el inventor de una terapia con células madre”*, *“Retirados por fraude los últimos artículos sobre células madre”*, *“El último avance en células madre bajo sospecha”*, *“Se suicida una investigadora japonesa sobre las células madre”*. Efectivamente, Yoshiki Sasai era uno de los investigadores más renombrados en su país pero sus últimos trabajos sobre células madre habían sido desacreditados por la comunidad científica debido a la inexactitud de los resultados publicados. También han aparecido determinadas compañías que han comenzado a obtener células madre adultas y a reinyectarlas en los pacientes sin poseer la autorización pertinente y sin evidencias científicas publicadas del beneficio de tales terapias. Estas prácticas contribuyen escasamente al avance de la tecnología de las células madre ya que se encuentran fuera de los procedimientos científicos aceptados para el desarrollo y evaluación de nuevos tratamientos.

El objetivo de este trabajo es determinar cuál es la situación actual de las investigaciones sobre células madre y cuáles son sus posibles aplicaciones en medicina humana.

¿Qué es una célula madre?

El mejor ejemplo de una célula madre lo

constituye el ovocito fecundado, el denominado cigoto. Una vez formado, el cigoto, también conocido como embrión de 1 célula, se divide por mitosis para transformarse en el embrión de 2, 4, 8, 16 células y así sucesivamente hasta constituir el organismo completo, una estructura inmensamente complicada compuesta por miles de millones de células con funciones tan diversas como aquellas referidas a la visión, la contractibilidad cardíaca, el sistema inmune, el cerebro, etc. Todas esas células, con funciones tan diferentes, derivan de una sola célula, el cigoto, una célula madre con potencial para formar todos los tipos de células de un organismo. Por ello, esa célula que constituye el cigoto se dice que es totipotente, ya que tiene la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de célula de un organismo. Es obvio que dicha diferenciación se encuentra regulada por procesos extraordinariamente complejos que implican, entre otros, la regulación de la expresión génica.

Afortunadamente, la célula que conforma el cigoto no es la única célula madre existente. Se han descubierto otros tipos de células madre que se clasifican en función de su origen y su capacidad de diferenciación. Así, además de las células madre totipotentes, capaces de generar un organismo completo (incluyendo las membranas extraembrionarias), existen células madre pluripotentes, que pueden diferenciarse en múltiples células de las tres capas germinales (mesodermo, ectodermo y endodermo), células madre multipotentes, con un potencial de diferenciación restringido a dos capas germinales y células madre unipotentes, con capacidad para diferenciarse en un único tipo celular (Sherwood et al., 2004; Jahagirdar y Verfaillie, 2005; Ratajczak et al., 2012). En la actualidad, dichas células pueden obtenerse a partir de líneas celulares del embrión en desarrollo (células madre embrionarias, ESCs), de células maduras aisladas de tejido postnatal (células madre adultas) y por modificación genética de células somáticas maduras postnatales (células madre pluripotentes inducidas; iPSCs). En cualquier caso,

las células madre se caracterizan por su capacidad para auto-renovarse de forma indefinida mientras mantienen su capacidad de diferenciación en diferentes tipos celulares.

Breve historia de las células madre

El término células madre fue utilizado por primera vez a finales del siglo XIX por el Dr. Haeckel al describir aquellas células primordiales capaces de diferenciarse en todas las células que componen un organismo multicelular. Posteriormente otros embriologistas, como los Dres. Boveri y Haecker, describieron las características hereditarias de las células germinales, desarrollaron el concepto de pluripotencia y establecieron las características definitivas de una célula madre: la capacidad de auto-renovación y de diferenciación en diferentes células somáticas (revisado por Maehle 2011). En 1917, nuevamente se utilizó este término al indicar que los glóbulos rojos y los glóbulos blancos podrían originarse a partir de una misma célula común (Pappenheim 1917). Durante esos años, también se empleó el concepto de célula madre al detallar algunos aspectos de la formación de tumores y de la leucemia (Pappenheim 1907). Tres décadas más tarde se publicó la primera evidencia sobre la capacidad de auto-renovación celular, al demostrarse la capacidad de las células cancerígenas de la leucemia para diseminar el cáncer a partir de una célula simple (Furth y Makhn 1937).

Hace más de 50 años, los científicos canadienses Ernest McCulloch y James Till demostraron la presencia de células madre en la médula ósea del ratón, las denominadas células madre hematopoyéticas. Estos investigadores, en 1963, en colaboración con Lou Siminovitch (Siminovitch et al., 1963), observaron que las células madre hematopoyéticas eran capaces de auto-renovarse, un aspecto crucial en la definición funcional de las células madre, y de diferenciarse en los diferentes tipos de células sanguíneas. Desde entonces, y gra-

cias a este descubrimiento, cientos de miles de personas han sobrevivido a la leucemia.

Dos décadas más tarde, concretamente en el año 1981, se consigue por primera vez el aislamiento y cultivo de ESCs a partir de la masa celular interna de blastocistos de ratón (Evans y Kaufman 1981; Martin 1981). A partir de este momento, se produjo una revolución científica para determinar los mecanismos biológicos del fenómeno de auto-renovación de las células madre y del proceso de diferenciación de una célula embrionaria en una célula somática fuera del propio embrión. Pese a dicha revolución, todavía tuvieron que transcurrir más de 10 años hasta que se logró el primer nacimiento de ratones vivos a partir de ESCs (Nagy et al. 1993). Pocos años después se describió por primera vez el aislamiento de ESCs de origen humano y su posible utilidad como fuente de nuevos tejidos y órganos (Thomson et al. 1998). En ese momento, se suscitó una gran controversia científica y social por las implicaciones éticas sobre la utilización de embriones humanos, y su posterior destrucción, para tal finalidad. Todo ello desembocó en políticas restrictivas que limitaron las investigaciones sobre ESCs en la especie humana. Sin embargo, el intenso debate social establecido entorno a dicho tipo de célula madre se vio interrumpido bruscamente por una serie de descubrimientos fundamentales que dirigieron la atención hacia otros tipos de células madre. En el año 2006, el científico japonés Dr. Shinya Yamanaka y su grupo de investigación descubrieron que las células somáticas adultas, es decir aquellas células que forman el conjunto de tejidos y órganos de un ser vivo y que se encuentran totalmente diferenciadas, podían ser reprogramadas a un estadio pluripotente a través de la re-expresión de determinados genes que son fundamentales en el estadio embrionario y que se encuentran suprimidos en el estadio somático (Takahashi et al. 2007). De ahí surgió un nuevo concepto: las iPSCs. Este descubrimiento brindó la posibilidad de obtener células madre pluripotentes a partir

de células somáticas, lo cual, a diferencia de las ESCs, no conlleva ningún tipo de implicación ética o moral. Además, con este tipo de célula madre, se podrían evitar los problemas de rechazo inmunológico, ya que se utilizarían células del propio paciente para los fines terapéuticos propuestos. Este descubrimiento aceleró extraordinariamente el ritmo de las investigaciones en este campo, y sólo tres años después del descubrimiento de Yamanaka se consiguió descendencia viva en ratones a partir de iPSCs (Boland et al. 2009; Kang et al. 2009; Zhao et al. 2009).

Dado el trepidante ritmo de los descubrimientos y la imaginación e inquietud de los científicos se ha producido una expectación social de proporciones gigantescas entorno al campo de las células madre. No obstante, actualmente todavía existen inmensas lagunas científicas sobre las características biológicas, fisiológicas y bioquímicas de las células madre y su entorno. Todos esos aspectos deben aclararse antes de que la utilización terapéutica de estas células pueda ser una realidad.

Tipos de células madre

Células madre de origen embrionario (ESCs):

Durante los primeros estadios de desarrollo embrionario, las células de los embriones permanecen relativamente indiferenciadas y, como se ha mencionado anteriormente, poseen la capacidad de diferenciarse en todos los tipos celulares que conforman un organismo. Después de unos días de desarrollo, el embrión alcanza el estadio de blastocisto donde se evidencian los primeros signos claros de diferenciación celular. El blastocisto está constituido por dos tipos celulares: las células de la masa celular interna, las cuales son pluripotentes ya que tienen el potencial para diferenciarse en diferentes tipos celulares de las tres capas germinales, y las células que conforman el trofoblasto, a partir de las cuales se desarrollarán las membranas ex-

traembrionarias. A las células de la masa celular interna se les conoce como ESCs. Cuando estas células se cultivan *in vitro*, pueden dividirse y crecer indefinidamente conservando su pluripotencia, constituyendo lo que se denominan líneas de ESCs.

Una fuente alternativa para obtener células pluripotentes de origen embrionario en etapas más tardías se encuentra en las crestas genitales, son las denominadas células madres epliblasticas (EpiSCs). Mientras que las ESCs se obtienen a partir de la masa celular interna del blastocisto preimplantacional, las EpiSCs derivan del embrión después de la implantación (Koh y Piedrahita, 2014).

El establecimiento *in vitro* de las primeras líneas de ESCs de ratón se publicó a principios de los años 80 (Evans and Kaufman 1981; Martin 1981). Años más tarde se obtuvieron líneas de ESCs en primates no humanos (Thomson et al. 1995) y en humanos (Thomson et al. 1998; Reubinoff et al. 2000). Las líneas celulares derivadas de esas especies comparten algunas características fundamentales propias de las ESCs, tales como la capacidad ilimitada de auto-renovación, la capacidad para diferenciarse en cualquier tipo celular del organismo adulto, la expresión de factores indicadores de pluripotencia, tales como OCT4, SOX2 y NANOG, una actividad positiva enzimática para la fosfatasa alcalina y telomerasa y la capacidad de formar teratomas cuando se inyectan en ratones inmunodeficientes. Sin embargo, también existen diferencias importantes, tanto morfológicas como de desarrollo, entre las ESCs derivadas del ratón y aquellas obtenidas de primates, especialmente aquellas de origen humano, aunque ambas se denominan ESCs. Las ESCs de ratón son LIF (factor inhibidor de la leucemia)-dependientes, tienen una apariencia multicapa, pueden ser sub-cultivadas por métodos de tripsinización y forman quimeras en la línea germinal cuando se inyectan en el interior de un blastocisto. En contraste, las ESCs humanas son FGF2 (factor de crecimiento de fibroblastos)-dependientes, crecen en mono-

capas, son sensibles a la tripsina y tienen una reducida capacidad de desarrollo comparada con las de ratón y, hasta el momento, no se han conseguido generar quimeras. Curiosamente, las características de las ESCs humanas y de primates no humanos son similares a aquellas indicadas para las EpiSCs derivadas del embrión post-implantacional del ratón. Esto proporcionado una explicación biológica para las sorprendentes diferencias entre las ESCs de roedores y primates. Ahora se acepta que esas células derivan de dos estados diferentes del desarrollo embrionario: uno ha sido definido como “naïve” epliblasto y puede ser encontrado en el blastocisto de ratón pre-implantación; el otro es definido como “primed” epliblasto y es encontrado en el blastocisto pre-implantación de los primates y en los embriones post-implantación de los roedores (Nichols and Smith 2009, 2011). Por tanto, las ESCs pueden ser clasificadas en “verdaderas” ESCs y EpiSCs, y en “naïve” y “primed” ESCs, respectivamente (Bao et al., 2009; Xu et al., 2010; Hanna et al., 2010).

En la especie humana hay dos fuentes potenciales para la obtención de ESCs; a partir de blastocistos sobrantes de los programas clínicos de fecundación *in vitro* o a partir de blastocistos derivados de los programas de clonación terapéutica mediante la transferencia nuclear de ovocitos maduros (Sanganalmath y Bolli, 2013; Kramer et al., 2013). En el primer caso, utilizando embriones sobrantes, se han establecido varias líneas de ESCs (Hong y Jeung, 2013). Sin embargo, las diferencias en la histocompatibilidad tisular entre las células derivadas de esos embriones y los potenciales pacientes, los cambios en las propiedades de esas células durante el cultivo, la posibilidad de producción de teratomas tras su administración al paciente y, fundamentalmente, los problemas de tipo moral y ético han motivado una amplia controversia sobre la utilización de esos embriones humanos con fines terapéuticos.

Para evitar alguno de esos inconvenientes, un método alternativo ha consistido en de-

sarrollar ESCs en el laboratorio utilizando la clonación terapéutica. Este proceso requiere un ovocito donante y consiste en crear una célula *in vitro*, la cual es equivalente, en cuanto a su potencial de desarrollo, al cigoto (McHugh, 2004). Para ello, se extrae el núcleo del ovocito donante y su citoplasma se utiliza como un incubador bioquímico para reprogramar el núcleo de la célula somática inyectada en su interior, la cual se obtiene del propio paciente. Los embriones así generados son totipotentes y constituyen una fuente potencial de ESCs cuando alcanzan el estadio de blastocisto. Lo más importante es que esas células son histocompatibles con el paciente, al utilizar sus propias células durante el proceso de clonación. Por tanto, esta es una estrategia para generar células madre “por encargo” con fines terapéuticos. Sin embargo, la clonación terapéutica no es ajena a profundos debates éticos. Además, la necesidad de utilizar ovocitos humanos y, como en el caso anterior, la creación de teratomas tras la administración de las ESCs resultantes (Cunningham et al., 2012) son las principales limitaciones para su utilización a gran escala. Por otro lado, si un cigoto obtenido por transferencia nuclear se transfiere en el oviducto de una receptora puede dar lugar al nacimiento de un nuevo individuo, es decir se estaría obteniendo un clon del individuo de la célula donante. En este caso, se estaría hablando de la denominada clonación reproductiva, la cual, al menos en la especie humana, es extremadamente peligrosa y desde un punto de vista ético es ampliamente considerada como inaceptable (Bobbert, 2006). En este punto, es necesario recordar que la utilización de la transferencia nuclear como clonación reproductiva fue la base para crear a la famosa oveja Dolly en el año 1996 (Wilmut et al., 1997).

Células madre adultas:

Las implicaciones éticas y las controversias existentes alrededor de las ESCs han forzado a los científicos a ampliar el área de investigación de las células madres para lograr su

obtención a partir de fuentes de origen no embrionario.

Células maduras aisladas de tejido postnatal

Durante la vida postnatal, tanto durante la infancia como en el individuo adulto, se pueden obtener células madre adultas, también denominadas como células madre somáticas. En condiciones fisiológicas, estas células mantienen y reemplazan a las células que mueren o pierden su funcionalidad en el tejido donde se encuentran. En definitiva son células indiferenciadas, localizadas en nichos, presentes en tejidos diferenciados. Se han identificado células madre adultas en numerosos tipos de tejidos del organismo y su denominación depende del tejido donde se aíslan. Así, se habla de células madre hematopoyéticas, neurales, endoteliales, musculares, mesenquimatosas, gastrointestinales, epidérmicas, adiposas, de la pulpa dental, etc. (Barrilleaux et al., 2006; Trounson et al., 2011; Tibbetts et al., 2012; Sanganalmath et al., 2013; Doppler et al., 2013). La mayoría de células madre adultas son unipotentes o multipotentes ya que su potencial de diferenciación está limitado a escasas líneas celulares pertenecientes a tejidos específicos.

El mejor ejemplo de una célula madre adulta es la célula madre hematopoyética o célula madre de la sangre. Desde un punto de vista histórico, las células madre hematopoyéticas fueron las primeras células madre utilizadas en clínica y han sido empleadas con éxito en los trasplantes de médula ósea durante más de 40 años (Ratajczak, 2008). Cuando se habla de un trasplante de médula ósea o un trasplante sanguíneo, las células que se trasplantan son células madre hematopoyéticas. Tradicionalmente se pensaba que esas células madre podían diferenciarse en todos los tipos de células sanguíneas, pero no en otros tipos celulares. Sin embargo, esas células también se

emplean en ensayos clínicos para regenerar órganos dañados no hematopoyéticos. En este sentido, existen algunos modelos de trasplante de médula ósea en ratas con hígados dañados en los cuales el hígado se regeneró con células que derivaron de la médula ósea trasplantada. Además, las células madre de la médula ósea se han utilizado para el tratamiento de distintas patologías, tales como lesiones de la médula espinal (William et al., 2011), cirrosis hepática (Terai et al., 2006), isquemia crónica de las extremidades (Subramaniyan et al., 2011) e infarto de miocardio (Madhusankar et al., 2007). Todo ello originó, hace pocos años, el concepto de que las células madre hematopoyéticas presentan plasticidad suficiente para transdiferenciarse en células de diferentes capas germinales. Sin embargo, el concepto de plasticidad de estas células ha sido abandonado y se han sugerido explicaciones alternativas para justificar su efecto beneficioso en la regeneración de tejidos y órganos no hematopoyéticos, tales como la fusión de estas células con las células dañadas (Eisenberg y Eisenberg 2003; Scott 2004), el efecto paracrino de las células madre hematopoyéticas debido a la liberación de factores de crecimiento, citoquinas, quimiocinas y vesículas extracelulares (Majka et al., 2001; Ratajczak et al., 2013). También hay que considerar que las poblaciones de células madre hematopoyéticas empleadas en terapia pueden estar contaminadas con poblaciones de células madres en un estadio temprano de desarrollo, incluyendo células madre pluripotentes o multipotentes, con un amplio potencial de diferenciación (Suszynska et al., 2014).

Un caso particular de células madre adultas lo constituyen las células madre mesenquimatosas, las cuales se consideran multipotentes ya que pueden diferenciarse en varios tipos celulares, incluyendo células óseas, musculares, adiposas, condrocitos y otros tipos similares.

En el organismo adulto también pueden encontrarse células madre pluripotentes. Estas células se han encontrado en el cordón umbilical y en el líquido amniótico, aunque en un número muy limitado.

Células madre inducidas (*induced pluripotent stem cells*; iPSC)

Uno de los logros más importantes en la investigación biomédica contemporánea se obtuvo en el año 2006 cuando Shinya Yamamaka logró producir células madre pluripotentes a partir de células adultas, mediante la utilización de cuatro genes. Este descubrimiento fue galardonado con el premio Nobel en el año 2012 y abrió nuevos horizontes para la medicina regenerativa. Las iPSCs se obtienen por modificación genética de células somáticas maduras postnatales usando genes que codifican factores de transcripción fundamentales para el desarrollo de ESCs (Oct-4, Nanog, Klf4, c-myc). Esos genes se introducen en el interior de las células somáticas usando vectores retrovirales (Kramer et al., 2013). Como resultado de esta estrategia, se obtienen células transformadas (iPSC) que pueden diferenciarse en células de las tres líneas germinales, de ahí su nombre de células madre pluripotentes inducidas. Las iPSCs son consideradas como una fuente éticamente aceptable de células madre pluripotentes, es decir como una fuente alternativa a las ESCs, ya que evitan la utilización de ovocitos y embriones humanos y, además, deberían ser histocompatibles con el receptor. Por ello, se han realizado numerosas investigaciones sobre este tipo de células madre, habiéndose conseguido importantes avances desde que se publicó la creación de las primeras iPSCs (Takahashi and Yamanaka, 2006). Sin embargo, a pesar de los progresos alcanzados, todavía quedan por resolver numerosos aspectos antes de que la aplicación clínica de estas células sea una realidad. Entre los principales factores que limitan dicha aplicación

destacan que la eficiencia de esta tecnología es muy baja (Kramer et al., 2013), que el proceso de generar iPSCs es difícil de controlar, que la mayoría de las células diferenciadas *in vitro* a partir de iPSCs son funcionalmente inmaduras, que existe un potencial evidente para que un número de células pluripotentes indiferenciadas permanezca en la población, lo cual es un riesgo importante ya que dichas células tienden a generar tumores (Cunningham et al., 2012). Asimismo, se han descrito alteraciones en la estructura y organización del ADN de estas células, lo cual puede conducir a la presencia de mutaciones y creación de células neoplásicas (Ronen y Benvenisty, 2012).

Además, algunas otras cuestiones permanecen sin aclarar: ¿Cuál es el mecanismo para la inducción de iPSCs? ¿Cuáles son los factores óptimos de reprogramación? ¿Cómo se puede reducir el riesgo de mutagénesis en el genoma de las iPSCs? ¿Cómo se puede evaluar la seguridad de las iPSCs en aplicaciones clínicas? La clarificación de estas cuestiones mejorará sin duda la aplicabilidad de la tecnología iPSC. A pesar de los problemas mencionados, las ventajas de la utilización de iPSCs son claras. El uso de estas células evitan problemas éticos e inmunológicos. Por ello, el campo de las iPSCs es uno de los más activos de la investigación biomédica. De forma paralela al perfeccionamiento y refinamiento de la tecnología iPSC, la terapia clínica basada en esta tecnología será posible, sin duda, en un futuro no muy lejano.

Para determinar el verdadero potencial de las iPSCs para su utilización en medicina regenerativa, se está recurriendo a estrategias alternativas mediante las cuales se puedan generar células/tejidos/órganos que cubran la demanda de pacientes cuya curación no es posible en la actualidad. Una de esas estrategias propone la utilización de la técnica de complementación de blastocistos interespecies para generar

células funcionales a partir de iPSCs. Esta técnica implica la realización de un “knockout” en determinados genes críticos para el desarrollo de un órgano en particular y en utilizar iPSCs de otra especie para colonizar el “nicho vacío” y generar las células/tejidos/órganos de interés. La bondad de esta técnica se ha demostrado por primera vez usando iPSCs de rata para complementar blastocistos de ratones PDX1^{-/-}. Los ratones sin el gen PDX1 pueden llegar a nacer pero carecen de páncreas y mueren una semana después del nacimiento. Sin embargo, cuando las iPSCs de rata se inyectan dentro de los blastocistos de ratones PDX1^{-/-} se generan animales con páncreas funcionales que derivan exclusivamente de las células de la rata. Estos resultados claramente demuestran que si se establece un nicho vacío para un determinado órgano, las células derivadas de iPSCs pueden ocupar ese nicho y producir el órgano apropiado en el espacio vacío. La generación de un órgano funcional a partir de células pluripotentes exógenas también se ha conseguido en la especie porcina (Matsunaria et al., 2013), lo cual es de suma importancia para generar órganos humanos en grandes animales, como el cerdo. Para esta finalidad, el cerdo es un animal ideal por su parecido fisiológico, anatómico y de tamaño de órganos a la especie humana. En la actualidad, el grupo dirigido por el Prof. Izipisua en California en colaboración con otros grupos de investigación, entre los que se encuentra nuestro grupo de investigación de la Universidad de Murcia, la UCAM y la Clínica Centro del Profesor Pedro Guillén, intenta desarrollar un páncreas humano en cerdos apañcreáticos utilizando dicha técnica. En una segunda fase de este fascinante proyecto se identificarán los genes candidatos para córnea y cartílago en los laboratorios del Salk Institute de California para posteriormente generar córneas y cartílagos derivados de iPSCs humanas

usando el sistema de complementación de blastocisto humano-cerdo.

No menos fascinante es la consecución de la reprogramación celular in vivo publicada por científicos españoles del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) (Abad et al., 2013). Estos autores eligieron el ratón como modelo animal y crearon ratones en los que los cuatro genes de Yamanaka pudieran ser activados a conveniencia. La activación de esos genes resultó en la aparición de teratomas en múltiples órganos, lo que indica que puede ocurrir una reprogramación in vivo. El análisis de estómago, intestino, páncreas y riñón reveló grupos de células dediferenciadas que expresaron el marcador de pluripotencia NANOG, indicativo de reprogramación in situ. Mediante trasplante de médula ósea, esos autores igualmente demostraron que las células hematopoyéticas pueden también ser reprogramadas in vivo. Asimismo observaron la presencia de iPSCs circulantes en sangre y que esas iPSCs generadas in vivo eran más parecidas a las ESCs que las iPSCs producidas in vitro. Más aún, las iPSCs producidas in vivo contribuyeron eficientemente a formar el trofoectodermo, es decir que presentan características de totipotencia, lo que sugiere que dichas células presentan mayor plasticidad que las ESCs. Todos estos descubrimientos podrían ser sumamente importantes para la aplicación futura de esta tecnología en medicina regenerativa.

Aplicaciones clínicas de las células madre

Terapias con células madres aprobadas

En la actualidad, las únicas terapias aprobadas que utilizan células madre son los trasplantes de células madre hematopoyéticas y los injertos de piel para quemaduras.

Los trasplantes de células madre hematopoyéticas, primariamente usados para tratar

la leucemia y los linfomas, son en realidad una extensión de los trasplantes de médula ósea que se comenzaron a utilizar hace más de 60 años y ya de forma rutinaria desde la década de los 70. La médula ósea produce diariamente billones de nuevas células sanguíneas para reponer el sistema circulatorio. Estas nuevas células se forman a partir de células madre hematopoyéticas que pueden convertirse en glóbulos rojos, plaquetas o en las diferentes células de la serie blanca. Hoy en día, en vez de extraer la médula ósea, las células madre hematopoyéticas se filtran directamente a partir de la sangre circulante de un donante compatible o del propio paciente. Una vez inyectadas en el paciente, las células madre hematopoyéticas colonizan el hueso, crecen y forman nuevas células sanguíneas. Cada año, miles de pacientes se benefician de este tratamiento, aunque pueden existir determinadas complicaciones durante su aplicación, incluyendo problemas de rechazo y de infección ya que la médula ósea del paciente debe ser destruida mediante quimioterapia con anterioridad al trasplante.

Las células madre de la piel se están utilizando desde los años 80 para producir in vitro láminas de nueva piel para el tratamiento de quemaduras severas. Los primeros injertos de piel producidos en el laboratorio datan de 1983 en un hospital de Boston para tratar a dos niños que sufrieron quemaduras en el 90% de sus cuerpos. La técnica comienza con la obtención de algunas de las principales células de la piel, los queratinocitos, que son cultivadas en el laboratorio mediante técnicas especiales para producir láminas de nueva piel. No fue hasta varios años después, cuando los investigadores comprendieron que la nueva piel crecía en el laboratorio porque algunos de los queratinocitos utilizados eran realmente células madre de la piel. Sin embargo, esta técnica no carece de inconvenientes: el proceso de regeneración requiere entre dos y tres semanas, las láminas de piel producidas son frágiles y la nueva piel generada carece de folículos pilosos y de glándulas sudoríparas y

sebáceas. Todo ello indica que se necesitan más investigaciones para mejorar esta tecnología. En la actualidad, esta terapia se utiliza principalmente en pacientes con quemaduras de tercer grado en amplias zonas del cuerpo y sólo se realiza en determinados centros hospitalarios.

Terapias en desarrollo con células madres

Mientras el uso clínico de células madre sólo ha sido aprobado para los dos tratamientos indicados anteriormente, algunas terapias con células madre se emplean actualmente en sus primeros ensayos clínicos. Dichas terapias se encuentran en desarrollo y será necesario esperar un tiempo antes de conocer su efectividad y de determinar si pueden llegar a ser de utilidad para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades.

Utilización de ESCs e iPSCs

Como ya ha sido mencionado, las ESCs humanas tienen un potencial ilimitado para producir células especializadas del organismo, lo cual sugiere grandes posibilidades para la investigación de diferentes enfermedades y para su utilización en nuevas terapias. Recientemente, se ha aprobado la utilización en ensayos clínicos de ESCs humanas para el tratamiento de pacientes con degeneración macular o con distrofia macular de Stargardt. Lógicamente, la investigación clínica con ESCs humanas debe superar los obstáculos éticos anteriormente señalados y asegurar que dichas células se encuentran totalmente diferenciadas en el tipo celular escogido antes de su trasplante al paciente. Si los primeros ensayos clínicos son exitosos en términos de seguridad y eficacia, las investigaciones con ESCs humanas pueden pronto ofrecer sus primeras aplicaciones clínicas.

Una alternativa a las ESCs humanas es la utilización de iPSCs, las cuales, como ya se ha indicado, son creadas en el laboratorio por reprogramación genética de células

adultas del organismo. La generación de iPSCs presenta enormes posibilidades en la investigación de diferentes enfermedades y para el desarrollo de nuevos fármacos. Por ejemplo, se han generado células cerebrales a partir de iPSCs producidas de células de piel de pacientes con la enfermedad de Parkinson. Esas células cerebrales generadas en el laboratorio muestran signos de la propia enfermedad del paciente, lo cual puede ser fundamental para conocer como evoluciona la enfermedad y para la búsqueda y evaluación de nuevos fármacos. Este ejemplo es suficiente para justificar las numerosas investigaciones que se están realizando a nivel mundial usando este tipo de células. Además, ya que las iPSCs se pueden obtener en cantidades ilimitadas a partir de células somáticas del propio paciente, la terapia con estas células puede representar la única alternativa posible para el tratamiento de algunas enfermedades inmunes, ya que el riesgo de rechazo inmunológico sería mínimo. Sin embargo, hasta el momento, el uso de las iPSCs en terapia celular es exclusivamente teórico. La tecnología es muy reciente y el proceso de reprogramación celular no se conoce suficientemente. Es necesario encontrar la forma de producir las iPSCs de forma segura, ya que su uso puede resultar en la generación de tumores, y se debe garantizar la diferenciación completa de estas células en el tipo celular requerido para cumplir con las exigencias sanitarias de seguridad antes de su utilización clínica.

Hasta ahora, las principales aplicaciones de las iPSCs se circunscriben a tres principales áreas: estudio de enfermedades humanas, medicina regenerativa y descubrimiento de nuevos medicamentos.

La investigación terapéutica de un elevado número de enfermedades genéticas humanas se encuentra limitada por problemas derivados de la ausencia de material experimental. La utilización de las iPSCs puede superar este obstáculo mediante la

creación de modelos específicos de una enfermedad determinada. Las iPSCs pueden formar líneas celulares que reflejen los defectos causados por una determinada enfermedad. Estos modelos de enfermedad basados en las iPSCs pueden aportar nuevos conocimientos sobre la patogénesis de la enfermedad así como contribuir al desarrollo de nuevos tratamientos. Las iPSCs presentan el potencial suficiente para investigar desordenes en la práctica totalidad de los sistemas del organismo, ya que a partir de ellas se puede generar una amplia variedad de tipos celulares. Algunas enfermedades humanas que se han investigado mediante el uso de las iPSCs incluyen entre otras la esclerosis lateral amiotrófica (Dimos et al., 2008), la atrofia muscular espinal (Ebert et al., 2009), la enfermedad de Parkinson (Soldner et al., 2009) y la β -talasemia (Ye et al., 2009).

En el caso del desarrollo de nuevos medicamentos, los efectos de los nuevos fármacos se evalúan generalmente en animales de experimentación (ratones, perros, cerdos), lo cual, a parte de las diferencias entre animales y humanos y la carencia de protocolos estandarizados, supone un elevado coste. Ahora, mediante la utilización de las iPSCs específicas de un paciente se puede valorar eficientemente la eficacia de un nuevo tratamiento o de un nuevo fármaco. Algunos fármacos ya se han evaluado utilizando células iPS derivadas de pacientes con atrofia muscular espinal o con el síndrome LEOPARD (Ebert et al., 2009; Carvajal-Vergara et al., 2010). Esta tecnología se está aplicando a muchas otras enfermedades y en el futuro, sin duda, beneficiará a numerosos pacientes.

Como es sabido, el rechazo inmunológico es el principal problema en el trasplante de órganos y en la terapia celular. Las células iPS específicas de un paciente tienen los marcadores inmunes del propio paciente y por tanto esas células anulan el problema de rechazo inmunológico. Además,

las diferentes mutaciones que causan una enfermedad determinada pueden también ser reparadas mediante la modificación genética dirigida en las iPSCs específicas del paciente. Una vez trasplantadas, las iPSCs pueden aliviar los síntomas de la enfermedad y lograr incluso la curación del paciente. Un claro ejemplo de esta aplicación queda de manifiesto en los estudios de Hanna et al (2007) utilizando el ratón como modelo animal. Estos autores demostraron que las iPSCs pueden curar la anemia falciforme, una alteración genética que provoca la producción de glóbulos rojos no funcionales. Esos autores consiguieron reparar la mutación causante de la enfermedad vía modificación genética dirigida en las iPSCs de los ratones enfermos. Las iPSCs modificadas fueron entonces diferenciadas en células madre de la sangre y trasplantadas a los animales enfermos, donde proliferaron y generaron nuevos glóbulos rojos funcionales, curando la enfermedad.

Pese a las limitaciones actuales mencionadas anteriormente, seguro que en el futuro se alcanzarán nuevos progresos e innovaciones en el campo de las iPSCs que permitirán su aplicación terapéutica generalizada.

Utilización de células madre mesenquimales

Desde el trabajo del grupo dirigido por el Dr. Friednstein, quien describió por primera vez células estromales de la médula ósea con capacidad de diferenciación en osteocitos (Friednstein et al., 1976), se pensó de la existencia de células madre no hematopoyéticas en la médula ósea (Caplan 1991), las denominadas hoy en día células madre mesenquimales (MSCs). En 1999, Pittenger definió las MSCs como células madre multipotentes con capacidad para diferenciarse en tejido adiposo, osteocitos y condrocitos (Pittenger et al., 1999). Originalmente, las MSCs se obtuvieron, en pequeñas cantidades, en los aspirados de mé-

dula ósea. A pesar de su limitado número, se comprobó que esas células se multiplicaban fácilmente utilizando técnicas estándar de cultivo. Sin embargo, en los últimos 10 años se ha conseguido aislar MSCs de múltiples tejidos y órganos (Miura et al., 2003; Alhadlaq y Mao, 2004; Nardi y da Silva; le Blanc y Pittenger, 2005; Hoogdujin et al., 2007; Sondergaard et al., 2010). Además, se ha demostrado que, bajo estímulos específicos, las MSCs poseen capacidad de diferenciación en linajes celulares de origen mesodérmico (miocitos, osteocitos, endotelio, adipocitos y cardiomiocitos), endodérmico (células epiteliales del hígado, páncreas y pulmones) y ectodérmico (neuronas) (Sugaya 2003; Chapel et al., 2003), probablemente como resultado de las diferentes fuentes de obtención de dichas células (Izpisua 2014). Las MSCs, además de sus propiedades regenerativas, producen factores bioactivos tales como pequeñas proteínas, quimiocinas, citoquinas y otros reguladores celulares que les confieren propiedades antiinflamatorias, antifibróticas y antimicrobianas, lo cual puede modular la respuesta inmune humoral y celular (Farini et al., 2014). Considerando su potencial regenerativo y efectos inmunoregulatorios, la terapia con MSCs es una prometedora tecnología para el tratamiento de enfermedades degenerativas, inflamatorias y autoinmunes. Obviamente, todavía se necesitan muchas investigaciones para aumentar nuestro conocimiento sobre los mecanismos que regulan el desarrollo, la homeostasis y la reparación tisular y así implementar la eficacia terapéutica de estas células. A día de hoy no hay tratamientos aprobados usando MSCs, aunque existen numerosos ensayos clínicos en desarrollo para valorar las utilidades de las MSCs en múltiples enfermedades. El primer ensayo clínico se realizó en 1995 con 15 pacientes que fueron tratados con MSCs autólogas (Lazarus et al., 1995). Desde 2011, se han publicado 206 ensayos clínicos con MSCs mostrando

un amplio rango de aplicaciones terapéuticas. La mayoría de esos ensayos están en fase I, fase II o una combinación de Fase I/II. Sólo un escaso número se encuentran en Fase III o en Fase II/III. La mayoría de esos estudios demuestran la ausencia de efectos adversos a medio plazo y que las MSCs parecen ser bien toleradas (Wang et al., 2012).

Algunos ensayos clínicos están investigando la seguridad y efectividad de los tratamientos con MSCs para reparar el hueso y el cartílago. Se han obtenido resultados prometedores tras la inyección de MSCs autólogas en pacientes con osteogénesis imperfecta (Horwitz et al., 2002) y con la enfermedad de injerto frente a huésped (GVHD) (Ringdién y Uzunel, 2006; le Blanc et al., 2004, 2008). Además, muchos ensayos clínicos han demostrado la eficacia del tratamiento con MSCs en la isquemia aguda de miocardio, esclerosis lateral amiotrófica y en distrofias musculares. También existen resultados prometedores del empleo de estas células para el tratamiento y curación de heridas, en patologías hematológicas, enfermedades pulmonares, fibrosis quística, alergias y asma, enfermedades músculo-esqueléticas, enfermedades cardiovasculares, hepáticas, enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el lupus eritomatoso o la diabetes tipo I, en enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, el Parkinson o el Alzheimer (Sutton y Bonfield, 2014; Farini et al., 2014). Sin embargo, todavía no se ha aclarado suficientemente cuál es la efectividad global de la mayoría de dichos tratamientos.

Principales enfermedades susceptibles de tratamiento con células madre

En la actualidad, las únicas células amplia-

mente utilizadas en investigación clínica son las células madre adultas. No mencionaremos las aplicaciones clínicas de las células madre hematopoyéticas en los trasplantes hematopoyéticos por ser una técnica bien definida desde hace más de 45 años. A continuación nos centraremos en la utilización de las células madre para la regeneración de tejidos y órganos no hematopoyéticos que, como ya se ha mencionado, se encuentran todavía bajo desarrollo en forma de ensayos clínicos.

Terapia con células madre en patologías neurológicas

El sistema nervioso central maduro presenta una capacidad de auto-reparación muy limitada. Por tanto, las células madre pueden proveer una fuente inagotable de neuronas para terapias encaminadas al reemplazamiento celular o a la neuroprotección en alteraciones que afectan al cerebro y a la médula espinal. La posibilidad de utilizar células madre como una fuente de neuronas que pueden ser implantadas para reemplazar células y circuitos perdidos en distintas alteraciones neurológicas, como en la enfermedad de Parkinson o en la enfermedad de Alzheimer es un campo de investigación clínica sumamente excitante (Sheyn et al., 2010).

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo muy común que afecta a más del 2% de la población de más de 65 años. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de los llamados cuerpos de Lewy intraneuronales y una progresiva neurodegeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra lo que resulta en la pérdida de dopamina estriatal. Todo ello se manifiesta clínicamente en disfunción motora y rigidez, algunas veces combinada con temblor en reposo y cambios posturales (Fahn 2003). Diferentes ensayos clínicos han demostrado que el trasplante de neuronas dopaminérgicas humanas de origen fetal en enfermos de Parkinson puede producir una importante mejoría, perdurable en el tiempo, en algunos pacientes (Lindvall et al., 2004). Para evitar

los inconvenientes de la utilización de tejido fetal como fuente de neuronas se han utilizado células madre derivadas de la médula ósea y de otros tejidos para generar neuronas dopaminérgicas (Sing y Williams, 2008). Tales células pueden ser diferenciadas *in vitro* en dichas neuronas. El éxito del procedimiento requiere el trasplante de un elevado número de células vivas que secreten una cantidad consistente de dopamina que sea capaz de interconectar con las células del paciente para reemplazar el circuito neuronal dañado. Por otro lado, también es posible diseñar estrategias que dificulten la progresión de la enfermedad. Una posible estrategia para prevenir la muerte de las neuronas existentes podría radicar en la utilización de células madre humanas modificadas genéticamente para que expresen determinadas moléculas neuroprotectoras (Behrstock et al., 2006).

La enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente de demencia y se caracteriza por la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo. En la actualidad, hay dos ensayos clínicos en marcha para evaluar el efecto paracrino de la infusión intracerebral e intravenosa de MSCs derivadas del cordón umbilical.

El infarto cerebral es la tercera causa de muerte y discapacidad en los países desarrollados. Varios ensayos clínicos se encuentran actualmente registrados para disminuir los efectos secundarios del infarto usando MSCs derivadas de la médula ósea y del tejido adiposo que se inyectan al paciente vía intracerebral, intraarterial o intravenosa.

En paralelo, también se ensayan terapias con células madre en pacientes con lesiones de la médula espinal. Para esta aplicación se han utilizado células madres autólogas obtenidas de la médula ósea e incluso células madre de la mucosa olfatoria.

Otra enfermedad neurológica candidata a la terapia con células madre es la esclerosis lateral amiotrófica que se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras superiores e inferiores, sin tratamiento clínico en la actualidad (Faravelli et al., 2014). La en-

fermedad produce una debilidad muscular progresiva, acompañada de pérdida de coordinación, calambres musculares y que suele avanzar hacia una parálisis completa. En la mayoría de los ensayos clínicos actuales se emplean MSCs derivadas de la médula ósea. En la actualidad, todavía es pronto para obtener conclusiones de los efectos a largo plazo de estas terapias.

Terapias con células madre en patologías cardíacas

La patología cardiovascular es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Aproximadamente, cada año mueren alrededor de 17 millones de personas debido a alteraciones cardíacas, lo que representa casi el 30% de todas las muertes en ese mismo periodo (Sheyn et al., 2010). Se han utilizado células madre de forma experimental para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la angina refractaria. En la última década se han desarrollado numerosos estudios clínicos, en particular en pacientes con infarto agudo de miocardio. Ya que el infarto conduce a una pérdida sustancial e irreversible de cardiomiocitos, es necesario el ensayo de nuevas terapias que restablezcan la estructura y funcionalidad del miocardio (Sanganalmath et al., 2013; Coulombe et al., 2014), siendo este el objetivo final de las terapias con células madre. En principio dichas terapias deberían mejorar la función cardíaca estimulando la cardiomiogénesis, la neovascularización y previniendo la remodelación post-infarto.

Recientes investigaciones demuestran que tanto las células madre embrionarias como las de origen adulto son capaces de reemplazar las células cardíacas dañadas y establecer nuevos vasos sanguíneos. La capacidad de las células madre para diferenciarse en cardiomiocitos, células endoteliales vasculares y células musculares lisas, los tres tipos más importantes de células para el normal funcionamiento del corazón, en corazones dañados se encuentra ahora bajo investigación como una estrategia

para restaurar la función cardíaca post-infarto. Entre los tipos de células madre que se están utilizando para tal finalidad se encuentran las ESCs, las células madre cardíacas, las MSCs y las del cordón umbilical. El principal aspecto para progresar en este campo es estandarizar el tipo de célula a utilizar ya que permitiría comparar los resultados de los distintos ensayos e identificar las células con mayor potencial de reparación.

Terapias con células madre en alteraciones ortopédicas

El campo de la medicina regenerativa está intentando utilizar células madre adultas para el tratamiento de injurias óseas y en el caso de lesiones articulares que requieran la regeneración del cartílago.

A pesar de la capacidad regenerativa fisiológica del hueso, cuando existen alteraciones óseas graves, como sucede tras la resección de un tumor óseo o tras una fractura severa, se suele requerir la utilización de injertos óseos. Después de un traumatismo óseo, varios mecanismos moleculares se encargan de reparar la zona dañada a partir de las células madre existentes. Los factores de inflamación atraen a dichas células, las cuales se expanden y diferencian para construir una estructura ósea altamente similar a aquella existente antes de la injuria. Las células responsables de tal reparación son las MSCs de la médula ósea y los progenitores endoteliales (Deschaseaux et al., 2010). Mientras existen evidencias científicas de que las MSCs expandidas in vivo pueden reparar efectivamente graves defectos óseos, esto todavía no se ha demostrado para el caso de MSCs expandidas in vitro, ni en modelos animales ni en humanos. Por tanto, todavía es necesario realizar numerosas investigaciones para averiguar la efectividad de la terapia con dichas células para la regeneración ósea.

Por otra parte, las MSCs pueden ser una potente fuente celular para la regeneración del cartílago articular. El cartílago articular cubre la superficie de las articulaciones, sirve para disminuir la fricción de las mismas

y como amortiguador ante fuerzas mecánicas. Histológicamente, el cartílago articular es hialino con ausencia de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Los defectos en el cartílago se producen como consecuencia de un trauma agudo, microtraumas repetitivos, en casos de osteoartritis, osteonecrosis, osteocondritis y otras patologías (Madry et al., 2010). Si el defecto del cartílago afecta exclusivamente al cartílago articular se denomina condral y si el defecto afecta al hueso se denomina osteocondral. Es bien conocido que el cartílago articular tiene una escasa o nula capacidad de auto-regeneración, debido principalmente a su naturaleza avascular. Con la ausencia de vasos sanguíneos, se imposibilita la efectividad de los procesos bioquímicos que tienen lugar para reparar el daño sobre el cartílago. Además, la reparación también es prevenida por la densa matriz extracelular del cartílago que disminuye la capacidad migratoria de los condrocitos (Hiraki et al., 2001; Duynstee et al., 2002; Xian y Foster 2006). En general, mientras no se producen procesos de reparación en defectos condrales, en el caso de defectos osteocondrales existe un proceso de reparación que se inicia por las MSCs indiferenciadas de la médula ósea del hueso subcondral (Frenkel y Di Cesare 1999; Dhinsa y Adesida 2012), aunque la reparación de dichos defectos depende de la edad del paciente, y del tamaño y localización del defecto (Vijayan et al., 2010). Uno de los tratamientos regenerativos empleados para los defectos del cartílago articular consiste en la utilización de técnicas de estimulación de la médula ósea. La principal desventaja de tales técnicas es la formación de un tejido más similar a fibrocartílago que a cartílago hialino y que dicho tejido presenta características mecánicas y bioquímicas inferiores a las del cartílago hialino, se puede romper con el tiempo y conducir a osteoartritis secundarias en el cartílago dañado (Hunziker 2002). Otra opción terapéutica para la reparación del cartílago articular es el autoinjerto osteocondral, que consiste en colocar cartílago articular de

una zona sana en el área dañada. Esta opción presenta algunos inconvenientes, como la limitación de la fuente de cartílago sano y el espesor del tejido obtenido (Rose et al., 2005; Bartha et al., 2006). Por otro lado, hay dos tipos de terapia celular para las alteraciones del cartílago: el implante autólogo de condrocitos (IAC) y los tratamientos con células madre (Viste et al., 2012). La técnica del IAC implica dos intervenciones quirúrgicas, una para la obtención de las células y otra para su implantación. Mientras algunos científicos han indicado que esta técnica es aplicable sólo en el caso de pequeños defectos del cartílago, otros han comprobado que algunos defectos del cartílago persisten tras la aplicación de la técnica IAC. Además, ya que la obtención de un número elevado de condrocitos mediante biopsia es difícil, se hace necesario realizar la expansión *in vitro* de las células, lo cual produce cierto grado de dediferenciación celular con pérdida de las características morfológicas y de especialización (Dehne et al., 2010).

Todas esas limitaciones han determinado la búsqueda de terapias alternativas, entre las cuales la utilización de ESCs, iPSCs y principalmente MSCs han obtenido considerable atención. Durante los últimos años, se han realizado diversas investigaciones para evaluar el potencial de las MSCs para regenerar el cartílago articular con resultados prometedores (Kuroda et al., 2007; Wakitani et al., 2002, 2004, 2007). Además, en la actualidad hay aprobados muchos ensayos clínicos para evaluar la aplicabilidad y eficacia de esta técnica y, probablemente, en un próximo futuro podremos asistir la aplicación rutinaria de las células madre para la regeneración del cartílago articular.

Otras patologías

Además de las descritas anteriormente, el campo de la medicina regenerativa está intentando aplicar terapias con células madre para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas, reproductivas, hepáticas, la enfermedad arterial periférica, diabetes Tipo I, determina-

dos tipos de cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la regeneración de tejido dental, alergia, asma e incluso la alopecia (Nadig 2009; Ramakrishna et al., 2011; Sutton y Bonfield, 2014). La lista de posibles aplicaciones se amplía día a día y puede llegar a ser interminable.

Conclusiones

En conclusión, podríamos aseverar que la obtención de células madre y su posible aplicación en medicina regenerativa es uno de los aspectos más excitantes y de mayor controversia en la biología y medicina contemporáneas. Aunque se ha propuesto la utilización de diferentes tipos de células madre pluripotentes, nadie hasta este momento ha demostrado su seguridad y eficiencia en la clínica. Como una alternativa a corto plazo se están desarrollando ensayos clínicos con células madre multipotentes con resultados prometedores. Sin embargo, como reconocen los expertos en esta materia, aún se está muy lejos de la meta final, aunque la era de la medicina regenerativa está próxima y en los próximos años asistiremos a excitantes descubrimientos que conducirán, sin duda, a una extensa utilización de las células madre en la clínica. Nuestros científicos más relevantes en este campo aseguran que se superarán los obstáculos presentes y otros futuros que puedan interponerse en el camino hacia el objetivo final. Simulando las palabras del Dr. Juan Carlos Izpisua, profesor de investigación en el Laboratorio de Expresión Génica del Instituto Salk de Estudios Biológicos en La Jolla, California, todo avanza tan rápido que puede ser mañana, pero también dentro de diez años. Para el Dr. Serrano, líder del Grupo de Supresión Tumoral del Centro de Investigaciones Oncológicas, aún estamos lejos, pero no es un mensaje pesimista; dentro de un tiempo algo de todo esto se ofrecerá de forma rutinaria en nuestros hospitales; llegará, eso seguro.

Bibliografía

- Abad, M.; Mosteiro, L.; Pantoja, C. et al. *Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features*. Nature, 2013; 502. doi: 10.1038/nature12586.
- Alhadlaq, A.; Mao, J.J. *Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics*. Stem Cells Dev. 2004; 13:436-48.
- Bao, S.; Tang, F.; Li, X.; Hayashi, K. et al. *Epigenetic reversion of post-implantation epiblast to pluripotent embryonic stem cells*. Nature 2009; 461:1292-5.
- Barrilleaux, B.; Phinney, D.G.; Prockop, D.J. et al. *Review: ex vivo engineering of living tissues with adult stem cells*". Tissue Eng 2006; 12:3007-19.
- Bartha, L.; Vajda, A.; Duska, Z. et al. *Autologous osteochondral mosaicplasty grafting*. J. Orthop Sports Phys Ther 2006; 36:739-50.
- Behrstock, S.; Ebert, A.; McHugh, J. et al. *Human neural progenitors deliver glial cell line-derived neurotrophic factor to parkinsonian rodents and aged primates*. Gene Ther. 2006; 13:379-88.
- Bobbert, M. *Ethical questions concerning research on human embryos, embryonic stem cells and chimeras*. Biotechnol J. 2006; 1: 1352-69.
- Boland, M.J.; Hazen, J.L.; Nazor, K.L. et al. *Adult mice generated from induced pluripotent stem cells*. Nature 2009; 461:91-4.
- Caplan, A.I. *Mesenchymal stem cells*. J Orthop Res 1991, 9:641-50.
- Carvajal-Vergara, X.; Sevilla, A.; DiSouza, S.L. et al. *Patient-specific induced pluripotent stem-cell-derived models of LEOPARD syndrome*. Nature 2010; 465:808-12.
- Chapel, A.; Bertho, J.M.; Bensidhoum, M. et al. *Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multiorgan failure syndrome*. J Gene Med 2003; 5: 1028-38.
- Coulombe, K.L.; Bajpai, V.K.; Andreadis, S.T. et al. *Heart Regeneration with Engineered Myocardial Tissue*. Annu Rev Biomed Eng. 2014; 16:1-28.

- Cunningham, J.J.; Ulbright, T.M.; Pera, M.F. et al. *Lessons from human teratomas to guide development of safe stem cell therapies*. Nat Biotechnol. 2012; 30: 849-57.
- Dehne, T.; Schenk, R.; Perka, C. et al. *Gene expression profiling of primary human articular chondrocytes in high-density micromasses reveals patterns of recovery, maintenance, re- and dedifferentiation*. Gene 2010; 462: 8-17.
- Deschaseaux, F.; Pontikoglou, C.; Luc, S. *Bone regeneration: the stem/progenitor cells point of view*. J Cell Mol Med. 2010; 14:103-15.
- Dhinsa, B.S.; Adesida, A.B. *Current clinical therapies for cartilage repair, their limitation and the role of stem cells*. Curr Stem Cell Res Ther 2012; 7:143-8.
- Dimos, J.T.; Rodolfa, K.T.; Niakan, K.K. et al. *Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons*. Science 2008; 321:1218-21.
- Doppler, S.A.; Deutsch, M.A.; Lange, R. et al. *Cardiac regeneration: current therapies-future concepts*. J Thorac Dis. 2013; 5:683-97.
- Duynstee, M.L.; Verwoerd-Verhoef, H.L.; Verwoerd, C.D. et al. *The dual role of perichondrium in cartilage wound healing*. Plast Reconstr Surg 2002; 110: 1073-79.
- Ebert, A.D.; Yu, J.Y.; Rose, F.F. et al. *Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient*. Nature 2009; 457:277-80.
- Eisenberg, L.M.; Eisenberg, C.A. *Stem cell plasticity, cell fusion, and transdifferentiation*. Birth Defects Res C Embryo Today. 2003; 69:209-18.
- Evans, M.J.; Kaufman, M.H. *Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos*. Nature 1981; 292:154-6.
- Fahn, S. *Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome*. Ann NY Acad Sci. 2003; 991:1-14.
- Faravelli, I.; Riboldi, G.; Nizzardo, M. et al. *Stem cell transplantation for amyotrophic lateral sclerosis: therapeutic potential and perspectives on clinical translation*. Cell Mol Life Sci. 2014; 71:3257-68.
- Farini, A.; Sitzia, C.; Erratico, S. et al. *Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells in Chronic Diseases*. Stem Cells Int. 2014; Article ID 306573, 11 pages.
- Frenkel, S.R.; Di Cesare, P.E. *Degradation and repair of articular cartilage*. Front Biosci 1999; 4: D671-D685.
- Friedenstein, A.J.; Gorskaja, J.F.; Kulagina, N.N. *Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs*. Exp Hematol 1976; 4:267-74.
- Furth, J.; Makhn, M.C. *The transmission of leukemia of mice with a single cell*. Am J Cancer 1937; 31:276-82.
- Hanna, J.; Cheng, A.W.; Saha, K. et al. *Human embryonic stem cells with biological and epigenetic characteristics similar to those of mouse ESCs*. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107:9222-7.
- Hanna, J.; Wernig, M.; Markoulaki, S. et al. *Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin*. Science 2007; 318:1920-3.
- Hiraki, Y.; Shukunami, C.; Iyama, K. et al. *Differentiation of chondrogenic precursor cells during the regeneration of articular cartilage*. Osteoarthritis Cartilage 2001; 9 Suppl A: S102-S108.
- Hong, E.J.; Jeung, E.B. *Assessment of Developmental Toxicants using Human Embryonic Stem Cells*. Toxicol Res. 2013; 29:221-7.
- Hoogduijn, M.J.; Crop, M.J.; Peeters, A.M.A. et al. *Human heart, spleen, and perirenal fat-derived mesenchymal stem cells have immunomodulatory capacities*. Stem Cells Dev. 2007; 16:597-604.
- Horwitz, E.M.; Gordon, P.L.; Koo, W.K.K. et al. *Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: implications for cell therapy of bone*. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 8932-37.
- Hunziker EB. *Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects*. Osteoarthritis Cartilage 2002; 10:432-63.
- Izpisua, J.C. *Células madre, reprogramación celular y medicina regenerativa: ¿Realidad o ciencia ficción?* UCAM 2014. pp. 17-62.

- Jahagirdar, B.N.; Verfaillie, C.M. *Multipotent adult progenitor cell and stem cell plasticity*. *Stem Cell Rev* 2005;1:53-9.
- Kang, L.; Wang, J.; Zhang, Y. et al. *iPS cells can support full-term development of tetraploid blastocyst complemented embryos*. *Cell Stem Cell* 2009; 5:135-8.
- Koh, S.; Piedrahita, J.A. *From "ES-like" cells to induced pluripotent stem cells: A historical perspective in domestic animals*. *Theriogenology* 2014; 81:103-11.
- Kramer, A.S.; Harvey, A.R.; Plant, G.W. et al. *Systematic review of induced pluripotent stem cell technology as a potential clinical therapy for spinal cord injury*. *Cell Transplant*. 2013; 22:571-617.
- Kuroda, R.; Ishida, K.; Matsumoto, T. et al. *Treatment of a full-thickness articular cartilage defect in the femoral condyle of an athlete with autologous bone-marrow stromal cells*. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15:226-31.
- Lazarus, H.M.; Haynesworth, S.E.; Gerson, S.L. et al. *Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use*. *Bone Marrow Transpl*. 1995; 16:557-64.
- Le Blanc, K.; Pittenger, M.F. *Mesenchymal stem cells: progress toward promise*. *Cytherapy* 2005; 7:36-45.
- Le Blanc, K.; Rasmusson, I.; Sundberg, B. et al. *Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells*. *The Lancet* 2004; 363:1439-41.
- Lindvall, O.; Kokaia, Z.; Martinez-Serrano, A. *Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders—how to make it work*. *Nature Med*. 2004; 10:S42-S50.
- Madhusankar, N.; Vaidyanathan, K.; Rajesh, V. et al. *Use of Bone Marrow derived Stem Cells in Patients with Cardiovascular Disorders*. *J Stem Cells Regen Med*. 2007; 14:28-9.
- Madry, H.; van Dijk, CN.; Mueller-Gerbl, M. *The basic science of the subchondral bone*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18:419-33.
- Maehle, A.H. *Ambiguous cells: the emergence of the stem cell concept in the nineteenth and twentieth centuries*. *Notes Rec R Soc*. 2011; 65:359-78.
- Majka, M.; Janowska-Wieczorek, A.; Ratajczak, J. et al. *Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34(+) cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner*. *Blood*. 2001; 97:3075-85.
- Martin, G.R. *Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78:7634-8.
- Matsunaria, H.; Nagashima, H.; Watanabe, M. et al. *Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs*. *PNAS* 2013; 110:4557-62.
- McHugh, P.R. *Zygote and "clonote"—the ethical use of embryonic stem cells*. *N Engl J Med*. 2004; 351:209-11.
- Miura, M.; Gronthos, S.; Zhao, M. et al. *SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:5807-12.
- Nadig, RR. *Stem cell therapy - Hype or hope? A review*. *J Conserv Dent*. 2009 12:131-8.
- Nagy, A.; Rossant, J.; Nagy, R. et al. *Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90:8424-8.
- Nardi, NB.; da Silva Meirelles, L. *Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization*. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2006; 174:249-82.
- Nichols, J.; Smith, A. *Naive and primed pluripotent states*. *Cell Stem Cell* 2009; 4:487-92.
- Nichols, J.; Smith, A. *The origin and identity of embryonic stem cells*. *Development* 2011; 138:3-8.
- Pappenheim, A. *Prinzipien der neuen morphologischen Haematologie nach zytogenetischer Grundlage*. *Fol Haematol*. 1917; 21: 91-101.
- Pappenheim, A. *Zwei Fälle akuter grosslymphozytärer Leukämie*. *Fol Haematol*. 1907; 4: 301-8.

- Pittenger, M.F.; Mackay, A.M.; Beck, S.C. et al. *Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells*. *Science* 1999; 284:143-7.
- Ramakrishna, V.; Janardhan, P.B.; Sudarshanareddy, L. *Stem Cells and Regenerative Medicine – A Review*. *Annual Review and Research in Biology* 2011; 1:79-110.
- Ratajczak, J.; Kucia, M.; Mierzejewska, K. et al. *Paracrine proangiopoietic effects of human umbilical cord blood-derived purified CD133+ cells—implications for stem cell therapies in regenerative medicine*. *Stem Cells Dev.* 2013; 22: 422-30.
- Ratajczak, M.Z.; Zuba-Surma, E.; Kucia, M. et al. *Pluripotent and multipotent stem cells in adult tissues*. *Adv Med Sci.* 2012; 57:1-17.
- Ratajczak, M.Z. *Phenotypic and functional characterization of hematopoietic stem cells*. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15:293-300.
- Reubinoff, B.E.; Pera, M.F.; Fong, C.Y. et al. *Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro*. *Nat Biotechnol* 2000; 18:399-404.
- Ringdén, O.; Uzunel, M.; Rasmusson, I. et al. *Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease*. *Transplantation* 2006; 81:1390-7.
- Ronen, D.; Benvenisty, N. *Genomic stability in reprogramming*. *Curr Opin Genet Dev.* 2012; 22:444-9.
- Rose, T.; Craatz, S.; Hepp, P. et al. *The autologous osteochondral transplantation of the knee: clinical results, radiographic findings and histological aspects*. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125:628-37.
- Sanganalmath, S.K.; Bolli, R. *Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions*. *Circ Res.* 2013; 113:810-34.
- Scott, E.W. *Stem cell plasticity or fusion: two approaches to targeted cell therapy*. *Blood Cells Mol Dis.* 2004; 32:65-7.
- Sherwood, R.I.; Christensen, J.L.; Conboy, I.M. et al. *Isolation of adult mouse myogenic progenitors: functional heterogeneity of cells within and engrafting skeletal muscle*. *Cell* 2004;119:543-54.
- Sheyn, D.; Mizrahi, O.; Benjamin, S. et al. *Genetically modified cells in regenerative medicine and tissue engineering*. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62:683-98.
- Siminovitch, L.V.; McCulloch, E.A.; Till, J.E. *The distribution of colony-forming cells among spleen colonies*. *J Cell Physiol* 1963; 62:327-36.
- Singh, P.; Williams, D.J. *Cell therapies: realizing the potential of this new dimension to medical therapeutics*. *J Tissue Eng Regen Med.* 2008; 2:307-19.
- Soldner, F.; Hockemeyer, D.; Beard, C. et al. *Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors*. *Cell* 2009, 136:964-77.
- Sondergaard, C.S.; Hodonsky, C.J.; Khait, L. et al. *Human thymus mesenchymal stromal cells augment force production in self-organized cardiac tissue*. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:796-803.
- Subramaniam, R.; Amalorpavanathan, J.; Shankar, R. et al. *Application of autologous bone marrow mononuclear cells in six patients with advanced chronic critical limb ischemia as a result of diabetes: our experience*. *Cytherapy* 2011; 13:993-9.
- Sugaya, K. *Potential use of stem cells in neuro-replacement therapies for neurodegenerative diseases*. *Int Rev Cytol.* 2003; 228:1-30.
- Suszynska, M.; Zuba-Surma, E.K.; Maj, M. et al. *The proper criteria for identification and sorting of very small embryonic-like stem cells, and some nomenclature issues*. *Stem Cells Dev.* 2014; 23:702-13.
- Sutton, M.T.; Bonfield, T.L. *Stem Cells: Innovations in Clinical Applications*. *Stem Cells Int.* 2014; Article ID 516278, 9 pages.
- Takahashi, K.; Tanabe, K.; Ohnuki, M. et al. *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*. *Cell* 2007; 131:861-72.
- Takahashi, K.; Yamanaka, S. *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*. *Cell* 2006, 126:663-76.

- Terai, S.; Ishikawa, T.; Omori, K. et al. *Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy*. *Stem Cells* 2006; 24:2292-8.
- Thomson, J.A.; Itskovitz-Eldor.; Shapiro S.S. et al. *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts*. *Science* 1998; 282:1145-7.
- Thomson, J.A.; Kalishman, J.; Golos, T.G. et al. *Isolation of a primate embryonic stem cell line*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:7844-8.
- Tibbetts, M.D.; Samuel, M.A.; Chang, T.S. et al. *Stem cell therapy for retinal disease*. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23:226-34.
- Trounson, A.; Thakar, R.G.; Lomax, G. et al. *Clinical trials for stem cell therapies*. *BMC Med*. 2011; 9:52.
- Vijayan, S.; Bentley, G.; Briggs, T. et al. *Cartilage repair: A review of Stanmore experience in the treatment of osteochondral defects in the knee with various surgical techniques*. *Indian J Orthop* 2010; 44:238-45.
- Viste, A.; Piperno, M.; Desmarchelier, R. et al. *Autologous chondrocyte implantation for traumatic full-thickness cartilage defects of the knee in 14 patients: 6-year functional outcomes*. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012; 98:737-43.
- Wakitani, S.; Imoto, K.; Yamamoto, T. et al. *Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees*. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10:199-206.
- Wakitani, S.; Mitsuoka, T.; Nakamura, N. et al. *Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: two case reports*. *Cell Transplant* 2004; 13:595-600.
- Wakitani, S.; Nawata, M.; Tensho, K. et al. *Repair of articular cartilage defects in the patellofemoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees*. *J Tissue Eng Regen Med* 2007; 1:74-9.
- Wang, S.; Qu, X.; Zhao, R.C. *Clinical applications of mesenchymal stem cells*. *J Hematol Oncol* 2012; 5:19.
- William, J.B.; Prabakaran, R.; Ayyappan, S. et al. *Functional Recovery of Spinal Cord Injury Following Application of Intralesional Bone Marrow Mononuclear Cells Embedded in Polymer Scaffold – Two Year Follow-up in a Canine*. *J Stem Cell Res Ther* 2011; 1:3.
- Wilmot, I.; Schnieke, A.E.; McWhir, J. et al. *Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells*. *Nature* 1997; 385:810-3.
- Xian, C.J, Foster, B.K. *Repair of injured articular and growth plate cartilage using mesenchymal stem cells and chondrogenic gene therapy*. *Curr Stem Cell Res Ther* 2006; 1:213-2.
- Xu, Y.; Zhu, X.; Hahm, H.S. et al. *Revealing a core signaling regulatory mechanism for pluripotent stem cell survival and self-renewal by small molecules*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:8129-34.
- Ye, L.; Chang, J.C.; Lin, C. et al. *Induced pluripotent stem cells offer new approach to therapy in thalassemia and sickle cell anemia and option in prenatal diagnosis in genetic diseases*. *PNAS* 2009; 106:9826-30.
- Zhao, XY.; Li, W.; Lv Z. et al. *iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation*. *Nature* 2009; 461:86-90.

Palabras de la Consejera

 **Catalina Lorenzo Gabarrón** 

**Consejera de Sanidad y Política Social de la Comunidad Autónoma
de la Región de Murcia**

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

Excmo. Sres. Presidentes y Académicos representantes de las Reales Academias y Academias Científicas y Culturales de la Región de Murcia.

Ilustrísimas señoras e Ilustrísimos señores miembros de la Mesa de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

Autoridades.

Señoras, señores, amigas y amigos.

Buenas tardes:

En primer lugar quiero disculpar la ausencia del Excmo. Sr. Presidente de la Comunidad Autónoma Don Alberto Garre, que como Vds. saben perfectamente, hubiera querido compartir este acto en tan preciada Institución.

Con suma satisfacción acudo hoy a la invitación que me hace la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia para presidir este solemne acto de apertura del curso y que inicia las actividades anuales de las Academias de la Región de Murcia, sin duda alguna, referentes culturales y de difusión del conocimiento de la Región, como se pone de manifiesto en la Memoria de actividades de esta Real Academia, recientemente leídas.

Es este acto un acto propio de la Academia, realizado en el marco de su autonomía como Corporación del saber y al que me enorgullece asistir, por doble motivo: en mi calidad de miembro del Consejo de Gobierno de la Comunidad Autónoma, y especialmente como profesional de la Medicina.

En esa doble motivación está el hacer público el apoyo y la felicitación del Consejo de Gobierno de la CARM, del Consejo de Academias y de la Consejería y del Servicio Murciano de Salud, al Dr. D. Manuel Clavel Sainz-Nolla, elegido Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, culminando así una trayectoria ejemplar al servicio de la Academia. Conocemos las inquietudes, la perseverancia, el esfuerzo y la dedicación del Dr. Clavel, lo que le ha valido el reconocimiento de sus compañeros, al elegirlo Presidente. Le deseamos los mayores éxitos y le ofrezco a él y a su equipo, la máxima colaboración. Enhorabuena.

También debo dejar constancia de nuestra felicitación y agradecimiento por la labor desempeñada por el anterior Presidente, el Dr. D. Emilio Robles Oñate, que en circunstancias muy complicadas, dirigió la Academia con éxito, afrontando, nada más y nada menos, que la celebración del segundo centenario de la creación de la Academia, e impulsando y dinamizando, junto con su equipo de dirección, la labor de la Academia. Gracias Dr. Robles y también le deseo los mayores éxitos en sus nuevos retos.

Asistir a sus actividades es conocer su vida, su trayectoria, sus proyectos y sus realidades, porque la cercanía y la relación cordial son claves para el éxito de cualquier proyecto o actividad. Conocer las opiniones, las inquietudes, las sugerencias, y también las críticas, en el marco de un dialogo abierto y fluido, es una

buena práctica para los responsables políticos, pero, si me lo permiten, también una obligación, por lo que les reitero mi agradecimiento por la extensa y variada acción de promoción, difusión e investigación de la cultura médica y de la salud que realiza anualmente la Academia, que ha quedado reflejada en la Memoria que ha leído la Sra. Secretaria General. Felicidades y mucho ánimo para proseguir por esta senda de éxito.

Sr. Presidente, Señoras y señores, hemos asistido a dos notas necrológicas, por el fallecimiento de los Académicos D. Carlos García Ballesta y D. Francisco Carles Egea. En ellas, los Doctores y Académicos de Número D. Fulgencio Alemán Picatoste y D. Felix López Hueso, han glosado la trayectoria profesional y académica de los Académicos fallecidos, destacando, por encima de todo, su personalidad, su afabilidad y su colaboración con la Academia. Sin duda alguna, hombres sabios y honestos, de trayectoria ejemplar y espejo donde se deben de mirar, no solo los Académicos, sino todas las personas y profesionales que tienen a su cargo responsabilidades, sean públicas o privadas. D. Carlos García Ballesta y D. Francisco Carles Egea, están por méritos propios en el frontispicio de los hombres y mujeres dignos de admirar y dignos de analizar su estela profesional y académica. Descansen en paz y que su trayectoria vital y profesional, sirva de guía a la Academia y a sus miembros.

Porque saber hacer cosas es comprometerse, y ese ejemplo puede y debe ser seguido por otras personas, por otros profesionales, como los premiados por sus investigaciones; unos en el ámbito de la cultura de la salud y de la ciencia médica y otros en el ámbito de la investigación en el laboratorio. En todos ellos, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, reconoce el esfuerzo, el trabajo, la iniciativa, la imaginación, el tesón y el afán por descubrir, por dar a conocer nuevas investigaciones que favorezcan el bienestar de nuestra sociedad, que favorezcan la mejora de la vida y de la existencia de las personas.

Los premios son el reconocimiento a la labor de laboratorio, a la investigación en documentos y archivos, al trabajo en equipo, a la satisfacción por contribuir a la ciencia, al placer de investigar, a la dedicación al trabajo, a las muchas horas hurtadas al ocio y a la familia, en definitiva, a una vocación. Por tanto, mi más sincera felicitación a los premiados, a la Academia y a la Fundación CajaMurcia, al Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia, a la familia Alonso Carrión y al Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia, que los patrocinan y, una vez más, nuestro reconocimiento a su labor y a la de todas aquellas personas que dedican su tiempo y su trabajo a investigar para mejorar nuestro bienestar y nuestra salud. Enhorabuena a D. José Miguel Saez Gómez; a D. Cayetano Pérez Gómez; a D. José Vicente Tuells y a D. Carlos García Santos-Gallego, galardonados en la edición de 2.014.

Y enhorabuena también al Académico de Número, el Dr. D. Emilio Martínez García, por su excelente lección de inicio de curso, sobre un tema tan importante para la salud y el bienestar de las personas, como es la investigación sobre células madre, tan vitales en la medicina regenerativa. El Dr. Emilio Martínez, catedrático de la Universidad de Murcia, responsable de un Grupo de Investigación de Excelencia en nuestra Región, autor y director de más de 200 artículos en las más prestigiosas revistas internacionales de su ámbito de trabajo, editor internacional, Académico también de la Academia de Veterinaria de la Región de Murcia y un largo etcétera curricular, nunca defrauda en sus intervenciones, por sus elevados conocimientos y por su forma de transmitirlos. Hoy nos ha hablado, de forma magistral, por aquello de maestro, de gran conocedor, y transmisor, de la situación actual de uno de los aspectos más excitantes, de mayor futuro y, también de mayor controversia, por los límites éticos de la investigación, de la biología y medicina contemporáneas.

Las investigaciones realizadas en el pasado, las actuales y aquellas que se efectúen en el

futuro conducirán, sin duda, a una extensa utilización de las células madre en la clínica, a través del desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, de nuevas terapias y de procedimientos regenerativos de diferentes tejidos y órganos del ser humano. Felicidades por esta magnífica lección, en la esperanza de que la ciencia alcance sus objetivos y la medicina regenerativa, con células madre, sea la solución a muchos problemas y enfermedades, pero siempre desde planteamientos éticos y deontológicos.

Los progresos en la investigación, como he tenido ocasión de manifestar en otras ocasiones, son debidos a un esfuerzo colectivo de investigadores y de personas de laboratorio que sin días y sin horas, llevan a cabo un trabajo vocacional, en ocasiones poco reconocido. Se enfrentan día a día con lo desconocido y con las incertidumbres de los resultados, pero con la fe en el éxito, que siempre se consigue aunando voluntades, trabajo y estudio. Felicidades a los premiados y mi reconocimiento y recuerdo a quienes en laboratorios, departamentos de investigación de empresas e instituciones, departamentos universitarios y grupos de investigación, dedican imaginación, estudio y tiempo para conseguir un mundo mejor.

En el cultivo, fomento y difusión de las Ciencias Médicas y en el rescate de la memoria y de la obra científica de importantes personalidades médicas de nuestra Región, los miembros de la Real Academia de Medicina y Cirugía desarrollan una extraordinaria labor. Igualmente, la Academia ha puesto a disposición de todos los interesados su extraordinaria colección documental, sistematizada, digitalizada y publicada, lo que permite a los estudiosos disponer de una fuente documental para el estudio de la medicina y de la sociedad murciana en los dos últimos siglos. Esta labor hace honor a los fines que estas corporaciones, que tienen su origen en la Ilustración, perseguían: fomentar los estudios y crear las instituciones que pudieran vertebrar saberes y dar un gran impulso a la cultura y a la ciencia, en bien del país.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, se fundó en un año convulso, en 1811, en plena Guerra de la Independencia, por lo que transitamos más allá de su segundo centenario. Desde entonces hasta ahora ha ejercido una creciente actividad, con una gran repercusión social. La Real Academia de Medicina y Cirugía, que en otro tiempo, incluso llegó a otorgar el título médico, prosigue en el siglo XXI, en la sociedad del conocimiento, su labor formativa, en colaboración con Departamentos universitarios e instituciones docentes y médicas, contribuyendo a la formación para la salud de nuestra sociedad.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, ha recogido el testigo de generaciones precedentes, ha revitalizado sus funciones y objetivos, ha modernizado su estructura de gestión para ofrecer a los ciudadanos información, debate y transmisión de conocimientos sobre el pasado y el presente de las ciencias médicas y hoy en día es una de las instituciones culturales más significativas de nuestra Región. Yo les animo a proseguir en esta importante labor, y les aseguro que prestaremos todo nuestro apoyo y colaboración.

En la actualidad, nuestras Academias constituyen un lugar de reflexión y debate sobre la ciencia y el conocimiento, donde se desarrolla el espíritu crítico en libertad y también el principio de colaboración y asesoramiento que les atribuye nuestra Ley regional de Academias del año 2005. Para el Gobierno Regional y para nuestra Consejería es un orgullo su protección y colaborar con ellas en un proceso de diálogo abierto y sincero.

Para finalizar, solo me resta desearles los mayores éxitos para este año que ahora se inicia, reiterar mi felicitación a los Académicos y a su Presidente por la labor que realiza la institución.

Muchas gracias.

Palabras del presidente

❁ Manuel Clavel-Sainz Nolla ❁

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

*Excma. Sra. Dña. Catalina Lorenzo Gabarrón.
Consejera de Sanidad y Política Social.*

*Ilmo. Sr. D. Luis Javier Lozano Blanco, Director
General de Universidades y Vicepresidente del
Consejo de Academias .*

*Ilma. Sra. D^a Isabel Montoya Martínez, Presi-
denta del Ilustre Colegio Oficial de Médicos.*

*Excmo. Sr. D. Cándido Gutiérrez Panizo. Presi-
dente Academia de Ciencias Veterinarias.*

*Excma. Sra. D^a Isabel Tovar Zapata, Presidenta
Academia de Farmacia.*

*Excmo. Sr. D. Francisco Marín Hernández.
Director Real Academia de Bellas Artes.*

Académicos, Autoridades, Señoras y Señores:

Por vez primera tengo el honor de presi-
dir el Acto de Inicio de Actividades del
año 2015 gracias a la generosa confianza de
los Académicos de Número; desde el mes de
octubre pasado una nueva Junta de Gobierno
coordina con un criterio claro y firme nuestras
actividades, sin ahorrar esfuerzos. Mi sincero
agradecimiento a todos ellos.

La Consejera de Sanidad y Política Social
ha sido muy elogiosa con todos los que han
participado en este acto, reconozco que no
soy capaz de mejorarla, pero ello no me exime
de citarlos. Gracias por sus comentarios so-
bre nuestra Academia y sobre mi persona. La
exposición de la Memoria de Actividades por
el Dr. Ginés Madrid condensando impecable-
mente lo que ha sido el año 2014; el recuerdo
a los queridos académicos Francisco Carles
Egea y Carlos Garcia Ballesta, e incluso tam-



D. Manuel Clavel-Sainz Nolla.

bién a Antonio Reverte Navarro, Presidente
de la Academia de Legislación y Jurispruden-
cia, que también fue Académico de Erudición
Electo de esta Institución, nos beneficiamos
de su sabiduría en temas concretos; la última
ocasión ha sido con la redacción de nuestros
nuevos Estatutos cuando la vida ya le estaba
abandonando. Con ellos se hace verdad lo que
decía el Prof. Román Alberca:

*“que el hombre más que un ser para la muer-
te, es un ser para más allá de la muerte, que
se dirige hacia la eternidad”*

El Discurso Doctrinal Prof. Emilio Martínez
sobre la situación actual y aplicaciones de las

Células madre humanas ha sido una lección magistral, un lujo para la Academia; seguro que no nos ha dicho todo lo que sabe pero tiene la habilidad de saber decir sólo lo necesario. Mi felicitación para los premiados, que han sabido integrar en sus trabajos la historia, la clínica y la investigación y a las Entidades patrocinadoras.

Quiero hacerles unas reflexiones sobre la situación de nuestra Real Academia en el año que hemos comenzado. Recordemos brevemente que las Academias españolas son todas hijas de las francesas, traídas por los monarcas borbones en el siglo XVIII. La Academia francesa fundada en 1635 bajo el patrocinio de Luis XIV y por iniciativa de su Ministro de Finanzas y protector de las ciencias, las letras y las artes Jean-Baptiste Colbert; concebida como una institución para la asesoría del Estado, órgano consultivo del gobierno en cuestiones científicas, con una estructura burocrática y de financiación pública. En esta línea, nuestra Academia es una institución de servicio público para el estudio y la difusión de las Ciencias Médicas y de la Salud; ha dedicado muchos esfuerzos a promover, coordinar y servir de lugar de encuentro de los investigadores y científicos.

En una conferencia del curso pasado el Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina echa un jarro de agua fría a nuestra situación en el siglo XXI; en la actualidad la percepción externa es considerar a la Academia como una entidad elitista, anclada en el pasado, obsoleta, de poca utilidad y falta de modernidad. Veamos algunos datos.

La configuración jurídica de academias de la Región de Murcia en la Ley del 2005, se sustenta en asesorar y colaborar, emitir informes y formar parte de órganos consultivos. La aplicación práctica de la citada Ley de Academias fue analizada por el Dr. Olmos Fernandez-Delgado con las siguientes conclusiones ciertamente decepcionantes:

“De los 270 dictámenes emitidos por el Consejo Jurídico de la Región de Murcia desde la entrada en vigor de la Ley, solo

en 3 ocasiones se solicitó la colaboración de las Academias: en la Ley de Patrimonio Cultural, en el Decreto por el que se regula el Registro de Academias y en la Ley del derecho y deberes de los usuarios del sistema sanitario”.

Respecto a la pertenencia a órganos consultivos, con cerca de 60 instituciones de ese tipo en la Región de Murcia sólo en el Consejo Asesor Regional de Ciencia, Tecnología e Innovación hay 1 representante por las 7 Academias científicas reconocidas.

En el 2004, el Prof. Durán Sacristán, Presidente de Honor de la RANM publicó un trabajo sobre la Federación de las Reales Academias de Medicina de Europa, y sus comentarios finales destaca como función de las mismas buscar fondos públicos o privados para asegurar la investigación, las publicaciones, bolsas de estudio, becas, etc. Nosotros nos encontramos que nuestra financiación pública ha bajado en 6 años el 50 % y estas cifras no esperamos que reviertan.

El historiador Sánchez Grangel analizó que las Academias han pasado por periodos de esplendor y por épocas de crisis, y que los primeros se corresponden con aquellas etapas en que han procurado hacer ciencia, promover la investigación y ser puerta de entrada de las novedades europeas, mientras que las segundas coinciden con las fases en que su actividad se burocratiza, siendo un mero órgano consultivo sin actividad ni iniciativa propias.

No todas las Academias adoptaron el mismo modelo. La Real Sociedad de Londres para el Avance de la Ciencia una de las más antiguas de Europa, se caracterizó por ser, y aún lo es, una institución privada, como centro de investigación. Por sus méritos, en el año 2011, fue galardonada con el Premio Príncipe de Asturias de Comunicación y Humanidades.

Debo aclarar que mis palabras no deben en absoluto interpretarse como una crítica a las Instituciones, estoy convencido de que sus presupuestos no le permiten ser más generosos. Pero la percepción externa me hace

reflexionar que la Academia algo no ha debido hacer bien. Han pasado muchos años de su fundación en 1811, llevada a cabo en circunstancias políticas y profesionales muy lejos de las actuales; aun así creo que la Academia no ha acabado de tomar la iniciativa de asumir el liderazgo en la promoción y el progreso de la ciencia en todo lo relativo a la medicina.

Aprendamos de la historia: adecuándonos a los nuevos tiempos la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia necesita a las Instituciones públicas (modelo francés) y privadas (modelo británico) para poner en marcha nuevas formas de actuación para la gestión del conocimiento entre la comunidad científica, pero insisto, también es muy importante la divulgación del conocimiento médico entre la sociedad civil.

Contamos con el esfuerzo decidido por conseguir los fines; hay suficientes académicos de gran prestigio profesional, capital intelectual y amplias relaciones sociales. Nos encontramos diseñando un Plan Estratégico de futuro basándonos en el desarrollo y constitución de los siguientes pilares:

Política de Comunicación, tanto interna como externa, que le permita una mayor visibilidad social para incrementar su presencia e influencia en nuestra Región, rediseñando una nueva web y estimulando la presencia de la Academia en las redes sociales.

Política Científica y Cultural como seña de identidad y ámbito de mayor responsabilidad para las Organizaciones del Conocimiento, diseñando nuevos contenidos y formatos con apertura y colaboración con otras instituciones.

Política de Sostenibilidad que permita el mantenimiento, cuidado y mejora de la Academia en cualquiera de sus facetas de actuación.

Es un reto apasionante y del que todos, la Región de Murcia, su medicina, y la propia Academia, podemos salir favorecidos y fortalecidos de cara al futuro.

En nombre de su Majestad el Rey, declaro inaugurado el Curso 2015 en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

Se levanta la sesión

He dicho

Necrólogicas

Necrológica*

del Ilmo. Sr. D. José Luis Villarreal Sanz, Académico de Número

✿ Faustino Herrero Huerta ✿

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Quiero agradecer la presencia de todos Uds. (Académicos, familiares, compañeros, amigos e intervinientes) y al Dr. Madrid y María Dolores por su callada e impagable labor (en labores de organización) en un acto tan señalado.

Espero que la emoción no empañe ni entorpezca mis palabras, que seguro van a quedar varios peldaños por debajo de mi intención y sentimiento.

Cuando una persona nos deja (imaldita ley de vida!), su memoria colectiva es perdurable en el tiempo, máxime si se trata de personas benefactoras con el relieve y la categoría del Dr. JLV. Pero la memoria sentimental, individual, esa que nos hace depositarios de de unas vivencias únicas a todos los que tuvimos la suerte de tratar con él, esa memoria personal se fractura, salta por los aires hecha añicos, en mil pedazos. Y se debe recomponer o se pierde inexorablemente.

Por ello, en mi caso siento el deber imperativo e insoslayable de poner en conocimiento de todos Uds. un par de anécdotas, mínimas si quieren, pero que a partir de ahora pasarán a formar parte del sempiterno imaginario colectivo, para que el olvido (que es el nombre del diablo) no tenga la última palabra.

Insisto, son vivencias personales, las generales vienen en los periódicos, revistas, archivos, anales médicos y además hay personas más autorizadas que yo, para su análisis y comentario.



D. José Luis Villarreal Sanz.

En el año 2010, con motivo de mi nombramiento como Académico Numerario, una vez acordado que el discurso de contestación correría a cargo de mi buen amigo y mentor el Dr. López Alanís, tuve la enorme suerte de que los Dres. J.A. Nuño de la Rosa y J.L.Villarreal aceptaran el encargo de ser mis padrinos de ceremonia en la toma de posesión. Ya pueden suponer que su designación por mi parte fue meditada y deseada, lejos de toda improvisación, azar o casualidad.

Conocí al Dr. J.L.Villarreal en el año 1977, recién llegado de Madrid, para trabajar en el Servicio de MINT de la Arrixaca. Fue un encuentro alejado de fastos y exento de cualquier pompa o boato. Todavía conservo la “huella del primer asombro”. ¿Quién no recuerda el primer dolor de muelas, el primer beso, la primera novia, la primera vez...?

* Leído el día 7 de octubre de 2015, sesión *in memoriam*.

Una mañana estando de guardia en Urgencias (mañanas de locos, de idas y venidas, de ajeteo constante, de sobrecarga asistencial sin tasa y, de fondo, como banda sonora los constantes “ayes, quejíos y lamentos”, como santo y seña del dolor y el sufrimiento), se me acercó Aurelia, su fiel y leal Auxiliar y me dijo:

“Dr. Herrero, el Dr. Villarreal me ha dicho si tendría Ud. la bondad de acercarse al área de Trauma, pues hay un enfermo que le preocupa”

Acudí presto y me encontré un panorama de los que no se olvidan. En medio del *pandemonium* que les acabo de relatar, emergió su berroqueña figura y, sin descomponerla, me dijo con un sosiego impropio del escenario:

“Tengo un paciente politraumatizado con taquicardia e HTA. Ya sé que el estrés, la descarga catecolamínica lo podrían justificar, pero como es cardiópata, el decidir si es una situación normal o no te corresponde a tí, así como su tratamiento si fuera preciso”.

Llevaba un pijama que debía haber sido verde pues estaba, no estampado, sino alicatado de yeso hasta las cejas, a juego con la bata, remangada hasta los codos y con las manos metidas en un barreño de agua, donde “amaestraba”, con mimo y solicitud maternas, una escayola.

“Perdona que no te acompañe a valorar al paciente, pues no debe fraguar todavía y podría echarse a perder”

En ese momento, con el debido respeto, me atreví a completar, que no a enmendar, la frase de la Santa abulense: “*Dios no está solo entre los pucheros, sino también entre zafas y jofainas*”, lo cual no es nada nuevo, dada su omnipresencia, y este compañero debe ser un apóstol camino de la santidad laica, si es que todavía no se ha instalado en ella.

En días posteriores, cuando nos volvimos a ver, le recordé lo infrecuente de la consulta al Internista en la sala de Trauma y me dijo:

“Procedo de una saga de médicos segovianos. Durante temporadas acompañé a mi padre a visitar a sus enfermos, donde la toma del pulso y la TA, así como la auscultación, eran preceptivos en su valoración”.

Y con gesto socarrón añadió:

“serán vestigios o reminiscencias de aquella época, el que ahora me preocupen las constantes vitales”.

Después tornó el gesto a serio y me dijo:

“nos pasamos la vida entera tomándole el pulso a situaciones de toda índole, ¿cómo no lo vamos a hacer con los pacientes que constituyen media vida nuestra?”.

Jose Luis (ya por entonces me atrevía a llamarle por su nombre de pila), has dicho que eres segoviano, pues escúchame:

“toda mi infancia, adolescencia y primera juventud me las pasé en Buitrago del Lozoya, al pie del puerto de Somosierra, limítrofe con la provincia de Segovia, en aquellos veranos interminables, desde junio (cuando acababa el curso escolar) hasta pasado el Pilar, ¡qué eso si que eran veranos! Si es en la infancia donde se incuban las grandes pasiones, “mi parque de emociones” está allí, pero mi “parque de atracciones siempre fue la provincia de Segovia: “Ayllón (camino de Soria), Riaza y Sepúlveda (¡qué lechazo y cochinito!), Cantalejo (cuna de artesanos del trillo, con incrustaciones de pedernal a modo de taraceados toledanos), Cuéllar (con los encierros más antiguos), Turégano (con su impar feria de ganado). Pero por encima de todo, sus fiestas patronales y los primeros balbuceos en amores, tanto correspondidos como no”.

¡Para, para, alto ahí, no puede ser!

Tenía una expresión de asombro en la cara, con unos ojos desorbitados en los que le cabía toda la negritud del continente africano, al tiempo que su mirada de Ulises melancólico, camino de su Ítaca natal, se le iluminaba con el arrobado de un niño el 6 de enero.

¡Jo qué tío!, me dijo.

Querido JL, no tiene ningún mérito. Si como decía Rilke, *“la verdadera patria es la infancia”*, tu y yo debemos ser dos patriotas infantiles platónicos de primera y llevamos la bandera en el corazón, allí donde no se ve, pero se siente, se nota.

Desde entonces, a pesar de la escasa frecuentación, siempre que nos veíamos me decía:

“cada vez que paso por la Nacional I, a la altura de Buitrago me acuerdo de tí”.

¿Y...?, le dije. Me contestó:

¿Te parece poco que me acuerde tí, todas y cada una de las veces que paso?

Querido JL, por ir resumiendo, has sido una de las pocas personas con las que he descubierto no solo la “santidad laica”, a la que antes aludía, sino también la “consanguinidad espiritual” (esa que procura la complicidad perenne entre dos personas, por encima de ideologías, credos e incluso pasiones futbolísticas), ambas exentas de cualquier tipo de presunción por tu parte.

A mí, por el contrario, me gusta presumir de tí y desearía, cuando me sea llegada la hora, patrullar contigo, como los viejos tigres, por el ocaso murciano. Y después de disfrutar de la insultante luminosidad mediterránea (y comprobar que tanto la Trauma como la MINT murcianas gozan de buena salud), en un abrir y cerrar de ojos (es lo que tiene el teletransporte espiritual) nos plantásemos en el por-

tentoso cielo segoviano, cuyo majestuoso azul solo se atreven a mancillar, ocasionalmente, algodonosas y beligerantes nubes, en constante movimiento, que tras incesantes batallas sin cuento, vuelven a dejar las cosas en su sitio, en manos del cielo, supremo emperador. Mientras llega esa hora, yo también te recordaré más allá de todas las radiales habidas y por haber.

Termino al modo benedettino:

“Estábamos, estamos y estaremos juntos. A pedazos, a ratos, a párpados, a sueños”.

Siempre tuyo.

Necrológica*

del Ilmo. Sr. D. José Luis Villarreal Sanz, Académico de Número

✿ **María-Trinidad Herrero Ezquerro** ✿
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Con la venia del Sr. Presidente, conocí a José Luis Villarreal en el otoño de su vida. Siempre tuvo palabras amables como afable era siempre su comportamiento. Acogía al desvalido, al que estaba solo y le brindaba su simpatía serena.

Era un hombre honesto con el que era posible confraternizar. Era un hombre moderado y sobrio.

Tuve ocasión de compartir con él paseos y pláticas, intercalando el italiano, con interesantes reflexiones y consejos en los que aprendí, por ósmosis, aspectos sobre la sencillez de la vida y sobre la grandeza de disfrutar con “proeces minúsculas”.

Amaba a su familia por encima de todo, y estaba muy orgulloso de sus hijos que, sin excepción, siempre emergían en la conversación, y en ese momento se entusiasmaba de forma singular, con satisfacción pero sin petulancia.

Desde solo hace 6 años lo pude conocer mejor. Y todo fue cuando tuvimos un percance con nuestros coches en el parking del pabellón docente de la Facultad de Medicina. Descubrí a un caballero: solícito, benevolente y atento. Era un hombre del que te podías fiar, su palabra era ley, algo tan difícil de encontrar en los tiempos actuales. Le vamos a echar de menos. Personalmente yo ya le he echado de menos en el último Pleno, el primero sin él.

Su cordialidad, franqueza y bondad han dejado un vacío insustituible, pero reconforta saber que hemos tenido la fortuna de conocerle. Parafraseando a Ciceron:

“La vida de los muertos perdura en la memoria de los vivos”.

La Real Academia ha perdido a un gran profesional pero sobre todo ha perdido una gran persona. Le recordaremos como honesto, decente, razonable, justo y honrado.

Sinceras condolencias a sus familiares.

Requiescat in pace, descanse en paz.

* Leído el día 7 de octubre de 2015, sesión *in memoriam*.

Necrológica*

del Ilmo. Sr. D. José Luis Villarreal Sanz, Académico de Número

✿ **Máximo Poza Poza** ✿

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Al día siguiente de incorporarme al Servicio Regional de Neurocirugía en el Hospital Virgen de la Arrixaca, (hoy “Morales Meseguer”), nos presentó un amigo común. “El Dr. Villarreal también es castellano, es paisano tuyo”.

Este fue el primer nudo de amistad, que seguiría con nuevas ataduras en el futuro. Villarreal ya estaba enraizado en una ilustre familia murciana y pronto conocimos a su esposa Luisa. Sus virtudes o atributos más llamativos eran la sencillez y la lealtad. De ahí nacía su honestidad profesional, por la lealtad a los pacientes. En los grupos de engréidos o ególatras se sentía como un extraño. Era alérgico al incesno.

Estuve implicado en la enfermedad de Luisa y más tarde José Luis tuvo que atenderme a mí y a personas muy allegadas. Sus actuaciones médicas fueron seguidas de resultados excelentes. No había decisión compartida. Delegué la última palabra en él. Era una transferencia de voluntad del paciente al propio cirujano; esto supone una carga de responsabilidad añadida, un mayor dilema para quien tiene que actuar. Pero el Dr. Villarreal tomaba siempre la que se conoce como una “decisión interpretativa”, porque sabía tener en cuenta el riesgo, pero también interpretar los valores del paciente, sus esperanzas y sus expectativas de recuperación profesional. El dilema se podía plantear entre una intervención quirúr-

gica y un tratamiento conservador; en un caso optó por un tratamiento quirúrgico; en otro, con patología similar, se inclinó por una férula, al aplicar la doctrina interpretativa en los dos casos.

No tenía sentido preguntar lo que haría si fuera un familiar. Un Rey francés herido pidió a un célebre cirujano que “le tratara como a un Rey”. Este le contestó que le trataría como a todos, porque para él todos sus pacientes eran como reyes. Algo similar ocurría con los pacientes de Villarreal: para él todos eran de la familia.

Luego siguió ayudándonos a lo largo de los años, presto a dar facilidades y allanar caminos. En los últimos tiempos salíamos juntos de los actos de la Academia, con tiempo y oportunidad para las confidencias.

Hoy, para el recuerdo, utilizo las palabras prestadas de alguien tan conocido de todos ustedes, que sería una pedantería citarlas.

Se ha ido un “compañero del alma”.

* Leído el día 7 de octubre de 2015, sesión *in memoriam*.

Necrológica*

del Ilmo. Sr. D. José Luis Villarreal Sanz, Académico de Número

✿ **Fulgencio Alemán Picatoste** ✿

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Disfruté de su vecindad de sillón y su persona en plenos de la Academia durante años, lo que me permitió definirlo como dijo el poeta:

*“Un hombre en el sentido de la palabra,
bueno”.*

Su recuerdo quedará cincelado en mi memoria de por vida.



D. Fulgencio Alemán Picatoste, dando lectura necrológica de don José Luis Villarreal Sanz.

* Leído el día 7 de octubre de 2015, sesión *in memoriam*.

Necrológica*

del Ilmo. Sr. D. Alejandro López Egido, Académico de Número
(1933-2015)

✿ **Guzmán Ortuño Pacheco** ✿

Presidente de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia
de Medicina.*

Excmas. e Ilmas. Autoridades.

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos.

Sras. y Sres.

Es tradición de la Real Academia de Medicina que en sus inauguraciones de curso recordemos a los académicos de número que fallecieron el curso anterior. Por invitación expresa del Presidente, el Excmo. Sr. Don Manuel Clavel Sainz, tengo el honor de realizar la reseña necrológica del Ilmo. Sr. D. Alejandro López Egido.

Aunque todavía corta, solo la distancia que pone el tiempo permite valorar adecuadamente la magnitud de la pérdida de un ser humano que nos dejó el 27 de enero del pasado año. Al sentir de Goethe, en este breve relato de ausencia 'puedo prometer ser sincero, pero no imparcial'.

Tuve el privilegio de recibir en el 97, siendo Presidente, al Dr. Alejandro López Egido como Académico de Número, en el seno de esta bicentaria institución murciana, con quién compartía desde hace tiempo labores asistenciales en el Hospital san Juan de Dios de Murcia, hoy Reina Sofía, y docentes en la Facultad de Medicina. Ello me permitió dar testimonio de su valía científica, docente y



D. Alejandro López Egido.

profesional y de sus valores humanos, en el momento doloroso de su partida.

Licenciado en Medicina en 1959, por la Universidad de Madrid, marchó a Laussane, al Servicio Universitario del Prof. Saeguesser, para aprender Cirugía General. Tras una temporada en España en el Hospital de Basurto, para hacer Cirugía Cardiovascular, regresó a Suiza para doctorarse con el Prof. Müller en la Universidad de Berna y dedicarse exclusivamente a la Traumatología en diversos hospitales, entre ellos en el de Chaux de Fonds, donde conoció a Liselotte, que luego sería su entrañable esposa y compañera de toda su vida.

Como su amigo Antonio Díaz Bautista,

* Leída el día 21 de enero de 2016, en la inauguración del curso de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

nuestro Académico de Erudición, q.e.p.d., con el que compartió viajes y afanes intelectuales, Alejandro era un erudito, es decir persona instruida en varias ciencias y artes, hombre reflexivo y docto, experto en Traumatología y Cirugía Ortopédica y versado en las inquietudes del espíritu, pero sobre todo que atesoraba, a mi juicio, la propiedad más importante e inteligente de la mente humana, su capacidad para sorprenderse, potenciada por su humildad, que le permitió aprehender cada día con sus sentidos, ávidos de saber, la variada oferta del entorno.

En su trabajo diario y en sus frutos, mostró una sólida formación científica, respaldada por conocimientos de historia del mundo, literatura, música y pintura, entre otros. Todo ello dio como resultado una persona sensible, culta, que resultó ser muy aficionada a la conversación y el debate. Daba gusto estar con él, te transmitía entusiasmo por las cosas que amaba, y que defendía de una manera elegante, la mar, los libros, la historia, el billar, y tantas otras actividades. Alejandro era el hombre de ciencia que observó la realidad con una mente abierta, que ejerció la crítica y se interrogó, es decir, hizo de la pregunta el instrumento básico del saber, lo que le permitió para producir una obra de importancia intelectual, que en su caso particular fue la rodilla artificial amortiguada, prodigio hecho realidad aplicando leyes físicas y matemáticas, que fuera patentada en Francia con el nombre de Alex.

Su inquietud científica, y su sólida formación se proyectó en sus numerosos discípulos del Hospital Reina Sofía de Murcia, donde ejerció como Jefe de Servicio, así como en sus alumnos de la Facultad de Medicina. Fue un gran profesor que transmitía sus conocimientos de una manera cálida, con especial entusiasmo, que facilitaba la recepción del mensaje. Uno de los relatos que más fielmente recogió las dotes del maestro lo realizó, en un periódico local, el Dr. Germán Chavarría, uno de sus alumnos y luego discípulo, apenado por su fallecimiento, decía así:

'El Dr. López Egido introdujo en nuestra Región técnicas que eran novedosas en Murcia, como el tratamiento de las fracturas mediante osteosíntesis, ya que anteriormente casi la mayoría de las fracturas se trataban con yesos, y empezó a reducirlas y colocarles placas, clavos y tornillos. El Doctor López Egido fue pionero en implantar prótesis totales de rodilla para el tratamiento de la artrosis, en una época en la que casi nadie creía en ellas. Pero su gran fuerza era sin duda tener una habilidad especial para la cirugía. Era metódico, preciso y delicado al tratar los tejidos. Esta habilidad quirúrgica es un don que no posee todo el mundo, y muestra de ello son los miles de pacientes que operó y que aun vienen todavía a la consulta con su prótesis colocada hace muchos años y en perfectas condiciones. Me fijé mucho en su técnica cuando trabajaba con él y pretendí después aplicarla a mis pacientes, con lo cual le guardo un profundo agradecimiento. Muchos hemos aprendido de él el arte de la Traumatología y Cirugía Ortopédica, y puedo asegurar que ver operar al doctor Alejandro López Egido era todo un privilegio'. (fin de cita)

El Dr. López Egido ingresó como Académico de Número en la Institución el día 8 de mayo de 1997, con el discurso magistral titulado *'Pasado, presente y futuro de la sustitución articular (artroplastia)'*, que sería contestado por el Excmo. Sr. D. Félix López Hueso. Vino don Alejandro a ocupar la vacante del Ilmo. Sr. D. Antonio Guillamón Alcántara, correspondiéndole la medalla número 7.

Pronto deja hacerse notar Alejandro con su espíritu de trabajo y de colaboración. Durante sus 18 años de estancia en la Real Academia, destaca su generosa dedicación a la misma. Perteneció a la Junta de Gobierno como tesorero en mi etapa de Presidente, y en compañía de los Ilmos. Sres. Felix López Hueso, Vice-Presidente, Jose Luis Sotillo Ramos (q.e.p.d.), Secretario General, Carlos Ferrándiz Araujo, Bibliotecario, Maximo Poza Poza, Enrique Viviente López, y Pedro Martínez Hernández.

Todos podemos dar fe de que Alejandro fue piedra angular para la obtención de recursos que facilitaron incrementar de una manera notable las actividades académicas, lo que unido a su rigor en la administración, permitió la incorporación como Administrativa, de la Sra. María Dolores Vicente, que tan eficazmente está trabajando desde entonces, la informatización de la Secretaría, la remodelación del mobiliario, la ampliación del aforo del salón de actos, la adquisición del repostero, la catalogación de los fondos bibliográficos del siglo XIX, la edición con nuevo formato de los Anales, la publicación de monografías sobre patología geográfica de los municipios murcianos y de Folkmedicina, la transformación de facto de la Academia en una institución de ámbito regional, con numerosos actos académicos en sus pueblos y ciudades, y también, entre otras cosas, la financiación de la participación numerosa y activa de Murcia en los tres Congresos Nacionales de Reales Academias de Medicina que se celebraron en Galicia, Canarias y Zaragoza. Fue una experiencia inolvidable, la de una Junta de Gobierno que no solamente nos reuníamos en el seno de la Academia, sino también fuera de ella, que trabamos una sólida y perdurable amistad entre todos que sirvió para desarrollar una tarea con gran dedicación y estímulo. A ello contribuyó, de una forma decisiva, el carácter sincero y abierto del Dr. López Egido, de quien el Excmo. Sr. Dr. Félix López Hueso dijo en la contestación de su discurso de ingreso que:

‘nadie entendería su personalidad si no captara, junto a la natural sencillez del mismo, su carácter humano de abierta preocupación por los problemas de quienes le rodean’

Y acabo. Se nos fue de una manera discreta, serena, una de sus últimas palabras fueron:

‘Que sea lo que Dios quiera’.

Su esposa Lisellotte y sus hijos Alejandro, Natalia, Cristóbal y Patricia pueden sentirse

orgullosos de haber tenido un esposo y padre que fuera un ejemplo de persona cabal, así es como para siempre lo recordará esta comunidad académica.

Muchas gracias.

Académicos de Honor

Discurso de presentación

del Excmo. Sr. D. Juan Carlos Izpisúa Belmonte como Académico de Honor

✿ Pedro Guillén García ✿

Académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia



De izq. a dcha: D. Luis Javier Lozano, D. José Luis Mendoza, D. Manuel Clavel-Sainz, D. Juan Carlos Izpisúa, D. Pascual Parrilla, D. Manuel Molina, D. Ginés Madrid y D. Pedro Guillén.

Juan Carlos Izpisua Belmonte es uno de nuestros más prestigiosos científicos. Su campo de especialización es la biología del desarrollo. Es profesor de investigación en el Laboratorio de Expresión Génica del Instituto Salk de Estudios Biológicos en La Jolla, California. Durante los últimos años, sus investigaciones han contribuido de forma sobresaliente al entendimiento de las bases moleculares que conducen a la regeneración de órganos en vertebrados superiores, a la diferenciación de células madre humanas en varios tejidos y a la reprogramación de células somáticas.

En la actualidad, el Dr. Izpisua lidera un fascinante proyecto que trata de generar células pancreáticas funcionales a partir de células madre pluripotentes inducidas humanas mediante el sistema de complementación de

blastocistointerespecie, en otras palabras de generar células pancreáticas humanas funcionales en animales. Pero este proyecto no se queda ahí ya que, en una segunda fase, las investigaciones se enfocarán sobre la obtención de córneas y cartílagos humanos utilizando el mismo procedimiento. Para darnos cuenta de la trascendencia de estas investigaciones, basta decir que el éxito de este proyecto revolucionaría el campo de la biología de las células madre y, por supuesto, el de la medicina regenerativa, ya que existiría una oportunidad extraordinaria para la aplicación efectiva de ese tipo de células madre humanas en la clínica.

Como se puede entender fácilmente, la complejidad de un proyecto de tal naturaleza exige la participación multidisciplinar de diferentes grupos de investigación con una es-

pecialización determinada en cada uno de los campos de actuación. Para esta región y para esta Real Academia es un orgullo saber que dos de nuestras Universidades, la Universidad Católica San Antonio y la Universidad de Murcia participan activa y determinantemente en el desarrollo del proyecto. Además, como no podía ser menos, este proyecto incluye la colaboración de otras prestigiosas Instituciones nacionales e internacionales como la Clínica CEMTRO del Dr. Pedro Guillén, Académico de Honor de nuestra Real Academia, el Hospital Clínico de Barcelona y la Universidad de California-Davis. Tras un año de investigaciones y tras conseguir todos los permisos éticos y legales necesarios, me consta que los primeros resultados obtenidos son muy esperanzadores. Por ello, desde aquí animo a todos los grupos de investigación participantes a perseverar en sus esfuerzos ya que sus logros serán trascendentales para la aparición y aplicación de nuevos tratamientos en el campo de la Medicina Regenerativa.

Insights Into the Past, Present and Future of Regenerativa Medicine

✿ Juan Carlos Izpisúa Belmonte ✿

Profesor del Laboratorio de Expresión Genética del Instituto Salk
para estudios biológicos de California en EE.UU., Catedrático de Biología
del Desarrollo y Doctor Honoris Causa de la Universidad Católica San Antonio de Murcia

Embryonic pluripotency can be recapitulated *in vitro* by a spectrum of pluripotent stem cell states stabilized with different culture conditions. Their distinct spatio-temporal characteristics provide an unprecedented tool towards the study of early human development. The newly unveiled ability of some stem cell types for crossing xeno-barriers will facilitate the generation of interspecies chimeric embryos from distant species, including humans. When combined with efficient zygote genome editing technologies, xenogeneic human pluripotent stem cells may also open new frontiers for regenerative medicine applications, including the possibility of generating human organs in animals via interspecies chimeric complementation.

Introduction

Following a precisely choreographed and spatiotemporally controlled developmental program, pluripotent cells, which are initially contained in the embryonic epiblast, can give rise to all cell lineages of the developing and adult organism. Embryonic pluripotency is short lived, but can be captured *in vitro* under artificial culture conditions. Unlike the epiblast, pluripotent cells in culture can self-renew indefinitely while retaining multilineage differentiation abilities. Pluripotency can also be reinstated in cells of later developmental stages through culture adaptation (e.g.



D. Juan Carlos Izpisúa Belmonte, durante su conferencia.

embryonic germ cells) (Matsui et al.; 1992; Resnick et al.; 1992), somatic cell nuclear transfer (SCNT) (Gurdon, 1962; Wilmut et al.; 2002), or cellular reprogramming with defined transcription factors (iPSCs) (Takahashi and Yamanaka, 2006). These artificially converted pluripotent cells exhibit molecular and functional properties similar to and characteristic of the embryonic epiblast. Additionally, recent studies have introduced a new twist of the screw by unveiling subtle, but functionally important, molecular differences among stem cells from distinct temporal and spatial domains within the epiblast (Hackett and Surani, 2014; Kojima et al.; 2014; Nichols and Smith, 2009; Wu et al.; 2015).

Thanks to these and other observations,

our understanding of pluripotency has been greatly broadened in the past decade. Pluripotency, as we see it today, is no longer a singular property. The recent discovery of distinct spatiotemporal pluripotent states has brought us one step closer to grasping the essence of how the intrinsic developmental program is orchestrated among ephemeral epiblast cells in preparation for setting up the whole body plan. Moreover, discrete pluripotent states with unique molecular and functional features have expanded the utility of PSCs for both fundamental and clinical research.

In this perspective, we will provide a brief account of the distinct pluripotent states identified to date in both rodents and primates, their molecular features, functional properties and potential applications. To build upon these insights, we also propose the concept of xeno-pluripotency, which we define as the capability of pluripotent stem cells (PSCs) from one species to enter into the early embryonic developmental program of another species and contribute to chimera formation. Finally, we summarize previous work on interspecies chimeras and elaborate on an emerging application, interspecies chimeric complementation, for regenerative medicine applications.

Naïve and Primed pluripotent states

Mouse ESCs (mESCs) were the first pluripotent cell type isolated from early embryos. In 1981, Evans and Kaufman (Evans and Kaufman, 1981) and Gail R. Martin (Martin, 1981), independently, reported the successful establishment of cultured ESC lines from mouse blastocysts. mESCs were first grown on mitotically inactivated feeder cells in the presence of serum. Later studies identified LIF and BMP4 to be sufficient to liberate mESCs from serum and feeders without compromising their chimeric- and germline- competency (Smith et al.; 1988; Ying et al.; 2003). Further refinements led to the establishment of the ground state culture: a minimal condition devoid of extrinsic stimuli and only containing two sma-

ll molecule inhibitors (2i): a GSK3 inhibitor CHIR99021, which activates the canonical Wnt pathway and promotes self-renewal, and a MEK inhibitor PD0325901, which blocks differentiation (Ying et al.; 2008). 2i culture supports robust derivation, propagation and pluripotency of mESCs from a variety of genetic backgrounds, including non-permissive strains, which are resistant to ESC derivation using conventional cultures (Kawase et al.; 1994). More importantly, 2i culture also supports the derivation of authentic ESCs from rat blastocysts, a feat achieved 27 years after the initial mESC derivation (Buehr et al.; 2008; Li et al.; 2008). These milestone studies of rodent ESCs paved the way toward the derivation of ESCs from other species, including human.

Since the initial reports of mESCs, derivation of ESC lines has been attempted in several non-rodent species with limited success (Chen et al.; 1999; Evans et al.; 1990). These putative ESCs could generate tissues representative of all three germ lineages in culture; however, their developmental potential wasn't evaluated using *in vivo* assays. In 1995, the derivation of the first stable ESC line from a primate, the rhesus macaque, was reported (Thomson et al.; 1995), observations which ultimately led to the successful derivation of ESCs from human blastocysts (hESCs) (Ludwig et al.; 2006; Reubinoff et al.; 2000; Thomson et al.; 1998). Despite similar embryonic origins, there are several noticeable differences between hESCs and mESCs: 1) the colony morphology of mESCs is "dome" shaped, while hESCs appears flattened; 2) some signature pluripotent markers differ between human and mouse ESCs e.g. hESCs express SSEA-3 and SSEA-4 instead of SSEA-1, which are expressed by mESCs; 3) Unlike mESCs, hESCs are sensitive to single cell dissociation and thus need to be passaged as small clumps. Signaling pathways involved in the maintenance of the human and mouse ESC pluripotency programs are also different: instead of LIF/BMP4, hESCs are dependent on FGF/TGF β signaling pathways for their maintenance in an undifferentiated state

(Vallier, 2005). These differences were initially attributed to the divergent pre-implantation developmental programs between primate and rodent. This notion, however, was challenged when another pluripotent cell line designated as epiblast stem cells (EpiSCs) was derived from the post-implantation mouse epiblast (Brons et al.; 2007; Tesar et al.; 2007). EpiSCs exhibit features resembling the salient characteristics of hESCs including colony morphology, low single cell cloning efficiency and signaling dependency, among others. Notably, like hESCs, EpiSCs could also be obtained directly from pre-implantation blastocysts (Najm et al.; 2011). The similarities shared between hESCs and EpiSCs suggest that, during derivation, isolated human inner cell mass (ICM) likely continued on their developmental trajectory in culture to a developmentally more advanced state and acquired an EpiSC-like identity. In support of this notion, Sutter and colleagues identified a transient post-ICM intermediate (PICMI) during the transition from human ICM to ESCs in culture. PICMI displays features characteristic of the post-implantation epiblast, such as X chromosome inactivation and high expression of genes of the NODAL/ACTIVIN signaling pathway (O'Leary et al.; 2012).

These and other differences between pluripotent mESCs and EpiSCs led to the realization of the existence of distinct pluripotent states *in vitro* (Nichols and Smith, 2009). In a way these *in vitro* states are reminiscent of the pluripotency continuum, which exists within a short time window during early embryogenesis (Solter et al.; 1970; Stevens, 1970). mESCs resemble early epiblasts from pre-/peri-implantation embryos and thus exist in a developmentally earlier or more "naïve" state. On the other hand, EpiSCs were captured and stabilized from egg cylinder epiblast cells, and thus were exposed to inductive signals emanating from surrounding tissues, and consequently, instructively specified or "primed" for differentiation. The concept of naïve and primed pluripotent states allows distinguishing *in vitro* cultured mESCs and EpiSCs

through developmental timing and helps gain novel insights into the molecular intricacies underlying developmental regulation of pluripotency *in vivo*.

Single cell analyses demonstrated that mESCs most closely resemble naïve epiblasts of mature E4.5 blastocysts (Boroviak et al.; 2014; Martello and Smith, 2014). Although EpiSCs could be isolated from pre-gastrulation (E5.5) to late-bud (E8.25) stage embryos, they display gene expression profiles more similar to epiblasts of late-gastrula-stage embryos (Kojima et al.; 2014), suggesting that FGF2/TGF β signaling corralled post-implantation epiblasts into self-renewal at this stage. These findings helped pinpoint the *in vivo* counterparts of mESCs and EpiSCs and confirmed their existence in two temporally distinct pluripotent states. Apart from their molecular differences, naïve mESCs and primed EpiSCs also differ in their timing ability to reenter early embryo development. After being injected into pre-implantation embryos, mESCs could colonize the blastocyst ICMs and contribute to chimera formation. EpiSCs, however, were inefficient in being integrated into blastocyst ICMs. Interestingly, chimeric-competency of EpiSCs could be robustly demonstrated after their grafting into post-implantation E7.5 epiblasts followed by *in vitro* whole embryo culture (Huang et al.; 2012). In contrast, grafted mESCs did not proliferate properly and failed to differentiate in post-implantation E7.5 epiblasts. Also, when grafted to embryos of a later developmental stage (E8.5), by which time pluripotency has been lost, EpiSCs could not integrate, proliferate and differentiate. Overall, and in agreement with transcriptomic studies, these observations helped establish a functional equivalency between mESCs and naïve epiblasts as well as mEpiSCs and late-gastrula-stage epiblasts. They also highlighted how matching developmental timing is a key factor for pluripotent PSCs to colonize and integrate into the developing embryo.

Conventional hESCs are also classified as primed PSCs. Although similar, hESCs do

exhibit molecular signatures distinct from EpiSCs (Chia et al.; 2010) and after being grafted into E7.5 mouse epiblasts, unlike mEpiSCs, hESCs did not survive for an extended period of time and failed to proliferate and differentiate (Wu et al.; 2015). This may suggest species differences or they may represent different types of primed pluripotent states. It is worth taking into consideration that differences in genetic constituents, as well as post-implantation epiblast morphogenesis in humans (flattened embryonic disc) and mice (cup-shaped egg cylinder), may have allowed stabilization of distinct populations of epiblast cells from different developmental stages upon exposure to FGF2/TGF β signaling in vitro. In line with this idea, (Bernemann et al.; 2011) revealed that EpiSC lines from different genetic backgrounds displayed features of distinct developmental states. Due to ethical considerations, the exact developmental potential of primed hESCs could not be functionally evaluated using blastocyst chimeric formation. A supportive argument for the chimeric-incompetent status of hESCs was raised by Tachibana et al after demonstrating that rhesus macaque ESCs propagated in hESC cultures could not colonize rhesus blastocysts and failed in contributing to chimera formation (Tachibana et al.; 2012). Of note is that rhesus ICM explants also failed in their chimeric contribution capability, but instead could form separate viable fetuses, presumably due to the formation of independent hypoblast layers that separated donor and host ICMs. It is thus unclear from this experiment the relationship between rhesus ESCs and the in vivo ICM. For conceptual as well as for practical considerations, finding conditions that can stabilize human PSCs (hPSCs) in a naïve state of pluripotency similar to that of mESCs is critical (Table 1). It will enrich our understanding of embryonic pluripotency across evolutionarily divergent species, as well as offer an attractive source of PSCs able to overcome several practical barriers of conventional primed hESCs, including low cloning efficiency, limi-

ted scalability and putatively less amenability for multilineage differentiation.

The first successful attempt at achieving a naïve state in hPSCs relied on continued transgene expression where cells restored LIF responsiveness and could be propagated in mouse ground state culture (2i) (Hanna et al.; 2010). However, these cells could not be maintained long term independent of transgene expression, suggesting the achieved state was likely synthetic in nature. A wave of recent reports have claimed the stabilization of transgene-free naïve-like hPSCs (Chan et al.; 2013; Duggal et al.; 2015; Gafni et al.; 2013; Takahima et al.; 2014; Theunissen et al.; 2014; Valamehr et al.; 2014; Ware et al.; 2014). Features of mESCs were observed in some of these naïve-like hPSCs, including colony morphology, expression of naïve-related genes, high cloning efficiency, LIF dependency, epigenetic and metabolic signatures. It is worth noting that different human naïve cultures vary considerably and many of them still retain factors that activate FGF/TGF β signaling pathways, which are indispensable for maintaining primed pluripotency in mice. This can potentially be attributed to discrepancies in the ICM's responses to FGF and NODAL/ACTIVIN signaling between mouse and human (Blakeley et al.; 2015; Kuijk et al.; 2012; Roode et al.; 2012). Also, in many cases single-cell passaging of the naïve-like hPSCs was assisted by ROCK kinase inhibition, a well-adopted strategy to boost the poor cloning efficiency of primed hPSCs. Thus, it remains unclear whether these human naïve PSCs are the true counterpart of mESCs. An encouraging study recently claimed a modest chimeric contribution with naïve cynomolgus monkey ESCs converted from primed cells using a modified human naïve culture (Chen et al.; 2015). Although further analyses of live births and germline contribution are needed to confirm their true naïve status, the possibility of using ESCs for generating chimeric primates is indeed exciting and may facilitate the generation of non-human primate models (Belmonte et

al.; 2015). Interestingly, Huang et al (Huang et al.; 2014) recently took a systems biology approach and performed weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) of human and mouse PSCs. WGCNA revealed that unlike murine PSCs, human PSCs exhibit a high degree of variation, likely resulting from distinct culture conditions used by different studies. More importantly, it was found that naïve gene networks between human and mouse are more divergent than expected and both showed resemblance to blastocysts of their own species origin. This suggests that species-specific pre-implantation development strategies might have imposed different features on naïve pluripotency.

With the recognition of naïve and primed pluripotent states, our understanding of pluripotency has been temporally enriched. The ability to capture pluripotency in culture from different time points provides us with invaluable tools to model early developmental processes *in vitro*. State transitions between naïve and primed conferred by genetic and epigenetic forces have facilitated our molecular understanding of how embryonic pluripotency is harnessed for ensuing proper lineage specification.

Alternative temporally distinct pluripotent states

In addition to naïve and primed states, a number of studies have suggested the existence of other temporally distinct states

Post-implantation epiblasts between E5.5 and E6.25 are competent to form primordial germ cells (PGC) under inductive signals from the surrounding extra-embryonic tissues (Ohinata et al.; 2009). PGC competency is largely lost in EpiSCs (Hayashi and Surani, 2009). A transient cellular state highly similar to the pre-gastrulating epiblast (designated as epiblast-like cells or EpiLCs) could be generated from naïve ESCs (Hayashi et al.; 2011). Unlike EpiSCs, EpiLCs could be efficiently induced to a PGC fate, thus constituting an

ideal starting material for gaining molecular insights into PGC specification, the first critical step of germ cell development (Aramaki et al.; 2013; Nakaki et al.; 2013). Moreover, robust induction of PGC like cells (PGC-LCs) from EpiLCs enables generation of functional gametes using mESCs and marks the first step in reconstituting complete germ cell development *in vitro*, the Holy Grail in mammalian germ cell biology (Hayashi et al.; 2011; 2012). With the arrival of naïve hESCs, a similar strategy has been adopted for the induction of human PGC-LCs (Irie et al.; 2015). Interestingly, however, a recent report by Sasaki et al demonstrated highly efficient hPGC-LCs induction directly from primed hiPSCs through an incipient mesoderm-like state (iMeLCs). This observation suggests primed hiPSCs bear a property intermediate between mouse EpiSCs and EpiLCs (Sasaki et al.; 2015). In spite of their advantages for germ cell studies, EpiLCs are transient and not a clonogenic entity.

In another study, Han et al identified two cell populations within EpiSCs that could be distinguished by GFP signals driven by the entire 18kb regulatory region of the Oct4 gene (GOF18) (Han et al.; 2010). Whilst it is not fully clear why some EpiSCs do not express the reporter construct, this probably relates to differential enhancer usages that can be used empirically to define separate epiblast states. Interestingly, although the Oct4-GFP+ population gradually diminished upon extended culture, they could readily integrate and contribute to chimera formation, contrary to Oct4-GFP- cells, upon blastocyst injection. Germline transmission, however, was not observed with Oct4-GFP+ cells. From this study it was suggested that a transient population resembling the early-stage epiblast, and able to retain chimeric-competency, may exist within EpiSC cultures (Gardner et al.; 1985). Indeed, a follow-up study from the same group demonstrated stabilization of this transient Oct4-GFP+ population with a modified EpiSC culture condition containing FGF4 (Joo et al.; 2014).

Several other reports have also claimed the isolation of chimeric-competent EpiSCs, a feature normally associated with naïve ESCs. Chang et al isolated intermediate epiblast stem cells (IESCs) displaying dual responsiveness to LIF-STAT3 and ACTIVIN-SMAD2/3 signaling. IESCs could efficiently incorporate into the ICM, although they altered further normal embryo development (Chang and Li, 2013). By introducing CHIR99021, a GSK3 inhibitor that activates the canonical WNT pathway and one of the components of ground state 2i culture, into FGF2/Activin (F/A) EpiSC culture medium Tsukiyama et al obtained intermediate pluripotent stem cells (INTPSCs) either from naïve ESCs or through reprogramming (Tsukiyama and Ohinata, 2014). Remarkably, after blastocyst injection INTPSCs contributed efficiently to chimeras, including the germline. Gene expression analysis indicated that INTPSCs retain expression of both naïve and primed specific genes, suggestive of an intermediate pluripotent state between ESCs and EpiSCs. Whether INTPSCs correspond to the natural pre-gastrulating epiblast remains unexplored. Moreover, it is still unknown whether INTPSCs can be directly stabilized from post-implantation epiblasts. Intriguingly, Kurek et al recently showed that WNT inhibition, rather than activation, stabilizes EpiSCs at a pre-gastrula epiblast state (Kurek et al.; 2015). In this study, a porcupine inhibitor IWP2 that blocks WNT secretion was used. IWP2-EpiSCs could revert to naïve ESCs with higher efficiency and contribute to chimeric embryo formation. Live chimeras and germline transmission was not analyzed in this study. These seemingly contradictory observations can potentially be explained by the intricate role of WNT signaling in controlling pluripotency. WNT activation promotes self-renewal of naïve ESCs and its inhibition leads to rapid transition to the primed state (Berge et al.; 2011). Modulation in the strength of the Wnt signaling pathway can potentially help “dial” the pluripotency back and forth throughout the early stages of embryogenesis. Indeed, a

combination of a Wnt activator (CHIR99021) and a Wnt inhibitor (XAV939 or IWR1, but not IWP2) arrested EpiSCs in a developmental state closer to ESCs than to EpiSCs grown in conventional F/A culture (Kim et al.; 2013), putatively via a novel cytoplasmic β -catenin activity. It should also be noted that naïve ESCs, particularly under LIF/Serum culture, and primed EpiSCs/hESC, are heterogeneous and display sub-states with distinct transcriptional and developmental potentials (Hough et al.; 2014; Kumar et al.; 2014; Tsakiridis et al.; 2014). Therefore, other yet to be identified intermediate states that sit between mESC and EpiSCs might be identified.

In addition to intermediate states, totipotent-like states with the potential to contribute to both embryonic and extra-embryonic lineages have been described. In one study, Macfarlan et al identified a rare transient population of mESC with embryonic two-cell (2C) like features that could be identified by MERV-L retrotransposon expression. These 2C-like cells lack some key pluripotency proteins, including OCT4, SOX2 and NANOG, and surprisingly acquired the developmental potential reminiscent of totipotency (Macfarlan et al.; 2012). Remarkably, nearly all ESCs cycle in and out of this totipotent-like state, a process partially controlled by histone-modifying enzymes. Induction of 2C-like cells could be facilitated by chromatin reprogramming through down-regulation of the chromatin-assembly activity of CAF-1 (Ishiuchi et al.; 2015). Most recently, however, an in depth single cell RNA-sequencing analysis showed that 2C-like cells are globally more similar to blastocysts than to two-cell stage embryonic cells (Kolodziejczyk et al.; 2015). Thus, the true identity of 2C-like cells remains unclear. In a separate study, Morgani et al found a Hex-positive (Hex is an extra-embryonic endoderm marker) fraction within ground state mESC cultures that not only co-expressed epiblast and extra-embryonic marker genes but also contributed to both lineages in chimeric embryos (Morgani et al.; 2013). In addition to

these rodent studies, hPSCs with heightened potency have been also described with transient BMP4 treatment, however, their developmental potential remains elusive (Yang et al.; 2015). The temporal identities of these totipotent-like states likely precede that of naïve ESCs in developmental terms. It remains unknown whether totipotent stem cells or cells with expanded developmental potentials can be stabilized in culture.

The experimental accessibility of most developmental stages of mouse embryogenesis has made derivation of pluripotent cell types from different time points possible. Also, recent studies have demonstrated that the derived cells are highly plastic and can interconvert in response to extracellular signals (Pera and Tam, 2010). Although discrete states could be stabilized *in vitro*, it should be noted that animal development is a continuous process and temporal states captured *in vitro* likely only represent a small group of cells frozen in time in specific cell culture environments. Future investigations of PSCs with different timestamps will help delineate the regulatory programs underlying ontogenesis *in vivo*.

Spatially distinct pluripotent states

Animal development is a dynamic process that not only moves forward in time but also expands in space. Cells at different topological locations are exposed to diverse external stimuli that, together with intrinsic cellular cues, lead to specific fate lineage commitments in the developing embryo. Embryonic cells with distinct spatial attributes first emerge after the compaction of 8-cell embryos where an outer polarized epithelial monolayer encircles a group of inner apolar cells (Stephenson et al.; 2012). This spatial allocation of cells coincides with the first lineage specification: outside cells are committed to form the trophoblast (TE) and the inside cells become the ICM of the blastocyst. The ICM further segregates into epiblast and primitive endoderm (PE) lineages with PE facing the blastocoel and

epiblast apposed to the polar trophoblast. Following implantation into the uterine tissue, the blastocyst goes through a rapid phase of proliferation and morphogenesis into an elongated cup-like structure, the egg cylinder. Further into post-implantation development, the distally positioned epiblast undergoes cavitation and reorganization into an epithelium surrounding a central pro-amniotic cavity. These morphogenetic events are accompanied by regionalization and embryonic patterning in preparation for the subsequent establishment of the whole body plan. It is conceivable that, influenced by local cues, individual epiblast cells bear distinctive features reflective of their spatial origins.

An in depth analysis of the grafting outcomes of EpiSCs has led to the realization that they more readily colonize the anterior primitive streak of the late-streak-stage embryo (Kojima et al.; 2014). The spatial property of pluripotency became evident after the recent discovery of a novel class of EpiSCs with distinct spatial characteristics (Wu et al.; 2015). These newly derived EpiSCs were named region-selective EpiSCs or rsEpiSCs largely based on their unique ability to selectively engraft into the posterior proximal part of post-implantation epiblast, distinct from conventional EpiSCs. Following *in vitro* whole embryo culture, grafted rsEpiSCs were able to further proliferate and differentiate into the three primary germ lineages. In line with this, global transcriptomic comparison of cultured rsEpiSCs with four dissected regions (anterior-proximal, anterior-distal, posterior-proximal and posterior-distal) of the post-implantation epiblasts revealed a higher correlation between rsEpiSCs with posterior-proximal epiblast than other epiblast quadrants. Distinct grafting outcomes and global transcriptome profiles between EpiSCs and rsEpiSCs allude to the existence of spatially distinct pluripotent states. Likely other spatially unique pluripotent states may exist in the post-implantation epiblast, and future studies into this direction will certainly help enrich our understanding of epiblast

patterning and early lineages commitment. In addition to mouse, rsPSCs have also been obtained from human and rhesus PSCs. While functional evaluation of human rsPSCs using post-implantation a human epiblast is not possible, grafting human rsPSCs into a mouse embryo surprisingly resulted in the robust integration, proliferation and differentiation of human cells in the posterior epiblast, a similar outcome to mouse rsEpiSCs. This suggests that epiblast cells across different species could be spatiotemporally synchronized in a way that allow human and mouse cells to intermix during early development.

Xeno-pluripotency and interspecies chimeras

Interspecies approaches, such as mammalian hybrids and heterokaryons (Blau et al.; 1983), have provided key knowledge that would have been otherwise impossible to obtain by traditional means. Interspecies chimera formation is probably the only ethically acceptable way to study the developmental potential of human PSCs in an *in vivo* context. Primed human ESCs were first evaluated for their xeno-developmental potential following injection into mouse blastocysts and embryo transfer (James et al.; 2006). In their study, Brivanlou and colleagues found that the majority of human-mouse embryonic chimeras showed developmental retardation and human cells were rarely found in morphologically normal embryos. A similar finding was reported from a study using non-human primate ESCs (Simerly et al.; 2011). The presumed EpiSC-like identity led to the test for grafting human ESCs to the post-implantation mouse epiblast, a permissive environment for EpiSCs to thrive. Surprisingly, however, human ESCs were found incompatible with the host tissue (Wu et al.; 2015). These observations indicate that primate PSCs grown in conventional F/A-based media are inefficient in contributing to normal development of early mouse embryos (Table 2).

With the advent of naïve-like primate PSCs enthusiasm was rekindled for examining their interspecies chimeric competency, or what we refer to here as xeno-pluripotency. The outcomes, however, are inconsistent. Gafni et al reported robust human-mouse embryonic chimera formation using naïve cells cultured in NHEM medium (Gafni et al.; 2013). In contrast, Theunissen et al did not observe any chimera formation among 860 injected embryos using naïve-like hESCs derived in their own 5iLA medium, or in 436 injected embryos using NHEM cultured naïve-like hESCs previously reported by Gafni et al. To add to the puzzle, using yet another set of naïve culture condition (4i/L/b) Fang et al, demonstrated that naïve rhesus iPSCs were able to generate rhesus-mouse chimeric embryos (Fang et al.; 2014) (Table 2). Despite these seemingly contradicting results, a common observation that can be drawn from these studies is that naïve-like primate PSCs are more efficient than primed cells in integrating into the ICM of mouse blastocysts, observations which are supported by a couple of other studies using reset naïve cells (Masaki et al.; 2015; Takashima et al.; 2014). It remains an unresolved issue whether current naïve-like human PSCs are able to cross the xeno-barrier and efficiently contribute to the later developmental stages of another species. While all of the mentioned studies used mouse as the host species, since the evolutionary distance between human and mouse is about 90 million years (<http://www.timetree.net>), it will be interesting to test the developmental potential of naïve-like human PSCs in animal hosts that are evolutionarily closer to humans.

Notwithstanding naivety, the xeno-pluripotent property of primed human rsPSCs to differentiate into all three embryonic germ lineages in an interspecies chimeric embryo opens a window of opportunity to study early human developmental events and understand human vs. mouse developmental differences that are otherwise inaccessible (Table 2). With further improvement of embryo culture,

some remaining questions could be properly addressed. For example, it remains unknown to what extent can human rsPSCs differentiate in a developing mouse embryo. Additionally, it will be important to test whether such differentiation is efficient enough to enable robust examination of developmental differences. Alternatively, grafting rsPSCs in a more accessible model system, such as the developing chick embryo, and analyzing their fate at desired developmental stages could potentially help further reveal the xeno-developmental potential of human rsPSCs (Izpisua Belmonte et al.; 1992; 1993; Stern, 2005).

As far as interspecies chimeras are concerned, and due to a lack of authentic ESCs, earlier work has relied on mixing early embryos or isolated embryonic cells from two different species for generating chimeras (Table 2). Initial trials with *Mus musculus* (mouse) -*Rattus* (rat) (Evolutionary distance: 17.9 Mya) (Gardner and JOHNSON, 1973; Rossant, 1976; Stern, 1973; ZEILMAKER, 1973) and mouse-*Myodes glareolus* (bank vole) (Evolutionary distance: 30.4 Mya) (Mystkowska, 1975) mostly yielded non-viable embryos. In 1980 Rossant and Frels reported the first interspecies chimeras undergoing normal development in mammals (Rossant and Frels, 1980). In this study they used two rodent species: *Mus musculus* and *Mus caroli* (ryukyu mouse), species that are closely related with an evolutionary distance of only about 6.5 Mya. Since then, live chimeras have been generated between *Ovis aries* (sheep) and *Capra hircus* (goat), 9.9 Mya apart (Fehilly et al.; 1984); and *Bos Taurus* (cow) and *Bos indicus* (zebu), 0.5 Mya apart (Williams et al.; 1990). Of note is that the pairs of species used in these studies are evolutionarily close in distance, sharing more than 97% of their genomic sequences. These early studies led to the conclusion that irreconcilable differences in the course of embryogenesis precluded formation of viable interspecies chimeras from evolutionarily divergent species. While this assumption is likely true, the question of how much evolutionary divergence could be tolerated by

pluripotent cells from two species was recently challenged by the successful generation of live chimeras between *Mus musculus* and *apodemus sylvaticus* (wood mouse), which diverged about 11.4 million years ago, a feat achieved with the use of naïve ESCs (Xiang et al.; 2008). In addition, live mouse-rat chimeras were also obtained via injection of naïve mouse or rat PSCs into host rat or mouse blastocysts respectively, following embryo transfer to surrogates of the host species (Kobayashi et al.; 2010). These studies suggest that in vitro cultured rodent PSCs may acquire new features that allow them to cross xeno-boundaries that are normally not possible by mixing in vivo embryonic cells. It will be interesting to see whether this property of cultured PSCs can be further harnessed for creating interspecies chimeras of more divergent evolutionary origins, such as the mouse and bank vole. Also, de novo derivation of other xeno-pluripotent stem cells (xPSCs) or artificial pluripotent states created through cellular reprogramming (Tonge et al.; 2014; Wu and Belmonte, 2014) will offer further important evolutionary insights.

Engineering-minded approaches may help increase the efficiency and extend the degree of PSCs for crossing xeno-boundaries during embryonic development. These approaches will require a deeper understanding of the molecular and cellular events unleashed by interspecies cell mixing in early development. Two key processes are potentially involved, heterochrony and cell competition. Heterochrony, a change in the relative timing or rate of a developmental process, may account for many of the evolutionary divergences observed. Examining heterochrony at genetic, molecular and cellular levels will help us understand how development is modified to produce evolutionary changes and explain the inefficiency observed with the formation of interspecies chimeras (Smith, 2003). Cell-cell competition, the process of eliminating unfit or unwanted cells, is gaining increasing recognition as an evolutionarily conserved mechanism for development, tissue homeostasis, organ size con-

tol, and stem cell maintenance (Clavería et al.; 2013; Johnston, 2009). Cell competition was first studied in *Drosophila* where cells carrying a Minute mutation were outcompeted by wild-type cells with metabolic advantages (Morata and Ripoll, 1975). Later studies in mammalian systems revealed that this process is universal and highly conserved (Amoyel and Bach, 2014). In addition to classical model, myc-induced super-competition constitutes another mode of cell competition whereby cells with higher Myc expression outcompete neighboring wild-type cells (Amoyel and Bach, 2014). Both types of cell competition have thus far only been examined in the intraspecific setting and their roles in interspecies chimera formation await to be explored. Interestingly, by using a genome-wide cheater screening Zwaka and colleagues identified a network of genes whose down-regulation confers embryonic cells with the ability to out-compete wild-type cells in development, a feature reminiscent of myc-driven super-competition (Dejosez et al.; 2013). Another form of cell competition that is relevant in an interspecific context is cell cycle differences. Faster dividing cells from one species will likely dominate and out-compete slower dividing cells from the other species during development, affecting the degree of chimerism. Armed with these mechanistic information, synthetic biology approaches to program mammalian cell behavior (Lienert et al.; 2014); or modulation of cell-cell competition during early development (Clavería et al.; 2013), may expand the repertoire of viable interspecies chimeras and offer invaluable insights into animal development in an evolutionary context.

The generation of human-animal chimeras, if achieved, will offer tremendous advantages for regenerative medicine. One possible application is *in vivo* drug screening. The current approaches for drug development include: *in vitro* screening, *in vivo* animal models, and eventually multiphase clinical trials in humans. For *in vitro* screening patient samples and immortalized cell lines are convention-

ally used. Compound screening using patient samples is limited by their availability and expansion in culture. Alternatively, immortalized cell lines provide an unlimited number of cells but their use is often complicated by genetic and metabolic abnormalities introduced by immortalization. *In vivo* transgenic mouse models have been widely adopted for modeling human diseases and consequently serve as “*in vivo*” drug screening platforms. However, there are considerable anatomical, physiological and behavioral differences between mice and humans that limit the degree to which insights derived from the mouse models can be applied to understanding human biology. The drawback of using animal models has been underscored by the failure of translating several successful preclinical animal tests into human clinical trials. Interspecies chimeras draw strength from both *in vitro* human cell-based screening and *in vivo* animal models and hold the potential to be a superior preclinical testing platform for more accurate prediction of clinical outcomes.

Another future therapeutic application is the potential to obtain more mature and functional cells, tissues and even organs from hPSCs in an *in vivo* environment. Despite the enormous potential that has been unleashed by pluripotent human ESCs and iPSCs, current *in vitro* strategies for differentiation to obtain functional and mature cell types for transplantation have been met with several major limitations: 1) only limited immature cell types of fetal or neonatal origin can be produced (Hrvatin et al.; 2014) and in most cases are unsuitable for transplantation (Wu and Hochedlinger, 2011); 2) differentiation efficiencies vary across cell lines and often necessitate laborious optimization (Osafune et al.; 2008); 3) differentiating cultures often contain undifferentiated pluripotent fractions that pose tumor risks; 4) large-scale production to meet the clinical demand remains challenging; and 5) we are still far from generating highly complex tissues and organs *in vitro* (Lancaster and Knoblich, 2014). Differentiating hPSCs throu-

gh the normal course of embryo development in an *in vivo* environment of an animal host offers potential solutions to some of these challenges. Stochastic contribution of donor PSCs in chimera generation, however, is not ideal for organ generation, where minimal host cell contamination is imperative.

Interspecies chimeric complementation

Throughout evolution, nature has evolved a sophisticated and robust system to generate functional tissues and organs during the normal course of embryo development. The intrinsic genetic program works seamlessly with extrinsic developmental niches in a highly regulated spatiotemporal manner to enable embryonic cells to commit to specific cell lineages and be organized into higher-order tissue architectures. A better understanding of these developmental principles has been possible thanks to the powerful combination of gene-targeting technologies with germ-line competent ESCs for the generation of genome edited rodent models. These and other technologies have provided unprecedented insights into how specific genetic and epigenetic factors orchestrate organismal embryonic development. Alterations in the expression of these factors during embryonic development, and despite the existence of an intact extrinsic embryonic niche, leads to tissue and organ impairment, generating in some cases, embryos lacking entire cell lineage(s) and/or organs. To name a few: homozygous deletion of *Pdx1* gene in mice disables the pancreatic developmental program and results in the generation of apancreatic mice that will die soon after birth (Offield et al.; 1996), mouse embryos homozygous for the *Lhx1* allele lacked kidney development, targeted disruption of *Nkx2.5* gene in mice leads to embryonic lethality around embryonic day 10.5 with retarded cardiac development (Lyons et al.; 1995).

By genetically disabling organogenesis, the extrinsic developmental niches become “emp-

ty” due to the inability of gene(s)-altered progenitors to populate the embryonic niches. Donor wild type PSCs can then be used for the generation of chimeric animals and to “fill” these empty developmental niches. A pioneer technique, blastocyst complementation (named so because donor cells were introduced to the host at the blastocyst stage), was introduced by Alt and colleagues in 1993 (Chen et al.; 1993) when they demonstrated that wild type mouse ESCs could colonize *Rag2*^{-/-} mouse blastocysts and generated normal T and B lymphocytes exclusively of donor origin. For cells other than lymphocytes, Wu et al employed *Hprt*-deficient blastocyst complementation to derive embryonic fibroblasts from donor mutant ESCs without a selection marker (Wu et al.; 2002). This approach is particularly useful for mutations in donor ESCs that lead to early embryonic lethality. In addition to cells, organ complementation was first attempted by Douglas Melton and colleagues in 2007 (Stanger et al.; 2007). In this study they used wild type mouse ESCs to complement *Pdx1*-deficient mouse blastocysts. As a result, the entire pancreatic epithelium was derived from the donor ESCs. Interestingly, in the same study, an alternative complementation approach in which conditional progenitor cell ablation based on diphtheria toxin A (DTA) was used to eliminate *PDX1*+ pancreatic- or *LAP*+ (liver-enriched transcriptional activator) hepatic- progenitors during development and donor ESCs were able to successfully complement these progenitor deficiencies. Similarly, Espejel et al complemented *Fah*-deficient blastocysts with wild type iPSCs to demonstrate that iPSCs could differentiate into hepatocytes independent of cell fusion (Espejel et al.; 2010). DTA-based cell ablation has been used most recently to eliminate *NKX2.5*+ cardiac progenitors followed by introduction of wild type ESCs. These wild type ESCs were able to successfully compensate for the loss of progenitors in the developing heart (Sturzu et al.; 2015).

Interspecific blastocyst complementation

was first suggested in a study reporting the generation of live mouse-wood mouse chimeras (Xiang et al.; 2008). It was not until 2010 that a milestone paper from Nakauchi's group (Kobayashi et al.; 2010) demonstrated this potential between mouse and rat. In their study rat PSCs were used to complement mouse Pdx1-null blastocysts and as a result, an entire rat pancreatic epithelium could be generated in the mouse host. Afterwards, Isotani et al successfully complemented blastocysts from nude mice lacking a thymus with rat ESCs and generated a functional xenogenic rat thymus (Isotani et al.; 2011). Usui et al tried complementing Sall1-null blastocysts to generate kidneys. When mouse PSCs were used, the kidney was successfully generated via blastocyst complementation, however, rat iPSCs failed in this context, suggesting that key molecules involved in the interaction between mesenchyme and the ureteric buds during kidney development might not be conserved between mice and rats (Usui et al.; 2012).

Despite only two successful reports to date, the interspecific blastocyst complementation platform has raised an intriguing possibility for the generation of functional human cells/tissues/organs in animal hosts. Due to its resemblance to humans in anatomy, physiology, organ size and cell cycle characteristics, the pig could be a possible candidate.

With the recent completion of swine genome sequencing (Groenen et al.; 2012), together with the successful development of somatic cell nuclear transfer (SCNT) technologies (Lai, 2002; Park et al.; 2001), the pig has emerged as one of the most popular large animal models in biomedical research (Prather et al.; 2013). This has been further enhanced by the advancement of genetic engineering technologies such as homologous recombination (Lai, 2002), zinc finger nucleases (ZFN) (Hauschild et al.; 2011; Whyte and Prather, 2012), transcription activator-like effector nuclease (TALEN) (Carlson et al.; 2012), and the clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) with RNA-guided

nucleases, such as Cas9 (CRISPR-CAS9) (Hai et al.; 2014; Wang et al.; 2015; Whitworth et al.; 2014). The combination of SCNT with genetically modified pig somatic cells has produced a number of valuable porcine models of human diseases, including diabetes (Renner et al.; 2010; Umeyama et al.; 2009), cystic fibrosis (Rogers et al.; 2008), retinitis pigmentosa (Petters et al.; 1997; Ross et al.; 2012), spinal muscular atrophy (Lorson et al.; 2011) and Alzheimer's disease (Kragh et al.; 2009). Intraspecific blastocyst complementation in the pig has also been achieved by Nakauchi and colleagues (Matsunari et al.; 2013). In their study, the authors cloned fibroblasts overexpressing HES1 under the Pdx1 promoter. Pdx1-Hes1 transgene expression suppressed the pancreatic program thus leading to the creation of a pancreatogenesis-disabled pig blastocyst. Since chimeric-competent pig PSCs were not available, the authors cloned fibroblasts expressing the huKO fluorescent protein and used blastomeres isolated from huKO embryos to complement the Pdx1-Hes1 blastocysts. As a result, huKO blastomeres were able to contribute to chimera formation and generated an entire huKO positive pancreatic epithelium. Moreover, the chimeric pigs generated by complementation were able to grow into adulthood with a functional pancreas.

Despite the success, it is difficult to implement SCNT in a standard laboratory. With the advent of programmable nucleases including ZFNs, TALENs and CAS, genome editing has become more precise and efficient (Doudna and Charpentier, 2014; Gaj et al.; 2013). These nucleases can recognize specific DNA sequences and generate double strand breaks (DSBs) at predetermined genomic loci. Once DSBs are created two major cellular DSBs repair mechanisms (non-homologous end joining (NHEJ) and homology-directed repair (HDR)) are activated through which targeted genome modification can be achieved. These programmable nucleases not only facilitate genome editing using cultured cell lines,

but also, more importantly, allow for direct genome editing in early embryos for the fast generation of transgenic animals. Error-prone NHEJ produces indels in the genome that will lead to loss-of-function of gene(s) of interest. A NHEJ-based knockout strategy is highly efficient and thus has been successfully achieved in a wide variety of species including mouse, rat, pig, sheep, cow and non-human primates (Geurts et al.; 2009; Hai et al.; 2014; Hauschild et al.; 2011; Niu et al.; 2014; Sung et al.; 2013; Wang et al.; 2013). Moreover, the CRISPR-Cas9 system allows multiplex gene editing, which is advantageous for the generation of multiple-gene knockouts simultaneously. Therefore, nucleases-mediated one-cell gene editing is potentially a more accessible approach for editing host embryos for blastocyst complementation.

As mentioned above, it remains unknown which types of hPSCs can efficiently cross xeno-barriers. Also it should be pointed out that there is a larger evolutionary distance between humans and pigs (95 Mya) than between humans and mice (90.1 Mya). The choice of pigs as hosts for production of human organs with hPSCs is rather based on organ size, physiology, ample supply and amenability to be raised in a clean environment. From a developmental point of view, however, pigs have features distinct from both humans and mice which may be advantageous or disadvantageous, for example: 1) Presence of porcine ICM lasts for a longer time period (about 6-7 days) compared to that of mice (1 day) and humans (3 days)(Oestrup et al.; 2009). 2) Both human and pig epiblasts assume a disk-shaped epiblast layer whereas mice develop a cup-shaped epiblast. 3) Pigs have epitheliochorial placentae, which are less invasive than haemochorial placentae typical of humans and mice. To address the key question of whether hPSCs can cross species barriers and contribute to early pig development, it is imperative that hPSCs are empirically tested following injection into early pig embryos and embryo transfer to pseudopregnant sows. Practically speaking

this is not trivial and calls for collaborative efforts across many disciplines including embryologists, veterinarians, stem cell biologists, genome editing experts, clinicians and bioethicists. Moreover, pigs may not be the right host as currently there is lack of information regarding how divergent the developmental programs, cell-cell communications, signaling for lineage specifications and allocations are shared between humans and pigs. In addition to pigs, we also need to consider other animal species such as sheep (95 Mya), goat (95 Mya), cow (95 Mya) and rabbit (90.1 Mya), among others. Evolutionarily closer non-human primates (e.g. common marmoset, 41.8 Mya; rhesus macaque, 27.3 Mya; Chimp, 6.2 Mya), however, are unlikely to be considered due to practical and ethical reasons.

In addition to blastocyst complementation, there are other forms of chimeric complementation: 1) Tetraploid complementation, the most stringent *in vivo* pluripotency test, is probably the ultimate chimeric complementation with donor ESCs contributing to all structures in the fetus(Nagy et al.; 1993). It will be intriguing to know whether this can work in an interspecies scenario where PSCs from one species can generate an entire living organism inside the tetraploid embryo of another species. 2) Since human rPSCs can be incorporated and differentiated in the epiblast of gastrula mouse embryos, interspecies epiblast complementation may help enrich human cells in early peri-gastrula developmental niches and generate early human progenitor cells. 3) *In utero* conceptus complementation with human lineage progenitors offers as an alternative way to generate human organs in organogenesis-disabled livestock (Rashid et al.; 2014). Previous studies on grafting human primary cells, or cell derivatives generated from hPSCs, to a wide variety of experimental animals have paved the way for gaining important insights into key parameters, -among them, the cellular and molecular host niche environment, cross-species signaling interplays and developmentally permissive spa-

tiotemporal attributes-, that are important for successful human cell engrafting following in utero injection (Fisher et al.; 2013; Nicholas et al.; 2013; Si-Tayeb et al.; 2009; Zhang et al.; 2001).

We have come a long way since the first capture of embryonic pluripotency in culture. The derivation of mESCs has transformed modern biology. Their abilities to indefinitely expand in vitro and generate all adult lineages in vivo, combined with gene editing technologies, have provided us with a vast treasure of human disease models. The quest for understanding extrinsic and intrinsic cues underlying pluripotency has contributed to the recent isolation of various spatiotemporally divergent pluripotent states. Chimeric-competency is no longer a privilege of mESCs. Naïve ESCs capable of contributing to germline chimeras have been derived from other rodents and most recently from the cynomolgus monkey. Chimeric-competency has also been expanded into the realm of interspecies with naïve ESCs efficiently crossing xeno-boundaries among rodents for the generation of live interspecies chimeras. The discovery of a spectrum of pluripotent states across intra- and inter-species domains will open new avenues for uncovering novel and thought-provoking areas of investigation in embryonic development, pathogenesis, aging and evolution.

These advances in animal models go hand in hand with the rapidly evolving field of human PSCs and regenerative medicine. hPSCs hold great potential to revolutionize the practice of medicine since they constitute the source from where unlimited cells, tissues or even organs could be derived to treat numerous debilitating disorders. Despite substantial progress, to date, no hPSCs-based therapies have transitioned from experimental to clinical practice. Infused with novel concepts in pluripotency and equipped with the unique properties of naïve and region-specific hPSCs, regenerative medicine applications unlocking the full potential of hPSCs can be envisioned. Empowered by interspecies chimeric compe-

tent rsPSCs, naïve hPSCs, or other novel PSC types, complex tissue and organ generation may, in a not too distant future, become feasible.

References:

- Amoyel, M.; and Bach, E.A. (2014). *Cell competition: how to eliminate your neighbours*. Development 141, 988-1000.
- Aramaki, S.; Hayashi, K.; Kurimoto, K.; Ohta, H.; Yabuta, Y.; Iwanari, H.; Mochizuki, Y.; Hamakubo, T.; Kato, Y.; Shirahige, K.; et al. (2013). *A Mesodermal Factor, T, Specifies Mouse Germ Cell Fate by Directly Activating Germline Determinants*. Developmental Cell 27, 516-529.
- Belmonte, J.C.I.; Callaway, E.M.; Caddick, S.J.; Churchland, P.; Feng, G.; Homanics, G.E.; Lee, K.-F.; Leopold, D.A.; Miller, C.T.; Mitchell, J.F.; et al. (2015). *Brains, Genes, and Primates*. Neuron 86, 617-631.
- Berge, ten, D.; Kurek, D.; Blauwkamp, T.; Koole, W.; Maas, A.; Eroglu, E.; Siu, R.K.; and Nusse, R. (2011). *Embryonic stem cells require Wnt proteins to prevent differentiation to epiblast stem cells*. Nature Cell Biology 13, 1-8.
- Bernemann, C.; Greber, B.; Ko, K.; Sterneckert, J.; Han, D.W.; Araúzo-Bravo, M.J.; and Schöler, H.R. (2011). *Distinct Developmental Ground States of Epiblast Stem Cell Lines Determine Different Pluripotency Features*. Stem Cells 29, 1496-1503.
- Blakeley, P.; Fogarty, N.M.E.; del Valle, I.; Wamaitha, S.E.; Hu, T.X.; Elder, K.; Snell, P.; Christie, L.; Robson, P.; and Niakan, K.K. (2015). *Defining the three cell lineages of the human blastocyst by single-cell RNA-seq*. Development 142, 3151-3165.
- Blau, H.M.; Chiu, C.-P.; and Webster, C. (1983). *Cytoplasmic activation of human nuclear genes in stable heterocaryons*. Cell 32, 1171-1180.
- Boroviak, T.; Loos, R.; Bertone, P.; Smith, A.; and Nichols, J. (2014). *The ability of in-*

- ner-cell-mass cells to self-renew as embryonic stem cells is acquired following epiblast specification.* *Nature Cell Biology* 16, 516-528.
- Brons, I.G.M.; Smithers, L.E.; Trotter, M.W.B.; Rugg-Gunn, P.; Sun, B.; Chuva de Sousa Lopes, S.M.; Howlett, S.K.; Clarkson, A.; Åhrlund-Richter, L.; Pedersen, R.A.; et al. (2007). *Derivation of pluripotent epiblast stem cells from mammalian embryos.* *Nature* 448, 191-195.
 - Buehr, M.; Meek, S.; Blair, K.; Yang, J.; Ure, J.; Silva, J.; McLay, R.; Hall, J.; Ying, Q.-L.; and Smith, A. (2008). *Capture of Authentic Embryonic Stem Cells from Rat Blastocysts.* *Cell* 135, 1287-1298.
 - Carlson, D.F.; Tan, W.; Lillico, S.G.; Stverakova, D.; Proudfoot, C.; Christian, M.; Voytas, D.F.; Long, C.R.; Whitelaw, C.B.A., and Fahrenkrug, S.C. (2012). *Efficient TALEN-mediated gene knockout in livestock.* *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 17382-17387.
 - Chan, Y.-S.; Göke, J.; Ng, J.-H.; Lu, X.; Gonzales, K.A.U.; Tan, C.-P.; Tng, W.-Q.; Hong, Z.-Z.; Lim, Y.-S., and Ng, H.H. (2013). *Induction of a human pluripotent state with distinct regulatory circuitry that resembles preimplantation epiblast.* *Cell Stem Cell* 13, 663-675.
 - Chang, K.-H., and Li, M. (2013). *Clonal isolation of an intermediate pluripotent stem cell state.* *Stem Cells* 31, 918-927.
 - Chen, J.; Lansford, R.; Stewart, V.; Young, F., and Alt, F.W. (1993). *RAG-2-deficient blastocyst complementation: an assay of gene function in lymphocyte development.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 4528-4532.
 - Chen, L.R.; Shiue, Y.-L.; Bertolini, L.; Medrano, J.F.; BonDurant, R.H., and Anderson, G.B. (1999). *Establishment of pluripotent cell lines from porcine preimplantation embryos.* *The* 52, 195-212.
 - Chen, Y.; Niu, Y.; Li, Y.; Ai, Z.; Kang, Y.; Shi, H.; Xiang, Z.; Yang, Z.; Tan, T.; Si, W., et al. (2015). *Generation of Cynomolgus Monkey Chimeric Fetuses using Embryonic Stem Cells.* *Cell Stem Cell* 17, 116-124.
 - Chia, N.-Y.; Chan, Y.-S.; Feng, B.; Lu, X.; Orlov, Y.L.; Moreau, D.; Kumar, P.; Yang, L.; Jiang, J.; Lau, M.-S., et al. (2010). *A genome-wide RNAi screen reveals determinants of human embryonic stem cell identity.* *Nature* 468, 316-320.
 - Clavería, C.; Giovinzano, G.; Sierra, R., and Torres, M. (2013). *Myc-driven endogenous cell competition in the early mammalian embryo.* *Nature* 500, 39-44.
 - Dejosez, M.; Ura, H.; Brandt, V.L., and Zwaka, T.P. (2013). *Safeguards for cell cooperation in mouse embryogenesis shown by genome-wide cheater screen.* *Science* 341, 1511-1514.
 - Di Stasi, A.; Tey, S.-K.; Dotti, G.; Fujita, Y.; Kennedy-Nasser, A.; Martinez, C.; Straathof, K.; Liu, E.; Durett, A.G.; Grilley, B., et al. (2011). *Inducible Apoptosis as a Safety Switch for Adoptive Cell Therapy.* *N Engl J Med* 365, 1673-1683.
 - Doudna, J.A., and Charpentier, E. (2014). *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9.* *Science* 346, 1258096-1258096.
 - Duggal, G.; Warriar, S.; Ghimire, S.; Broekaert, D.; Van der Jeught, M.; Lierman, S.; Deroo, T.; Peelman, L.; Van Soom, A.; Cornelissen, R., et al. (2015). *Alternative Routes to Induce Naïve Pluripotency in Human Embryonic Stem Cells.* *Stem Cells* 33, 2686-2698.
 - Espejel, S.; Roll, G.R.; McLaughlin, K.J.; Lee, A.Y.; Zhang, J.Y.; Laird, D.J.; Okita, K.; Yamanaka, S., and Willenbring, H. (2010). *Induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes have the functional and proliferative capabilities needed for liver regeneration in mice.* *J. Clin. Invest.* 120, 3120-3126.
 - Evans, M.J.; and Kaufman, M.H. (1981). *Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos.* *Nature* 292, 154-156.
 - Evans, M.J.; Notarianni, E.; Laurie, S.; and Moor, R.M. (1990). *Derivation and preliminary characterization of pluripotent cell lines from porcine and bovine blastocysts.* *The* 33, 125-128.

- Fang, R.; Liu, K.; Zhao, Y.; Li, H.; Zhu, D.; Du, Y.; Xiang, C.; Li, X.; Liu, H.; Miao, Z., et al. (2014). *Generation of naive induced pluripotent stem cells from rhesus monkey fibroblasts*. *Cell Stem Cell* 15, 488-496.
- Fehilly, C.B.; Willadsen, S.M., and Tucker, E.M. (1984). *Interspecific chimaerism between sheep and goat*. *Nature* 307, 634-636.
- Fisher, J.E.; Lillegard, J.B.; McKenzie, T.J.; Rodysill, B.R.; Wettstein, P.J., and Nyberg, S.L. (2013). *In utero Transplanted Human Hepatocytes Allows for Postnatal Engraftment of Human Hepatocytes in Pigs*. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 19, 328-335.
- Gafni, O.; Weinberger, L.; Mansour, A.A.; Manor, Y.S.; Chomsky, E.; Ben-Yosef, D.; Kalma, Y.; Viukov, S.; Maza, I.; Zviran, A., et al. (2013). *Derivation of novel human ground state naive pluripotent stem cells*. *Nature* 504, 282-286.
- Gaj, T.; Gersbach, C.A.; and Barbas, C.F. (2013). *ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering*. *Trends in Biotechnology* 31, 397-405.
- Gardner, R.L., and JOHNSON, M.H. (1973). *Investigation of early mammalian development using interspecific chimaeras between rat and mouse*. *Nature*.
- Gardner, R.L.R.; Lyon, M.F.M.; Evans, E.P.E., and Burtenshaw, M.D.M. (1985). *Clonal analysis of X-chromosome inactivation and the origin of the germ line in the mouse embryo*. *J Embryol Exp Morphol* 88, 349-363.
- Geurts, A.M.; Cost, G.J.; Freyvert, Y.; Zeitler, B.; Miller, J.C.; Choi, V.M.; Jenkins, S.S.; Wood, A.; Cui, X.; Meng, X., et al. (2009). *Knockout Rats via Embryo Microinjection of Zinc-Finger Nucleases*. *Science* 325, 433-433.
- Groenen, M.A.M.; Archibald, A.L.; Uenishi, H.; Tuggle, C.K.; Takeuchi, Y.; Rothschild, M.F.; Rogel-Gaillard, C.; Park, C.; Milan, D.; Megens, H.-J., et al. (2012). *Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution*. *Nature* 491, 393-398.
- Gurdon, J.B. (1962). *The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles*. *J Embryol Exp Morphol* 10, 622-640.
- Hackett, J.A., and Surani, M.A. (2014). *Regulatory principles of pluripotency: from the ground state up*. *Cell Stem Cell* 15, 416-430.
- Hai, T.; Teng, F.; Guo, R.; Li, W., and Zhou, Q. (2014). *One-step generation of knockout pigs by zygote injection of CRISPR/Cas system*. *Cell Research* 24, 372-375.
- Han, D.W.; Tapia, N.; Joo, J.Y.; Greber, B.; Araúzo-Bravo, M.J.; Bernemann, C.; Ko, K.; Wu, G.; Stehling, M.; Do, J.T., et al. (2010). *Epiblast Stem Cell Subpopulations Represent Mouse Embryos of Distinct Pregastrulation Stages*. *Cell* 143, 617-627.
- Han, X.; Chen, M.; Wang, F.; Windrem, M.; Wang, S.; Shanz, S.; Xu, Q.; Oberheim, N.A.; Bekar, L.; Betstadt, S., et al. (2013). *Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice*. *Cell Stem Cell* 12, 342-353.
- Hanna, J.; Cheng, A.W.; Saha, K.; Kim, J.; Lengner, C.J.; Soldner, F.; Cassady, J.P.; Muffat, J.; Carey, B.W., and Jaenisch, R. (2010). *Human embryonic stem cells with biological and epigenetic characteristics similar to those of mouse ESCs*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107, 9222-9227.
- Hauschild, J.; Petersen, B.; Santiago, Y.; Queisser, A.-L.; Carnwath, J.W.; Lucas-Hahn, A.; Zhang, L.; Meng, X.; Gregory, P.D.; Schwitzer, R., et al. (2011). *Efficient generation of a biallelic knockout in pigs using zinc-finger nucleases*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 12013-12017.
- Hayashi, K., and Surani, M.A. (2009). *Self-renewing epiblast stem cells exhibit continual delineation of germ cells with epigenetic*

- reprogramming *in vitro*. *Development* 136, 3549-3556.
- Hayashi, K.; Ogushi, S.; Kurimoto, K.; Shimamoto, S.; Ohta, H., and Saitou, M. (2012). *Offspring from oocytes derived from in vitro primordial germ cell-like cells in mice*. *Science* 338, 971-975.
 - Hayashi, K.; Ohta, H.; Kurimoto, K.; Aramaki, S., and Saitou, M. (2011). *Reconstitution of the Mouse Germ Cell Specification Pathway in Culture by Pluripotent Stem Cells*. *Cell* 146, 519-532.
 - Hermerén, G. (2015). Ethical considerations in chimera research. *Development* 142, 3-5.
 - Hough, S.R.; Thornton, M.; Mason, E.; Mar, J.C.; Wells, C.A., and Pera, M.F. (2014). *Single-Cell Gene Expression Profiles Define Self-Renewing, Pluripotent, and Lineage Primed States of Human Pluripotent Stem Cells*. *Stem Cell Reports* 2, 881-895.
 - Hrvatin, S.; O'Donnell, C.W.; Deng, F.; Millman, J.R.; Pagliuca, F.W.; Dilorio, P.; Reznia, A.; Gifford, D.K., and Melton, D.A. (2014). *Differentiated human stem cells resemble fetal, not adult, β cells*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, 3038-3043.
 - Huang, K.; Maruyama, T., and Fan, G. (2014). *The Naïve State of Human Pluripotent Stem Cells: A Synthesis of Stem Cell and Preimplantation Embryo Transcriptome Analyses*. *Stem Cell* 15, 410-415.
 - Huang, Y.; Osorno, R.; Tsakiridis, A., and Wilson, V. (2012). *In Vivo Differentiation Potential of Epiblast Stem Cells Revealed by Chimeric Embryo Formation*. *Cell Reports*.
 - Hyun, I. (2015). *From naïve pluripotency to chimeras: a new ethical challenge?* *Development* 142, 6-8.
 - Hyun, I.; Taylor, P.; Testa, G.; Dickens, B.; Jung, K.W.; McNab, A.; Robertson, J.; Skene, L., and Zoloth, L. (2007). *Ethical Standards for Human-to-Animal Chimera Experiments in Stem Cell Research*. *Cell Stem Cell* 1, 159-163.
 - Irie, N.; Weinberger, L.; Tang, W.W.C.; Kobayashi, T.; Viukov, S.; Manor, Y.S.; Dietmann, S.; Hanna, J.H., and Surani, M.A. (2015). *SOX17 Is a Critical Specifier of Human Primordial Germ Cell Fate*. *Cell* 160, 253-268.
 - Ishiuchi, T.; Enriquez-Gasca, R.; Mizutani, E.; Bošković, A.; Ziegler-Birling, C.; Rodriguez-Terrones, D.; Wakayama, T.; Vaquerizas, J.M., and Torres-Padilla, M.-E. (2015). *Early embryonic-like cells are induced by downregulating replication-dependent chromatin assembly*. *Nature Structural & Molecular Biology* 22, 662-671.
 - Isotani, A.; Hatayama, H.; Kaseda, K.; Ikawa, M., and Okabe, M. (2011). *Formation of a thymus from rat ES cells in xenogeneic nude mouse-rat ES chimeras*. *Genes to Cells* 16, 397-405.
 - Izpisua Belmonte, J.C.; Brown, J.M.; Crawley, A.; Duboule, D., and Tickle, C. (1992). *Hox-4 gene expression in mouse/chicken heterospecific grafts of signalling regions to limb buds reveals similarities in patterning mechanisms*. *Development* 115, 553-560.
 - Izpisua Belmonte, J.C.; De Robertis, E.M.; Storey, K.G.; and Stern, C.D. (1993). *The homeobox gene gooseoid and the origin of organizer cells in the early chick blastoderm*. *Cell* 74, 645-659.
 - James, D.; Noggle, S.A.; Swigut, T., and Brivanlou, A.H. (2006). *Contribution of human embryonic stem cells to mouse blastocysts*. *Developmental Biology* 295, 90-102.
 - Johnston, L.A. (2009). *Competitive interactions between cells: death, growth, and geography*. *Science* 324, 1679-1682.
 - Joo, J.Y.; Choi, H.W.; Kim, M.J.; Zaehres, H.; Tapia, N.; Stehling, M.; Jung, K.S.; Do, J.T., and Schöler, H.R. (2014). *Establishment of a primed pluripotent epiblast stem cell in FGF4-based conditions*. *Scientific Reports* 4, 7477.
 - Kawase, E.; Suemori, H.; Takahashi, N.; Okazaki, K.; Hashimoto, K., and Nakatsuji, N. (1994). *Strain difference in establishment of mouse embryonic stem (ES) cell lines*. *Int. J. Dev. Biol.* 38, 385-390.

- Kim, H.; Wu, J.; Ye, S.; Tai, C.-I.; Zhou, X.; Yan, H.; Li, P.; Pera, M., and Ying, Q.-L. (2013). *Modulation of β -catenin function maintains mouse epiblast stem cell and human embryonic stem cell self-renewal*. *Nature Communications* 4, 2403.
- Kobayashi, T.; Kato-Itoh, M., and Nakauchi, H. (2015). *Targeted organ generation using *Mixl1*-inducible mouse pluripotent stem cells in blastocyst complementation*. *Stem Cells and Development* 24, 182-189.
- Kobayashi, T.; Yamaguchi, T.; Hamanaka, S.; Kato-Itoh, M.; Yamazaki, Y.; Ibata, M.; Sato, H.; Lee, Y.-S.; Usui, J.-I.; Knisely, A.S., et al. (2010). *Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells*. *Cell* 142, 787-799.
- Kojima, Y.; Kaufman-Francis, K.; Studdert, J.B.; Steiner, K.A.; Power, M.D.; Loebel, D.A.F.; Jones, V.; Hor, A.; de Alencastro, G.; Logan, G.J., et al. (2014). *The transcriptional and functional properties of mouse epiblast stem cells resemble the anterior primitive streak*. *Cell Stem Cell* 14, 107-120.
- Kolodziejczyk, A.A.; Kim, J.K.; Tsang, J.C.H.; Ilicic, T.; Henriksson, J.; Nataraajan, K.N.; Tuck, A.C.; Gao, X.; Bühler, M.; Liu, P., et al. (2015). *Single Cell RNA-Sequencing of Pluripotent States Unlocks Modular Transcriptional Variation*. *Stem Cell* 17, 471-485.
- Kragh, P.M.; Nielsen, A.L.; Li, J.; Du, Y.; Lin, L.; Schmidt, M.; Bøgh, I.B.; Holm, I.E.; Jakobsen, J.E.; Johansen, M.G., et al. (2009). *Hemizygous minipigs produced by random gene insertion and handmade cloning express the Alzheimer's disease-causing dominant mutation APPsw*. *Transgenic Res* 18, 545-558.
- Kriks, S.; Shim, J.-W.; Piao, J.; Ganat, Y.M.; Wakeman, D.R.; Xie, Z.; Carrillo-Reid, L.; Auyeung, G.; Antonacci, C.; Buch, A., et al. (2011). *Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease*. *Nature* 480, 547-551.
- Kuijk, E.W.; van Tol, L.T.A.; van de Velde, H.; Wubbolts, R.; Welling, M.; Geijsen, N., and Roelen, B.A.J. (2012). *The roles of FGF and MAP kinase signaling in the segregation of the epiblast and hypoblast cell lineages in bovine and human embryos*. *Development* 139, 871-882.
- Kumar, R.M.; Cahan, P.; Shalek, A.K.; Satija, R.; DaleyKeyser, A.J.; Li, H.; Zhang, J.; Pardee, K.; Gennert, D.; Trombetta, J.J., et al. (2014). *Deconstructing transcriptional heterogeneity in pluripotent stem cells*. *Nature* 516, 56-61.
- Kurek, D.; Neagu, A.; Tastemel, M.; Tüysüz, N.; Lehmann, J.; van de Werken, H.J.G.; Philippsen, S.; van der Linden, R.; Maas, A.; van IJcken, W.F.J., et al. (2015). *Endogenous WNT Signals Mediate BMP-Induced and Spontaneous Differentiation of Epiblast Stem Cells and Human Embryonic Stem Cells*. *Stem Cell Reports* 4, 114-128.
- Lai, L. (2002). *Production of alpha -1,3-Galactosyltransferase Knockout Pigs by Nuclear Transfer Cloning*. *Science* 295, 1089-1092.
- Lancaster, M.A., and Knoblich, J.A. (2014). *Organogenesis in a dish: Modeling development and disease using organoid technologies*. *Science* 345, 1247125-1247125.
- Lensch, M.W.; Schlaeger, T.M.; Zon, L.I., and Daley, G.Q. (2007). *Teratoma formation assays with human embryonic stem cells: a rationale for one type of human-animal chimera*. *Cell Stem Cell* 1, 253-258.
- Li, P.; Tong, C.; Mehrian-Shai, R.; Jia, L.; Wu, N.; Yan, Y.; Maxson, R.E.; Schulze, E.N.; Song, H.; Hsieh, C.-L., et al. (2008). *Germline Competent Embryonic Stem Cells Derived from Rat Blastocysts*. *Cell* 135, 1299-1310.
- Lienert, F.; Lohmueller, J.J.; Garg, A., and Silver, P.A. (2014). *Synthetic biology in mammalian cells: next generation research tools and therapeutics*. *Nature Publishing Group* 15, 95-107.
- Lorson, M.A.M.; Spate, L.D.L.; Samuel, M.S.M.; Murphy, C.N.C.; Lorson, C.L.C.; Prather, R.S.R., and Wells, K.D.K. (2011).

- Disruption of the Survival Motor Neuron (SMN) gene in pigs using ssDNA.* Transgenic Res 20, 1293-1304.
- Ludwig, T.E.; Levenstein, M.E.; Jones, J.M.; Berggren, W.T.; Mitchen, E.R.; Franke, J.L.; Crandall, L.J.; Daigh, C.A.; Conrad, K.R.; Piekarczyk, M.S., et al. (2006). *Derivation of human embryonic stem cells in defined conditions.* Nature Biotechnology 24, 185-187.
 - Lyons, I.; Parsons, L.M.; Hartley, L.; Li, R.; Andrews, J.E.; Robb, L., and Harvey, R.P. (1995). *Myogenic and morphogenetic defects in the heart tubes of murine embryos lacking the homeo box gene Nkx2-5.* Genes & Development 9, 1654-1666.
 - Macfarlan, T.S.; Gifford, W.D.; Driscoll, S.; Lettieri, K.; Rowe, H.M.; Bonanomi, D.; Firth, A.; Singer, O.; Trono, D., and Pfaff, S.L. (2012). *Embryonic stem cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity.* Nature 487, 57-63.
 - Martello, G., and Smith, A. (2014). *The Nature of Embryonic Stem Cells.* Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 30, 647-675.
 - Martin, G.R. (1981). *Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.a. 78, 7634-7638.
 - Masaki, H.; Kato-Itoh, M.; Umino, A.; Sato, H.; Hamanaka, S.; Kobayashi, T.; Yamaguchi, T.; Nishimura, K.; Ohtaka, M.; Nakanishi, M., et al. (2015). *Interspecific in vitro assay for the chimera-forming ability of human pluripotent stem cells.* Development 142, 3222-3230.
 - Matsui, Y.; Zsebo, K., and Hogan, B.L.M. (1992). *Derivation of pluripotential embryonic stem cells from murine primordial germ cells in culture.* Cell 70, 841-847.
 - Matsunari, H.H.; Nagashima, H.H.; Watanabe, M.M.; Umeyama, K.K.; Nakano, K.K.; Nagaya, M.M.; Kobayashi, T.T.; Yamaguchi, T.T.; Sumazaki, R.R.; Herzenberg, L.A.L., et al. (2013). *Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in pancreatic cloned pigs.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.a. 110, 4557-4562.
 - Morata, G., and Ripoll, P. (1975). *Minutes: Mutants of Drosophila autonomously affecting cell division rate.* Developmental Biology 42, 211-221.
 - Morgani, S.M.; Canham, M.A.; Nichols, J.; Sharov, A.A.; Migueles, R.P.; Ko, M.S.H., and Brickman, J.M. (2013). *Totipotent Embryonic Stem Cells Arise in Ground-State Culture Conditions.* Cell Reports 3, 1945-1957.
 - Mystkowska, E.T. (1975). *Development of mouse-bank vole interspecific chimaeric embryos.* J Embryol Exp Morphol 33, 731-744.
 - Nagy, A.; Rossant, J.; Nagy, R.; Abramow-Newerly, W., and Roder, J.C. (1993). *Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.a. 90, 8424-8428.
 - Najm, F.J.; Chenoweth, J.G.; Anderson, P.D.; Nadeau, J.H.; Redline, R.W.; McKay, R.D.G., and Tesar, P.J. (2011). *Isolation of Epiblast Stem Cells from Preimplantation Mouse Embryos.* Cell Stem Cell 8, 318-325.
 - Nakaki, F.; Hayashi, K.; Ohta, H.; Kurimoto, K.; Yabuta, Y., and Saitou, M. (2013). *Induction of mouse germ-cell fate by transcription factors in vitro.* Nature 501, 222-226.
 - Nicholas, C.R.; Chen, J.; Tang, Y.; Southwell, D.G.; Chalmers, N.; Vogt, D.; Arnold, C.M.; Chen, Y.-J.J.; Stanley, E.G.; Elefanty, A.G., et al. (2013). *Functional maturation of hPSC-derived forebrain interneurons requires an extended timeline and mimics human neural development.* Cell Stem Cell 12, 573-586.
 - Nichols, J., and Smith, A. (2009). *Naive and primed pluripotent states.* Cell Stem Cell 4, 487-492.
 - Niu, Y.; Shen, B.; Cui, Y.; Chen, Y.; Wang, J.; Wang, L.; Kang, Y.; Zhao, X.; Si, W.; Li, W., et al. (2014). *Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-me-*

- diated gene targeting in one-cell embryos.* Cell 156, 836-843.
- O’Leary, T.; Heindryckx, B.; Lierman, S.; van Bruggen, D.; Goeman, J.J.; Vandewoestyne, M.; Deforce, D.; de Sousa Lopes, S.M.C., and De Sutter, P. (2012). *Tracking the progression of the human inner cell mass during embryonic stem cell derivation.* Nature Biotechnology 30, 278-282.
 - Oestrup, O.; Hall, V.; Petkov, S.G.; Wolf, X.A.; Hyldig, S., and Hyttel, P. (2009). *From Zygote to Implantation: Morphological and Molecular Dynamics during Embryo Development in the Pig.* Reproduction in Domestic Animals 44, 39-49.
 - Offield, M.F.; Jetton, T.L.; Labosky, P.A.; Ray, M.; Stein, R.W.; Magnuson, M.A.; Hogan, B.L., and Wright, C.V. (1996). *PDX-1 is required for pancreatic outgrowth and differentiation of the rostral duodenum.* Development 122, 983-995.
 - Ohinata, Y.; Ohta, H.; Shigeta, M.; Yamana, K.; Wakayama, T., and Saitou, M. (2009). *A Signaling Principle for the Specification of the Germ Cell Lineage in Mice.* Cell 137, 571-584.
 - Osafune, K.; Caron, L.; Borowiak, M.; Martinez, R.J.; Fitz-Gerald, C.S.; Sato, Y.; Cowan, C.A.; Chien, K.R., and Melton, D.A. (2008). *Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines.* Nature Biotechnology 26, 313-315.
 - Pagliuca, F.W.; Millman, J.R.; Gürtler, M.; Segel, M.; Van Dervort, A.; Ryu, J.H.; Peterson, Q.P.; Greiner, D., and Melton, D.A. (2014). *Generation of Functional Human Pancreatic β Cells In Vitro.* Cell 159, 428-439.
 - Park, K.W.; Cheong, H.T.; Lai, L., and Im, G.S. (2001). *Production of nuclear transfer-derived swine that express the enhanced green fluorescent protein.* Animal ...
 - Pera, M.F., and Tam, P.P.L. (2010). *Extrinsic regulation of pluripotent stem cells.* Nature 465, 713-720.
 - Petters, R.M.; Alexander, C.A.; Wells, K.D.; Collins, E.B.; Sommer, J.R.; Blanton, M.R.; Rojas, G.; Hao, Y.; Flowers, W.L.; Banin, E., et al. (1997). *Genetically engineered large animal model for studying cone photoreceptor survival and degeneration in retinitis pigmentosa.* Nature Biotechnology 15, 965-970.
 - Prather, R.S.; Lorson, M.; Ross, J.W.; Whyte, J.J., and Walters, E. (2013). *Genetically Engineered Pig Models for Human Diseases.* Annu. Rev. Anim. Biosci. 1, 203-219.
 - Rashid, T.; Kobayashi, T., and Nakauchi, H. (2014). *Revisiting the flight of Icarus: making human organs from PSCs with large animal chimeras.* Cell Stem Cell 15, 406-409.
 - Renner, S.; Fehlings, C.; Herbach, N.; Hofmann, A.; Waldthausen, von, D.C.; Kessler, B.; Ulrichs, K.; Chodnevskaja, I.; Moskalenko, V.; Amselgruber, W., et al. (2010). *Glucose intolerance and reduced proliferation of pancreatic beta-cells in transgenic pigs with impaired glucose-dependent insulinotropic polypeptide function.* Diabetes 59, 1228-1238.
 - Resnick, J.L.; Bixler, L.S.; Cheng, L., and Donovan, P.J. (1992). *Long-term proliferation of mouse primordial germ cells in culture.* Nature 359, 550-551.
 - Reubinoff, B.E.; Pera, M.F.; Fong, C.Y.; Trounson, A., and Bongso, A. (2000). *Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro.* Nature Biotechnology 18, 399-404.
 - Rogers, C.S.C.; Stoltz, D.A.D.; Meyerholz, D.K.D.; Ostedgaard, L.S.L.; Rokhlina, T.T.; Taft, P.J.P.; Rogan, M.P.M.; Pezzulo, A.A.A.; Karp, P.H.P.; Itani, O.A.O., et al. (2008). *Disruption of the CFTR gene produces a model of cystic fibrosis in newborn pigs.* Science 321, 1837-1841.
 - Roode, M.; Blair, K.; Snell, P.; Elder, K.; Marchant, S.; Smith, A., and Nichols, J. (2012). *Human hypoblast formation is not dependent on FGF signalling.* Developmental Biology 361, 358-363.
 - Ross, J.W.J.; de Castro, J.P.J.F.; Zhao, J.J.;

- Samuel, M.M.; Walters, E.E.; Rios, C.C.; Bray-Ward, P.P.; Jones, B.W.B.; Marc, R.E.R.; Wang, W.W., et al. (2012). *Generation of an inbred miniature pig model of retinitis pigmentosa*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53, 501-507.
- Rossant, J. (1976). *Investigation of inner cell mass determination by aggregation of isolated rat inner cell masses with mouse morulae*. *J Embryol Exp Morphol* 36, 163-174.
 - Rossant, J., and Frels, W. (1980). *Interspecific chimeras in mammals: successful production of live chimeras between *Mus musculus* and *Mus caroli**. *Science* 208, 419-421.
 - Sasaki, K.; Yokobayashi, S.; Nakamura, T.; Okamoto, I.; Yabuta, Y.; Kurimoto, K.; Ohta, H.; Moritoki, Y.; Iwatani, C.; Tsuchiya, H., et al. (2015). *Robust In Vitro Induction of Human Germ Cell Fate from Pluripotent Stem Cells*. *Cell Stem Cell*.
 - Si-Tayeb, K.; Noto, F.K.; Nagaoka, M.; Li, J.; Battle, M.A.; Duris, C.; North, P.E.; Dalton, S., and Duncan, S.A. (2009). *Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells*. *Hepatology* 51, 297-305.
 - Simerly, C.; McFarland, D.; Castro, C.; Lin, C.-C.; Redinger, C.; Jacoby, E.; Mich-Basso, J.; Orwig, K.; Mills, P.; Ahrens, E., et al. (2011). *Interspecies chimeras between primate embryonic stem cells and mouse embryos: Monkey ESCs engraft into mouse embryos, but not post-implantation fetuses*. *Stem Cell Research* 7, 28-40.
 - Smith, A.G.; Heath, J.K.; Donaldson, D.D.; Wong, G.G.; Moreau, J.; Stahl, M., and Rogers, D. (1988). *Inhibition of pluripotent embryonic stem cell differentiation by purified polypeptides*. *Nature* 336, 688-690.
 - Smith, K.K. (2003). *Time's arrow: heterochrony and the evolution of development*. *Int. J. Dev. Biol.* 47, 613-621.
 - Solter, D.; ŠKREB, N., and DAMJANOV, I. (1970). *Extrauterine growth of mouse egg-cylinders results in malignant teratoma*.
 - Stanger, B.Z.; Tanaka, A.J., and Melton, D.A. (2007). *Organ size is limited by the number of embryonic progenitor cells in the pancreas but not the liver*. *Nature* 445, 886-891.
 - Stephenson, R.O.; Rossant, J., and Tam, P.P.L. (2012). *Intercellular interactions, position, and polarity in establishing blastocyst cell lineages and embryonic axes*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4, a008235-a008235.
 - Stern, C.D. (2005). *The chick; a great model system becomes even greater*. *Developmental Cell* 8, 9-17.
 - Stern, M.S. (1973). *Chimaeras obtained by aggregation of mouse eggs with rat eggs*.
 - Stevens, L.C. (1970). *The development of transplantable teratocarcinomas from intratesticular grafts of pre- and postimplantation mouse embryos*. *Developmental Biology* 21, 364-382.
 - Straathof, K.C.; Pulè, M.A.; Yotnda, P.; Dotti, G.; Vanin, E.F.; Brenner, M.K.; Heslop, H.E.; Spencer, D.M., and Rooney, C.M. (2005). *An inducible caspase 9 safety switch for T-cell therapy*. *Blood* 105, 4247-4254.
 - Sturzu, A.C.; Rajarajan, K.; Passer, D.; Plonowska, K.; Riley, A.; Tan, T.C.; Sharma, A.; Xu, A.F.; Engels, M.C.; Feistritzer, R., et al. (2015). *Fetal Mammalian Heart Generates a Robust Compensatory Response to Cell Loss*. *Circulation* 132, 109-121.
 - Sung, Y.H.; Baek, I.-J.; Kim, D.H.; Jeon, J.; Lee, J.; Lee, K.; Jeong, D.; Kim, J.-S., and Lee, H.-W. (2013). *Knockout mice created by TALEN-mediated gene targeting*. *Nature Biotechnology* 31, 23-24.
 - Tachibana, M.; Sparman, M.; Ramsey, C.; Ma, H.; Lee, H.-S.; Penedo, M.C.T., and Mitalipov, S. (2012). *Generation of chimeric rhesus monkeys*. *Cell* 148, 285-295.
 - Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). *Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors*. *Cell* 126, 663-676.
 - Takashima, Y.; Guo, G.; Loos, R.; Nichols, J.; Ficiz, G.; Krueger, F.; Oxley, D.;

- Santos, F.; Clarke, J.; Mansfield, W., et al. (2014). *Resetting Transcription Factor Control Circuitry toward Ground-State Pluripotency in Human*. *Cell* 158, 1254-1269.
- Tesar, P.J.; Chenoweth, J.G.; Brook, F.A.; Davies, T.J.; Evans, E.P.; Mack, D.L.; Gardner, R.L., and McKay, R.D.G. (2007). *New cell lines from mouse epiblast share defining features with human embryonic stem cells*. *Nature* 448, 196-199.
 - Theunissen, T.W.; Powell, B.E.; Wang, H.; Mitalipova, M.; Faddah, D.A.; Reddy, J.; Fan, Z.P.; Maetzel, D.; Ganz, K.; Shi, L., et al. (2014). *Systematic identification of culture conditions for induction and maintenance of naive human pluripotency*. *Cell Stem Cell* 15, 471-487.
 - Thomson, J.A.; Itskovitz-Eldor, J.; Shapiro, S.S., and Waknitz, M.A. (1998). *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts*. *Science*.
 - Thomson, J.A.; Kalishman, J.; Golos, T.G.; Durning, M.; Harris, C.P.; Becker, R.A., and Hearn, J.P. (1995). *Isolation of a primate embryonic stem cell line*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92, 7844-7848.
 - Tonge, P.D.; Corso, A.J.; Monetti, C.; Hussein, S.M.I.; Puri, M.C.; Michael, I.P.; Li, M.; Lee, D.-S.; Mar, J.C.; Cloonan, N., et al. (2014). *Divergent reprogramming routes lead to alternative stem-cell states*. *Nature* 516, 192-197.
 - Tsakiridis, A.; Huang, Y.; Blin, G.; Skylaki, S.; Wymeersch, F.; Osorno, R.; Economou, C.; Karagianni, E.; Zhao, S.; Lowell, S., et al. (2014). *Distinct Wnt-driven primitive streak-like populations reflect in vivo lineage precursors*. *Development* 141, 1209-1221.
 - Tsukiyama, T., and Ohinata, Y. (2014). *A modified EpiSC culture condition containing a GSK3 inhibitor can support germline-competent pluripotency in mice*. *PLoS ONE* 9, e95329.
 - Umeyama, K.; Watanabe, M.; Saito, H.; Kurome, M.; Tohi, S.; Matsunari, H.; Miki, K., and Nagashima, H. (2009). *Dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor 1alpha induces diabetes in transgenic-cloned pigs*. *Transgenic Res* 18, 697-706.
 - Usui, J.-I.; Kobayashi, T.; Yamaguchi, T.; Knisely, A.S.; Nishinakamura, R., and Nakauchi, H. (2012). *Generation of Kidney from Pluripotent Stem Cells via Blastocyst Complementation*. *The American Journal of Pathology* 180, 2417-2426.
 - Valamehr, B.; Robinson, M.; Abujarour, R.; Reznar, B.; Vranceanu, F.; Le, T.; Medcalf, A.; Lee, T.T.; Fitch, M.; Robbins, D., et al. (2014). *Platform for Induction and Maintenance of Transgene-free hiPSCs Resembling Ground State Pluripotent Stem Cells*. *Stem Cell Reports* 2, 366-381.
 - Vallier, L. (2005). *Activin/Nodal and FGF pathways cooperate to maintain pluripotency of human embryonic stem cells*. *Journal of Cell Science* 118, 4495-4509.
 - Wang, H.; Yang, H.; Shivalila, C.S.; Dawlaty, M.M.; Cheng, A.W.; Zhang, F., and Jaenisch, R. (2013). *One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering*. *Cell* 153, 910-918.
 - Wang, Y.; Du, Y.; Shen, B.; Zhou, X.; Li, J.; Liu, Y.; Wang, J.; Zhou, J.; Hu, B.; Kang, N., et al. (2015). *Efficient generation of gene-modified pigs via injection of zygote with Cas9/sgRNA*. *Scientific Reports* 5, 8256.
 - Ware, C.B.; Nelson, A.M.; Mecham, B.; Hesson, J.; Zhou, W.; Jonlin, E.C.; Jimenez-Caliani, A.J.; Deng, X.; Cavanaugh, C.; Cook, S., et al. (2014). *Derivation of naive human embryonic stem cells*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, 4484-4489.
 - Whitworth, K.M.; Lee, K.; Benne, J.A.; Beaton, B.P.; Spate, L.D.; Murphy, S.L.; Samuel, M.S.; Mao, J.; O’Gorman, C.; Walters, E.M., et al. (2014). *Use of the CRISPR/Cas9 System to Produce Genetically Engineered Pigs from In Vitro-Derived Oocytes and Embryos*. *Biology of Reproduction* 91, biolreprod.114.121723-biolreprod.114.121778.

- Whyte, J.J., and Prather, R.S. (2012). *Cell Biology Symposium: Zinc finger nucleases to create custom-designed modifications in the swine (*Sus scrofa*) genome*. *Journal of Animal Science* 90, 1111-1117.
- Williams, T.J.; Munro, R.K., and Shelton, J.N. (1990). *Production of interspecies chimeric calves by aggregation of *Bos indicus* and *Bos taurus* demi-embryos*. *Reprod. Fertil. Dev.* 2, 385-394.
- Wilmut, I.; Beaujean, N.; De Sousa, P.A.; Dinnyes, A.; King, T.J.; Paterson, L.A.; Wells, D.N., and Young, L.E. (2002). *Somatic cell nuclear transfer*. *Nature* 419, 583-586.
- Wu, J., and Belmonte, J.C.I. (2014). *Stem cells: A designer's guide to pluripotency*. *Nature* 516, 172-173.
- Wu, J.; Okamura, D.; Li, M.; Suzuki, K.; Luo, C.; Ma, L.; He, Y.; Li, Z.; Benner, C.; Tamura, I., et al. (2015). *An alternative pluripotent state confers interspecies chimaeric competency*. *Nature* 521, 316-321.
- Wu, S.M., and Hochedlinger, K. (2011). *Harnessing the potential of induced pluripotent stem cells for regenerative medicine*. *Nature Cell Biology* 13, 497-505.
- Wu, Z.; Earle, J.; Saito, S.; Anderson, C.W.; Appella, E., and Xu, Y. (2002). *Mutation of mouse p53 Ser23 and the response to DNA damage*. *Molecular and Cellular Biology* 22, 2441-2449.
- Xiang, A.P.; Mao, F.F.; Li, W.-Q.; Park, D.; Ma, B.-F.; Wang, T.; Vallender, T.W.; Vallender, E.J.; Zhang, L.; Lee, J., et al. (2008). *Extensive contribution of embryonic stem cells to the development of an evolutionarily divergent host*. *Human Molecular Genetics* 17, 27-37.
- Yang, Y.; Adachi, K.; Sheridan, M.A.; Alexenko, A.P.; Schust, D.J.; Schulz, L.C.; Ezashi, T., and Roberts, R.M. (2015). *Heightened potency of human pluripotent stem cell lines created by transient BMP4 exposure*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, E2337-E2346.
- Ying, Q.-L.; Nichols, J.; Chambers, I., and Smith, A. (2003). *BMP induction of *Id* proteins suppresses differentiation and sustains embryonic stem cell self-renewal in collaboration with STAT3*. *Cell* 115, 281-292.
- Ying, Q.-L.; Wray, J.; Nichols, J.; Battle-Morera, L.; Doble, B.; Woodgett, J.; Cohen, P., and Smith, A. (2008). *The ground state of embryonic stem cell self-renewal*. *Nature* 453, 519-523.
- ZEILMAKER, G.H. (1973). *Fusion of rat and mouse morulae and formation of chimaeric blastocysts* (*Nature*).
- Zhang, S.-C.; Wernig, M.; Duncan, I.D.; Brüstle, O., and Thomson, J.A. (2001). *In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells*. *Nature Biotechnology* 19, 1129-1133.
- Zhang, X.; Huang, C.T.; Chen, J.; Pankratz, M.T.; Xi, J.; Li, J.; Yang, Y.; LaVaute, T.M.; Li, X.-J.; Ayala, M., et al. (2010). *Pax6 is a human neuroectoderm cell fate determinant*. *Cell Stem Cell* 7, 90-100.
- Zhu, S.; Rezvani, M.; Harbell, J.; Mattis, A.N.; Wolfe, A.R.; Benet, L.Z.; Willenbring, H., and Ding, S. (2014). *Mouse liver repopulation with hepatocytes generated from human fibroblasts*. *Nature* 508, 93-97.

Académicos Numerarios

La psicofarmacología en la década de los 50. La revolución inacabada

❁ Francisco Toledo Romero ❁
Médico Psiquiatra

Preámbulo

Con la venia Sr. Presidente.

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades, Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos, Señoras y señores:

Justo hace ahora tres años que ingresé como Correspondiente en esta bicentenaria institución, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. No puedo negar que fue parte de los sueños que uno considera imposibles.

Hace más de 27 años que llegué a esta bendita tierra, desde el primer momento tuve la sensación de estar en casa. Murcia es así para cualquiera que venga de fuera, y la mayoría de ustedes saben cómo nos sentimos aquí los albojenses.

Después de cursar mi licenciatura de Medicina en Granada, partí a Montpellier donde realicé la especialidad de Psiquiatría. Mi formación por tanto tiene raíces profundas en las conceptualizaciones organodinamistas del gran psiquiatra francés Henri Ey. Al volver a España, no sin antes haber estado tentado en marchar a Canadá, terminé el doctorado en la Universidad de Granada. Tras año y medio de paso por Cartagena, donde tuve la responsabilidad de coordinar el Centro de salud mental, llegué a “la Arrixaca”. Y de esto, hace ya un cuarto de siglo.

Mi labor profesional ha estado centrada en

la clínica, en la atención directa al enfermo. Siempre he intentado poner todo mi conocimiento para aliviar el sufrimiento moral de los pacientes. No recuerdo haber dicho nunca a ninguno de ellos “no puedo atenderte”... pero si alguna vez hubo alguien, hoy es el mejor día para expresarle públicamente mi renovado compromiso de atención y dedicación con todas mis fuerzas.

En este sentido, el médico en general, muchas veces puede estar contento con los resultados de su tratamiento pero rara vez totalmente satisfecho... esto solo sería posible ante el utópico hecho de la inexistencia de la enfermedad.

La clínica centra mi trabajo, entendiéndolo como servicio. Pero no olvido la investigación siempre con el poderoso equipo de compañeros. El tercer pilar que me apasiona es la docencia. Tanto en las aulas de la Facultad de Medicina como a pie de cama en el Hospital, tanto en los cursos y conferencias dentro y fuera de España. Y señalo los cursos de Unimar y la FEM de Molina como particularmente gratificantes por la divulgación del conocimiento de las enfermedades mentales y su abordaje terapéutico. Todo ello en el convencimiento de la modesta contribución a la desestigmatización.

Vayan mis primeras palabras de agradecimiento a mi mentor y amigo al que nunca olvidaré, el Dr. Carles. Me recibió a los pocos días de llegar a Murcia desde Montpellier donde me formé como psiquiatra. Me dio ese apoyo

tan necesario para cualquiera que inicia una nueva etapa. Sus consejos, su confianza en mí y, sobre todo, su ejemplaridad en el trabajo incansable para tantos y tantos pacientes, marcaron el rumbo de mi desarrollo profesional. El Dr. Carles me animó a trabajar con el fin de llegar a estar aquí un día.

Hoy ocuparé su silla de Académico de Número de Psiquiatría. La Número 20.

Plaza que ocupó con anterioridad el Maestro Don Luis Valenciano Gayá, alumno de Ramón y Cajal, Marañón y Lafora. Fundador de la Psiquiatría murciana y referente nacional.

Siento una enorme responsabilidad al intentar seguir sus pasos. Les garantizo que mi esfuerzo por la Academia será absoluto en respuesta a la confianza que en mí depositaron al considerar que mi trayectoria profesional es merecedora de tan alta distinción.

Difícil se me hace poder transmitir, en toda su profundidad, el agradecimiento a todas las personas que me han ayudado a mejor servir a los pacientes psíquicos.

Gracias a nuestro presidente Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla. A los académicos que avalaron mi candidatura, Doña María Luisa Laorden, Don Eduardo Osuna y Don Juan Enrique Pereñíguez.

A Don Aurelio Luna y a Don Pascual Parrilla que me han honrado con su acompañamiento y su amistad, hoy y siempre.

Gracias a Doña Trinidad Herrero Ezquerro a quien tanto le debo y que esta tarde contestará mi discurso de ingreso.

Gracias a todos los académicos que me manifestaron su confianza, a todos y a cada uno. Y permítanme que nombre al Ilmo. Sr. Don Manuel Fuentes Aynat como representante de todos.

Trabajar por y para la Medicina desde la Psiquiatría ha sido y es para mí indisoluble de mi manera de entender la vida. Aquellos que me conocen, bien lo saben. Pero este camino de vida no se puede recorrer en soledad. No se puede recorrer sin la ayuda de muchos. No es posible nombrarlos a todos esta tarde. Quiero hoy dejar constancia de mi gratitud a mis

maestros, el profesor Pouget y a los doctores Alezrah, Fayaud y Pecastaing. Al Dr. Hernández y a todos mis compañeros del Servicio de Psiquiatría y a los del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. A todos, los que están hoy y a los que pasaron. A mis compañeros de Psicoclínica. A mi mejor amigo, el Dr. Jerónimo Lajara por estar siempre ahí.

No habría llegado hasta aquí sin el cariño de Isabel, Sarah y César. Sin la exigencia permanente en el trabajo bien hecho, que me llega constantemente desde mis hermanos, que son mis ejemplos, herencia inmensa de nuestros padres.

Gracias amigos todos por acompañarme esta tarde.

Introducción.

¿Por qué hablamos de la Revolución de la Psicofarmacología? Antes de la Psicofarmacología.

Revolución porque supuso una década en la que, con los sucesivos descubrimientos de medicinas útiles para el tratamiento de la enfermedad mental, se establecieron las bases neurofisiológicas para el cambio de paradigma. Un radical giro en las dos direcciones terapéuticas imperantes en la época. Por un lado en el abordaje de las enfermedades psiquiátricas más graves, **la psicosis**, superando y abandonando las terapias absurdas y a veces brutales que existían hasta entonces. Se dio el primer paso para el cierre de los manicomios.

Por otro lado, los trastornos psíquicos menos graves, las **neurosis**, que eran entendidas casi exclusivamente desde la inspiración Freudiana de la teoría del inconsciente, centrado en entender los síntomas a través del análisis de los conflictos intrapsíquicos.

Los enfermos esquizofrénicos en los años 30 y 40, que sufrían de delirios, alucinaciones y agitación se trataban con métodos empíricos tales como provocar comas hipoglucémicas por insulina (La cura de Sakel) o provocar convulsiones con alcanfor en la idea de que

la esquizofrenia era antagónica a la epilepsia .

Antes, Wagner-Jauregg en 1917 usaba la malarioterapia para tratar, provocando fiebre, la Parálisis General Progresiva de la neurosífilis. La práctica de lobotomías a los enfermos psicóticos graves la inició en 1935 el neurólogo portugués Egas Moniz .

Aun debiendo entender la ausencia de otras herramientas y la buena voluntad de los psiquiatras de la época, se nos antoja que la máxima hipocrática de *primun non nocere* no siempre fue contemplada. Ésta época de la psiquiatría supuso un periodo oscurantista y precientífico, antesala de la Psiquiatría Biológica.

Los italianos Cerletti y Bini aplicaron la TEC en 1938 por corriente eléctrica, basándose en los postulados de Von Meduna. La aplicación de esta técnica hoy en día con los medios actuales y bajo curarización y anestesia sigue siendo de gran eficacia y seguridad e incluso indispensable en la catatonía y depresiones graves.

Pocos fármacos existían entonces. Antihistamínicos, hidrato de cloral, anfetaminas... y los barbitúricos que durante 50 años se usaron para tratar todo tipo de insomnio y que desaparecieron en la década de los 60.

1- Nace la Psicofarmacología:

(Las sales de litio y la psicosis maniaco depresiva).

Toda revolución tiene su dos de mayo, todo descubrimiento tiene su doce de octubre.

El 3 de septiembre de 1949 fue la fecha del inicio de la revolución de la psicofarmacología. Ese día se publicó en nuestras antípodas un artículo en "The Medical Journal of Australia" titulado "*Las sales de litio en el tratamiento de la agitación psicótica*". Supuso el descubrimiento del carbonato de litio como el arma terapéutica esencial y aún hoy en día no superada para el tratamiento y del trastorno bipolar, antigua psicosis maniaco-depresiva.

La historia de los descubrimientos en la medicina está repleta de serendipias. Éste

fue el caso del descubrimiento del litio. El Dr. John Cade, médico psiquiatra australiano, ejercía en el hospital Bundoora en los suburbios de Melbourne en los años cuarenta. Al Dr. Cade los enfermos maniaco depresivos le suscitaban enorme interés y estaba convencido de que las fases de Manía o de euforia desmedida eran, según su hipótesis, debidas a alguna sustancia tóxica que alteraba el cerebro, bien adquirida por la alimentación o producida endógenamente. Fue su primer error de cálculo.

Y creyó que éste tóxico se podría eliminar por la orina. Segundo error.

Con todo, y sin contar con los medios (Utilizaba como laboratorio luna cocina del hospital) decidió comenzar con los experimentos para descubrir la presunta toxina.

Inyectó la orina de pacientes maniacos y de personas sanas, que servirían de grupo de control, en el abdomen de cobayas, algunos de los animales murieron. Siguió empeñado en deducir que la orina de los enfermos maniacos era más tóxica. Como no tenía medios para identificar al supuesto tóxico, fue probando inyecciones de sustancias ya conocidas de la orina común, como la urea. Los cobayas morían igualmente. Además la concentración de urea en la orina de los enfermos era igual a la de los del grupo control. Era el momento de abandonar... Pero no!... Cade empecinado volvió a su primera hipótesis y cambió el experimento para modificar la toxicidad de la urea.

Fue el momento en que utilizó litio que, mezclado con el ácido úrico como urato de litio, pudiera mejor disolverse en la inyecciones.

Y llegó la serendipia. Disminuyó la toxicidad sí, pero sobre todo lo que ocurrió fue que los cobayas parecían más "calmados". Se encontró con la doble posibilidad, o bien el estado sereno de los animales era debido al ácido úrico o bien era a causa del litio. Cade inyectó a los animales carbonato de litio en lugar de urato. Los cobayas se "tranquilizaron".

Debieron ser momentos que todo investigador ha soñado. No tardó en ingerir él mismo el carbonato de litio sin demasiadas precauciones, antes de dárselo a sus pacientes maniacos. Realizó un pequeño ensayo con enfermos con carbonato de litio. En pocos días encontró en ellos una mejoría asombrosa nunca antes vista. El litio era el arma. Los enfermos maniacos se serenaban sin sedarse ni deprimirse posteriormente. Cade especuló con la idea de que la enfermedad era debida a una falta de litio. Tercer error.

El litio, combate la manía para lograr una estabilidad en el estado de ánimo, alcanzando la plena normalidad en la mayoría de los enfermos. Los enfermos precisan, hoy lo sabemos unas tasas en sangre que se mueven entre un mínimo eficaz y un máximo donde comienza a ser tóxico.

No fue un grupo de científicos e investigadores reputados ni la industria farmacéutica los descubridores del primer psicofármaco eficaz en las enfermedades psiquiátricas. Fue el tesón, la imaginación de un solo hombre por la necesidad de evitar el sufrimiento de sus enfermos a toda costa.

El doctor John Frederick Joseph Cade psiquiatra australiano descubrió, no sin azar, el tratamiento eficaz para la manía y la estabilidad en el trastorno bipolar. Publicó los resultados de 10 casos clínicos de asombrosa evolución, en "The Journal Medical of Australia" el 3 de septiembre de 1949. Puso así fecha del nacimiento de una nueva disciplina, de una esperanza. Descubrimiento y revolución, antes no había nada, electroshock sin anestesia y lobotomías.

Schou en 1954 lo estudió como profilaxis, tanto de la manía como de la depresión.

Los enfermos dejaron poco a poco de tener el horizonte obligado de la recaída periódica y el hospital como primera respuesta. Los episodios de euforia y agitación en un polo y la sensación de muerte en vida de

las grandes depresiones bipolares en el otro polo, la psicosis maniaco depresiva ya tenía tratamiento. El litio marcó un antes y un después. Se había encontrado "la vacuna".

La Industria farmacéutica no mostró ningún interés por el litio, no era patentable, se trataba de un elemento químico sin posibilidad de negocio. Hasta 1970 no se aprobó su uso en EE.UU.

El litio sigue vigente como tratamiento de primera línea en todas las guías terapéuticas internacionales. No ha sido superada su eficacia.

2- El descubrimiento de los neurolepticos y de los antipsicóticos: Primeros tratamientos para la esquizofrenia

Esta historia es la de muchos investigadores buscando un objetivo concreto. Supuso el comienzo del diseño en el laboratorio de tratamientos bien contrastados.

La segunda etapa de la revolución en la psicofarmacología vino con el **descubrimiento de la clorpromazina**. Charpentier trabajando en laboratorio la sintetizó el 11 de diciembre de 1950. Buscaba su acción sedante a partir de la prometazina (Fenergan), antihistamínico utilizado en los años previos en psiquiatría pero con poco éxito. La fenotiazina encontrada recibió el código 4560 RP.

La clorpromazina cayó en manos de Henri Laborit, cirujano de la armada francesa que buscaba un producto preanestésico para combinarlo en coctel con antihistamínicos y barbitúricos.

Observó que la clorpromazina provocaba un efecto peculiar de indiferencia y desinterés por el entorno. De hecho, suministraban auto inyecciones a los combatientes en Indochina para usarla cuando caían heridos y a la espera de ayuda. Muchos de ellos se mantenían indiferentes después de la llamada de sus compañeros y morían en los pastizales. Fue criticado por su uso. Pero pensó que podía ser útil en los estados de agitación en psiquiatría e intentó convencer

a sus colegas psiquiatras del hospital Val-de-Grâce de París para que la probaran.

El psiquiatra Jean Paraire, le solicitó ayuda para tratar el estado de agitación extrema de un enfermo con un episodio maniaco. Este enfermo había sido tratado ya un año antes con TEC por otro episodio similar. Laborit le proporcionó dos viales de clorpromazina. El 19 de enero de 1952 a las 10 de la mañana se inyectaron por vez primera 50 mg. del “potenciador” 4560 RP o clorpromazina en asociación con barbitúricos a un enfermo psiquiátrico agitado. La tranquilización fue inmediata por un periodo de 18 horas. Se sucedieron las inyecciones durante 20 días hasta la normalización de la agitación. Se le llamó Largactil (larga acción).

Los psiquiatras Jean Delay y Pierre Deniker del Hospital de Sainte-Anne de París comenzaron a administrar la clorpromazina sin asociar a barbitúricos. Evaluaron su eficacia con estudios sistemáticos. Presentaron los primeros resultados el 26 de mayo de 1952 en la Reunión del centenario de la Sociedad Médico-Psicológica francesa. La clorpromazina fue usada tanto en enfermos con agitación maniaca como en esquizofrenia. Acuñaron el nombre de neuroléptico (“Lo que atrapa el nervio”) como primer compuesto de una nueva clase de fármacos. La reserpina quedó en el camino.

En los cuatro años siguientes se habían publicado más de 1000 artículos y su utilización en las psicosis de toda índole se generalizó. A los diez años de su descubrimiento mejoró la calidad de vida de más de 50 millones de pacientes en todo el mundo.

A partir de los trabajos de Delay y Deniker la psiquiatría vislumbró horizontes de esperanza y de optimismo. La neuroanatomía y la neurofisiología tomaron de nuevo protagonismo. La función sináptica pasó a ser el centro de las futuras investigaciones para el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad mental y de sus tratamientos. Supuso el nacimiento de la psiquiatría biológica.

Nació el primer tratamiento útil para la esquizofrenia.

Las investigaciones se siguieron durante toda la década. Y llegó el haloperidol. Esta historia es menos romántica pero no por ello menos trascendente. Paul Janssen con el apoyo de la industria farmacéutica, sintetizó el haloperidol en 1958. Supuso una nueva familia de Neurolépticos, las butirofenonas: antialucinatorios y antidelirantes. Su potencia anti alucinatoria es aún a día de hoy el referente. Jean Bobón apuntó los efectos secundarios extrapiramidales como el parkinsonismo. “En el caso del haloperidol son la norma, no el incidente”.

Concomitantemente se descubrieron los tioxantenos y con ellos se elaboró la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia evidenciando el bloqueo de estos receptores en cobayas.

Lo extraordinario de la década de los descubrimientos de los neurolépticos, es que su utilidad terapéutica sigue vigente en la actualidad como es el caso del zuclopentixol, loxapina etc. y más aún, pienso que el futuro del tratamiento de la esquizofrenia comenzará el día en que jubilemos al haloperidol del todo.

Los siguientes avances incorporaron el término de “atipicidad” con el descubrimiento de la clozapina concepto éste que se refiere al hecho de tener un efecto antipsicótico desligado de la inducción de efectos extrapiramidales. Su mecanismo de acción incluye además de la afinidad sobre los receptores D2, la acción sobre los receptores serotoninérgicos 5HT2. La clozapina sintetizada en 1961 se comercializó 10 años después con el nombre de Leponex. Sus peculiaridades la separaron de los neurolépticos y abrió otra clase de antipsicóticos llamados los “atípicos”.

Su eficacia ante la esquizofrenia refractaria y la ausencia de extrapiramidalismos, junto a una relativa mejoría de los síntomas negativos, no ha sido a día de hoy superada. En su contra, la posibilidad de

agranulocitosis que limita su uso. Al final de esta década los enfermos esquizofrénicos comenzaron a abandonar los manicomios.

3- La historia del descubrimiento de los primeros antidepresivos está también llena de curiosidades

Corría el año 1952 cuando en un intento de mejora de la isoniazida como antituberculoso se obtuvo la iproniazida. Este nuevo fármaco se empleó por vez primera en él Sea View Hospital de Statend Island. El resultado fue sorprendente, si bien no hubo mejoría de la tuberculosis, encontraron que el estado de ánimo de los enfermos mejoró de forma espectacular.

El evento fue recogido por la prensa y por los fotógrafos de la revista Life que se encontraron con los enfermos bailando por los pasillos. “Los enfermos típicamente sombríos y silenciosos como pacientes moribundos y letárgicos, se tornaron brillantes con caras de felicidad tanto hombres como mujeres”. “Los pacientes reían y bromaban, como si el velo oscuro del dolor se hubiera ido. Se inundaron de energía y volvieron a tener apetito.”

Se acuñó por vez primera el término “píldora de la felicidad”. Zeller demostró que la iproniazida era un IMAO. Es decir, inhibía al enzima mono amino oxidasa encargada de la destrucción de las catecolaminas en la sinapsis y como resultado se obtenía un aumento de la serotonina y de la noradrenalina responsables de las propiedades antidepresivas. En 1957 Kline del Rockland State Hospital de NY estableció su uso terapéutico para la depresión. El llamado efecto “queso” de lo IMAO frenó su uso por las interacciones con la tiramina y los riesgos de hipertensión.

Y llegaron los antidepresivos tricíclicos. En los años cincuenta en Europa, seguía imperando las teorías freudianas de que las depresiones obedecían en su origen, a conflictos emocionales psicodinámicos. In-

cluso cuando ya estaban demostrados los efectos de la TEC.

Roland Kuhn, psicoanalista y director médico de la clínica de Thurgau en Suiza fue animado por la farmacéutica Geigy para probar una molécula, el G 22355, derivada de la clorpromazina y ensayara sus posibles propiedades antipsicóticas. No encontró este efecto pero... Eureka! Tres de los pacientes psicóticos mejoraron drásticamente su estado de ánimo. Seguidamente la ensayó en 37 pacientes con depresión. Los resultados los publicó en el II Congreso Mundial de Psiquiatría en Zúrich en septiembre de 1957. Nació así el antidepresivo imipramina, el Tofranil.

Supuso un choque contra el escepticismo de los psicoanalistas convencidos que la imipramina no podía ir más allá de encubrir o mitigar los síntomas de la depresión. El debate estaba servido. La idea de que el núcleo de la depresión estaba en los conflictos intrapsíquicos había de perdurar algunas décadas todavía. Los años 60 fueron de una intensa y fructífera investigación de nuevos antidepresivos de anillo tricíclico. A la amitriptilina le siguieron la desipramina, protriptilina, doxepina y otros. En 1965 Bunney y Schildkraut pusieron de manifiesto el mecanismo de la recaptación de la noradrenalina y de la serotonina con el empleo de los tricíclicos base de la etiopatogenia de la depresión.

Sin embargo quedó en un cajón la clorimipramina que no se comercializó hasta 1975 en Europa, resultó ser un gran avance en su administración intravenosa. Y algo más, se reveló de alto potencial para tratar el TOC, ampliando así su espectro terapéutico. Por ello dejó de tratarse exclusivamente con psicoterapia. Más sorprendente aún fue su tardía autorización para el tratamiento del TOC en EE.UU.

Incorporo mis propios recuerdos cuando atónito oía la noticia en “Galavisión” en 1989 poco tiempo después de volver a España. “La FDA ha aprobado un nuevo

tratamiento para el TOC... se llama Anafranil!"... A veces comento a algún residente que si lo retirasen de las farmacias me tendría que replantear mi oficio. Y hay más. Es también eficaz en el tratamiento de fobias, crisis de pánico, enuresis y el colon irritable.

4- Las benzodiazepinas y el tratamiento de la ansiedad: El adiós a los barbitúricos

La división de las enfermedades mentales entre psicosis y neurosis se estableció en 1952 en la DSM I.

Los pacientes catalogados como neuróticos no podían salir de sus emociones de tristeza, ansiedad y sufrimiento difuso. Las psicoterapias tampoco eran satisfactorias en muchos casos. Los barbitúricos eran el arma biológica más usada. Sus riesgos de tolerancia, dependencia y toxicidad por sobredosis o suicidio era elevada.

Ante esta necesidad de un fármaco para tratar la ansiedad llegó el primer tranquilizante, el meprobamato. Encontró su sitio para el tratamiento de los pacientes neuróticos. Pero ante la eclosión de las benzodiazepinas a principios de los 60, dejó de usarse por su hepatotoxicidad.

El clordiazepóxido fue la primera benzodiazepina para la ansiedad. Poco después en 1963, se descubre el diazepam. En cinco años llegó a ser el fármaco más vendido en el mundo occidental. En las tres décadas siguientes se introdujeron hasta 50 nuevas benzodiazepinas con perfiles ansiolíticos e hipnóticos diferentes. Hasta mediados de los 70 no se conoció el mecanismo de acción relacionado con los receptores GABA.

En la época con la influencia del psicoanálisis se consideraba que la ansiedad no debía suprimirse sin antes y por medio de la psicoterapia descubrir la causa del conflicto inconsciente del paciente. Desde mi criterio la importancia histórica de la aparición de las benzodiazepinas está en el inicio de la modificación cultural de la conceptualización psicoanalítica.

En contraposición, el Valium comenzó a utilizarse de forma indiscriminada fuera de las indicaciones de la psiquiatría. La palabra Valium se popularizó de tal manera que pasó a emplearse para el estrés de la vida cotidiana demostrando su facilidad para la dependencia. Sigue siendo hoy en día un reto el control adecuado del abuso de las benzodiazepinas.

5- El presente: 25 años de los nuevos psicofármacos

Tras la explosión revolucionaria de la psicofarmacología ocurrida durante los 50, se siguieron tres décadas sin grandes innovaciones. En los últimos 25 años hemos vivido una segunda revolución, si bien no tan evidente como en aquellos años, sí que ha aportado psicofármacos más seguros. En ello han contribuido las agencias de regulación EMEA en Europa y la FDA en EE.UU.

El litio supuso, por ser el primer psicofármaco eficaz como **estabilizador del estado de ánimo** en el trastorno bipolar, el gran reto de superación de la psicofarmacología moderna. Pero no son desdeñables sus efectos secundarios sobre el tiroides y la función renal. Ha supuesto el control de la enfermedad, sí, y con creces el beneficio supera los riesgos. La acción del litio como antimaniaco es lenta. Nuevas familias de fármacos estabilizadores han completado el arsenal para el control de la enfermedad bipolar, los anticomociales, como el ácido valpróico, la carbamazepina y la lamotrigina.

Los **antipsicóticos** nuevos son tan eficaces como el haloperidol sin sus efectos secundarios, no provocan síndrome extrapiramidal ni inversión de fase a depresión tras tratar los episodios maniacos. Además, muchos de ellos tienen perfil contrastado como estabilizador e incluso antidepresivo. Los efectos adversos se han disminuido, precisándose aún mejorar el síndrome metabólico. Estos nuevos antipsicóticos relevan a los neurolepticos de los 50. Risperidona, olanzapina, ziprasidona,

amisulprida,quetiapina,aripiprazol,paliperidona,asenapina... Todos ellos tuvieron y tienen como referencia la clozapina tan vieja como nueva y no superada en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. Sin lugar a dudas han mejorado el tratamiento global de las psicosis, particularmente de la esquizofrenia. Pero siguen muy lejos de ser verdaderamente eficaces en lo que llamamos síntomas negativos, síndrome amotivacional y el deterioro funcional.

Nuevos grupos de **antidepresivos** aparecen a finales de los años 80. Los efectos secundarios de tipo anticolinérgico dieron la base a la investigación y comercialización de los nuevos antidepresivos en los 90.

El renombrado Prozac, fluoxetina encabeza la lista de los ISRS, los serotoninérgicos selectivos. Fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram y escitalopram. La ansiedad comienza a tratarse de forma diferente y el diazepam, alprazolam y lorazepam pasan a ser tratamientos en muchos casos puntuales por la asociación en la clínica a los nuevos AD. Les siguieron los antidepresivos duales por su acción sobre al menos dos neurotransmisores, serotonina y noradrenalina o dopamina. Venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina. De otras familias la mirtazapina, bupropión y agomelatina.

Todo ello ayudó a la reconceptualización de la depresión como una enfermedad de base biológica y las catecolaminas la diana de acción de la investigación. El abordaje de la depresión comenzó a realizarse desde la atención primaria por la buena tolerabilidad y el bajo potencial tóxico.

6- La revolución inacabada

Desde el descubrimiento del Prozac a finales de los 80, hemos pasado una etapa de desarrollo dulce y sin la gran repercusión que tuvieron los beneficios terapéuticos indiscutibles de la llamada "Revolución de la Psicofarmacología". En esta etapa se ha implementado el abordaje de los enfermos mentales desde el paradigma biopsicosocial.

Pero qué lejos estamos de la satisfacción! Los avances que nos ha aportado la psicofarmacología son innegables. Y somos conscientes de los objetivos conseguidos.

Pero ¿Que nos falta?

Ojalá que no existieran medicinas porque no existieran las enfermedades. Ante esta utopía, nos faltan en la esquizofrenia tratamientos que sin efectos secundarios como los extrapiramidales, endocrinos, metabólicos o cardiológicos, puedan ser útiles para detener el deterioro progresivo funcional hacia la indiferencia, la falta de motivación, la apatía y la abulia que conlleva esta enfermedad. Más a más recaídas. Algo han aportado los antipsicóticos de larga acción, sí. Pero si en una época no tan lejana se pusieron los remedios eficaces para abandonar las estructuras manicomiales estamos lejos, muy lejos de contemplar a los enfermos con esquizofrenia integrados plenamente en la sociedad disfrutando de sus emociones, disfrutando de la vida.

Las investigaciones más actuales con fármacos glutamatérgicos contra la esquizofrenia, a pesar del interés inicial por los resultados preclínicos, no se muestran eficaces. Con todo este camino no está en vía muerta.

En el tratamiento del **trastorno bipolar** que afectan entre el 2 y el 3% de la población, tampoco podemos evitar sufrir con los pacientes. A pesar de todas las iniciativas y combinaciones terapéuticas, en el mejor de los casos uno de cada cuatro enfermos sigue con recaídas bien por episodios de euforia bien de depresión. Necesitamos más investigación para encontrar el estabilizador ideal, aquel que no afecte al peso, ni al riñón ni al tiroides, que no disminuya la cognición. Que a la tolerancia se le una mayor efectividad.

Tal vez en el tratamiento de la **depresión** si se ha conseguido acercarnos a los objetivos. Pero aún no tenemos disponibles medicinas rápidas en conseguir mejorías. Un antidepresivo ideal sería aquel que, una vez

mas sin efectos indeseables mejorara de forma inmediata. Los antidepresivos precisan de al menos dos o tres semanas en actuar sobre el ánimo bajo desde el diagnóstico hasta la recuperación del bienestar emocional.

Los avances son muy pobres en el abordaje de la **enfermedad de Alzheimer**. Los inhibidores de la acetil colinesterasa y la memantina apenas mejoran al 30 % de los enfermos. La investigación futura tiene un camino que recorrer en búsqueda de compuestos que inhiban la proteína beta-amiloide. La inmunología y la genética ayudaran en el futuro a mejorar el deterioro cognitivo.

7- El futuro de la Psicofarmacología: Farmacogenética, farmacogenómica y neuroimagen

La farmacogenética es una disciplina biológica que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos y las reacciones adversas.

La farmacogenómica estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento.

El objetivo de la farmacogenómica es la creación de fármacos a la medida para cada paciente y adaptados a sus condiciones genómicas, medicamentos que funcionan bien en algunos pacientes, son ineficaces o causan reacciones adversas en otros. Base de la investigación de medicamentos más potentes y seguros y a dosis apropiadas.

La neuroimagen, TAC, Tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) Tomografía por emisión de positrones (PET), Resonancia magnética y la Resonancia Magnética Funcional (RMf), son solamente, hoy por hoy herramientas para testar nuestras hipótesis.

El buen juicio clínico continúa siendo insustituible. Con todo el futuro es esperanzador. El enfermo mental sigue esperando que ésta revolución avance.

8- Epílogo

La psicofarmacología ha supuesto una revolución por todos aceptada en el tratamiento del sufrimiento de las enfermedades mentales. Nos encontramos aún muy lejos de las cotas de satisfacción en el diagnóstico en psiquiatría. Éste sigue siendo eminentemente clínico, de tal manera que dadas las peculiaridades de los enfermos, requiere de arte. Arte que a su vez es imprescindible en la elección del tratamiento.

En muchas ocasiones es necesaria la combinación de diferentes agentes. Y a falta de pruebas biológicas, test psicológicos, genética y neuroimagen que lo hagan más preciso, no hay a día de hoy otra opción que el método clínico.

En la observación sistemática de la psicopatología, desde el humanismo médico, tanto de los factores biológicos y psicológicos como de los sociales, encontraremos las claves para para la atención integral del enfermo mental.

Al mismo tiempo, consideraremos que la prudente observación transversal no debe ser concluyente. Nos apoyaremos para la elaboración de un diagnóstico y de un tratamiento preciso en el seguimiento del enfermo y de sus síntomas de una forma longitudinal.

La psicofarmacología es indisociable de la psicoterapia, si bien ésta no siempre precisa de la biología. En cualquier caso, si es muy importante pautar un tratamiento acertado, también lo es conocer las dosis mínimas eficaces y saber cuándo retirarlo. Los trastornos mentales no son por definición crónicos, el tratamiento psicofarmacológico tampoco debe serlo.

Un psiquiatra, antes que nada, es un médico que cada vez se siente más cómodo entendiendo al cerebro desde su compleja red de centros neuronales, sus neurotransmisores y sus receptores donde los psicofármacos actúan. Todo sin perder la referencia de la propia personalidad de cada paciente, con sus diferentes niveles

cognitivos y emocionales, sus propios patrones de adaptación y sus mecanismos de defensa incluidos los relativos a sus conflictos internos.

Anhelamos un futuro que intuimos cercano donde, si no podemos evitar muchas de las enfermedades mentales con la prevención, si que podamos tener herramientas más eficaces y con menos efectos colaterales. Con ellas podremos luchar por una mayor integración de los enfermos evitando la estigmatización y el sufrimiento, objetivo último de la Psiquiatría.

Y termino haciendo más las reflexiones humanistas de **Maimónides**, médico judío cordobés del siglo XII:

Haz que sea moderado en todo, pero insaciable por mi amor a la ciencia.

Aleja de mí la idea de creer que puedo con todo.

Dame la fuerza, la voluntad y la posibilidad de ampliar cada vez más mis conocimientos con el fin de que pueda ayudar a los que sufren.

Que así sea!

He dicho.

Discurso de contestación

al Ilmo. Sr. Dr. D. Francisco Toledo Romero
en su recepción pública como Académico Numerario
de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

 **María Trinidad Herrero Ezquerro** 
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

*Con la venia Sr. Presidente.
Excelentísimo. Sr. Presidente de la Real
Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Excelentísimos e Ilustrísimas Sras. y Sres.
Académicos,
Señoras y señores:*

Resulta innecesario hacer referencia a la satisfacción y emoción que me embarga al recibir, en nombre de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, al Doctor Francisco Toledo Romero como Académico de Número de esta bicentenario institución. No es tarea fácil resumir los méritos del beneficiario y gloriar el contenido de su extraordinario discurso.

Permítanme que comience refiriendo que conocí al doctor Toledo cuando llegué a Murcia pero que nuestra amistad fue creciendo a partir de 2005 cuando al regresar de mi segunda estancia en el *Hôpital de la Salpêtrière* de París (y en este caso esencialmente clínica) decidí que me gustaría aprender más sobre el paciente psiquiátrico. Por ello, solicité al Doctor José Hernández que me permitiera acudir a las consultas de Psiquiatría y él me aconsejó acudir a las del doctor Toledo. Por ello, los lunes y miércoles estuve acudiendo con él a las visitas, planta y urgencias, dónde pude ser consciente de su grado de actualización y dominio de las diferentes patologías, de su destreza magistral al tratar al paciente y a sus familiares, con delicadez pero con rotundidad,

y sobre todo, me impresionaron sus conocimientos de la psicofarmacología.

El doctor Toledo conocía (de memoria) que fármaco puede ser más adecuado en cada paciente y en cada momento, así como las posibles interacciones con otros fármacos. Era una lección continua de la aplicación real de medicina personalizada que me ha servido y he utilizado de forma radical. En muchas de estas sesiones aprovechábamos y hablábamos la lengua de Jean-Baptiste Poquelin, Molière, ya que los dos compartimos francofilia y somos francoparlantes.

El doctor Toledo Romero nació en Albox (Almería). Esta casado con Doña Isabel García Moreno, que es letrada y jefa de sección en el Servicio Murciano de Salud. Tienen dos hijos maravillosos e inteligentes que siguen la tradición familiar de trabajar para las ciencias Sociosanitarias: Sarah es médico realizando su especialización MIR en Traumatología, y César, médico en potencia.

El doctor Toledo se crió en el seno de una familia intelectual, unida y numerosa de seis hermanos. En su familia adquirió desde muy temprana edad el sentido de la responsabilidad y del compartir al relacionarse con sus hermanos y con el ejemplo y cariño de sus padres, siempre pendientes del desarrollo integral de la prole. Su madre, Doña Carmen, era catedrática de Historia del Arte, erudita, de gran personalidad y de inteligencia sutil. Su padre, Don Rafael, era Ingeniero Técnico de

Minas, trabajador incansable y un filántropo en el sentido estricto de la palabra:

Persona que se caracteriza por su amor a las personas en general y que se dedica a trabajar por ellas y procurar su progreso y su bien de manera desinteresada.

El doctor Toledo fue el tercero de los seis hermanos. Rafael, Carmen y César son farmacéuticos en Granada, Cartagena y Murcia, respectivamente. Carlos es notario en Huelva y Laura es licenciada en filosofía y directora de gestión clínica en Almería.

Por influencia e insistencia de su hermano Rafael, pronto decidió que quería estudiar Medicina por lo que hubo de partir hacia Granada dónde se licenció en 1983 con la calificación de Sobresaliente. Para realizar la especialidad de Psiquiatría voló al suroeste de Francia. Trabajó en la Universidad de Montpellier entre los años 1984-1988, y concretamente en el Servicio de Psiquiatría dirigido por el Profesor Régis Pouget. Durante sus años de residencia en Montpellier, el doctor Toledo trabajó codo a codo con los doctores Luis Loren y Carlos Soler, además de con los doctores presentes en la sala: Don José Matarredona de Alcoy y Don Antonio Galbis de Valencia. Juntos compartieron anécdotas y aprendieron a diagnosticar y a tratar a sus primeros pacientes.

No obstante, el Doctor Toledo sentía interés temprano por la ciencia y en 1990 consiguió el Doctorado en Medicina por la Universidad de Granada con la calificación de Sobresaliente *Cum Laude*. Su tesis doctoral fue dirigida por el Profesor Enrique Villanueva.

Desde ese mismo año, 1990, es Psiquiatra Titular de la Unidad de Agudos de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, cumpliéndose este año los 25 años de servicio trabajando con un equipo de profesionales inmejorable dirigidos por el Profesor José Hernández. De 2001 a 2005 fue Profesor colaborador docente de la Facultad de Medicina de Murcia, y desde 2005, es Profesor Asociado de Psiquiatría en la Facultad

de Medicina de la Universidad de Murcia, y desde 2011 está acreditado a Profesor Contratado Doctor por la Agencia Valenciana de Evaluación del Profesorado (AVAP) habiendo dirigido 3 Tesis Doctorales.

Durante sus años de juventud en Albox, de universidad en Granada y de profesión en Montpellier y en Murcia, el doctor Toledo ha ganado, ha conquistado la amistad de muchos colegas que resulta difícil nombrarlos a todos. De todos ellos, ha aprendido y muchos de ellos, tienen anécdotas y experiencias memorables. Sin embargo, entre todos ellos no podemos dejar de destacar a su gran amigo incondicional, el admirado doctor e insigne oftalmólogo Don Jerónimo Lajara porque

“cada uno muestra lo que es en los amigos que tiene.”

(Baltasar Gracián)

Respecto a la experiencia profesional del doctor Toledo, es amplia y abarca competencias en diferentes campos de la Psiquiatría general destacando que durante su etapa en Francia, el doctor Toledo asistió a más de 15 cursos de formación en el campo de la Psiquiatría. En 1989, de regreso en España, obtuvo por oposición la Plaza de Titular de Psiquiatría de la Consejería de Sanidad de Murcia y los años 1989 -1990 fue Coordinador de Salud Mental del Área de Cartagena. En ese tiempo fue Profesor de la Escuela Profesional de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Murcia, y comenzó a ser docente y tutor en la formación MIR de Psiquiatría, Medicina de Familia y Neurología. Los años 2007-2009 fue Profesor del Máster en Práctica Clínica en Salud Mental de la Asociación Española de Psicología Clínica Cognitivo

Conductual. En 2013, consiguió la Beca de la Sociedad Española de Psiquiatría y de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica para el estudio del Tratamiento intrahospitalario del trastorno bipolar en el Hospital Clínic Universitari de Barcelona. Ha impartido más de 20 conferencias científicas en diferentes

foros nacionales e internacionales. Como ponente, asistente y/o organizador ha participado en un centenar de Seminarios, Jornadas y Congresos nacionales e internacionales de su especialidad, destacando la dirección del las seis ediciones del curso “Psiquiatría en la vida cotidiana” de la Universidad Internacional del Mar de la Universidad de Murcia, cursos considerados de interés científico-sanitario por la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. Desde 1989 hasta la actualidad es el Director Médico de Psicoclínica de Murcia. Y en 2015 obtuvo el Premio Dr. Francisco Guirado 2015, de Molina de Segura, como reconocimiento a su intensa labor sociosanitaria.

El doctor Toledo forma parte del Instituto Murciano de Investigación Biomédica dentro del grupo de Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE-IMIB), y es líder del grupo “Investigación en psiquiatría y estudios de neurociencias” (IPENC) de la Fundación para la formación e investigaciones sanitarias de la Región de Murcia (FFISS). Ha publicado más de 40 trabajos de investigación y ha participado en más de 25 proyectos de investigación y ensayos clínicos. Pertenecer a 4 Sociedades científicas.

Desde el punto de vista profesional, el Doctor Toledo Romero ha conseguido el equilibrio entre las diversas facetas del profesor universitario de la Facultad de Medicina con docencia, investigación y asistencia sanitaria, habiendo tratado a más de 30.000 pacientes. Pero, adicionalmente, como Ustedes han podido escuchar hace unos minutos, en su disertación ha quedado reflejada su personalidad humana, humanista y seria.

Puesto que el doctor Toledo ha explicado con minucioso detalle y excelente didáctica tanto la historia de la Psicofarmacología como las bases de sus tesis, a mi entender, no se precisan mayores esclarecimientos para ser comprendidas por lo que, en aras de la brevedad, me limitaré a comentar algunas reflexiones sobre el cerebro humano y la psicofarmacología.

El cerebro humano es la materia más compleja y mejor organizada que existe en el uni-

verso. Cuando lo observamos extraído del cráneo llama la atención que una estructura que solamente pesa un kilo y cuarto pueda ser tan completa y tan sofisticada. El cerebro humano es la base material de nuestro “yo” esencial, pero con el neoplatonista Plotino (205 d.C. -270 d.C.) nos preguntamos *¿qué cosa soy yo?*. El cerebro humano es el resultado de un desarrollo evolutivo de millones de años, pero nuestro cerebro es significativamente diferente de nuestros primos hermanos los homínidos (como el chimpancé, el orangután, el gorila o el bonobo). Aunque solo nos diferencie de ellos el 3% del DNA, ese 3% es tan importante que establece una diferencia radical siendo difícilmente imaginable que haya podido tener lugar en los solo 6 a 7 millones de años, que es cuando posiblemente nuestros caminos se diversificaron y no separamos de ellos en base a las leyes de la evolución en la escala filogenética. Y por ello, aunque con insistencia Plotiniana, nos seguimos preguntando *¿qué cosa soy yo?*. Es cada vez más evidente que el cerebro humano es parte esencial de nuestro propio yo.

“Los hombres deben saber que el cerebro es el responsable exclusivo de las alegrías, los placeres, la risa y la diversión, y de la pena, la aflicción, el desaliento y las lamentaciones. Y gracias al cerebro, de manera especial, adquirimos sabiduría y conocimientos, y vemos, oímos y sabemos lo que es repugnante y lo que es bello, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es dulce y lo que es insípido... y gracias a este órgano nos volvemos locos y deliramos, y los miedos y terrores nos asaltan... Debemos soportar todo esto cuando el cerebro no está sano... Y en este sentido, soy de la opinión de que esta víscera ejerce en el ser humano el mayor poder”.

Estas aseveraciones tan actuales fueron escritas hace casi 25 siglos por Hipócrates de Cos, en el siglo IV antes de Cristo, en el libro “Sobre las enfermedades sagradas”.

El cerebro humano ejerce un gran poder

pero (para bien o para mal) su actividad puede ser modificada por sustancias y por fármacos. La psicofarmacología es la ciencia que estudia los efectos psíquicos de diferentes fármacos haciendo hincapié en sus efectos cognitivos, sus efectos emocionales y/o motivacionales y la modificación de la conducta. Desde los estudios de Kraepelin en el último tercio del siglo XIX, la farmacopsicología es una ciencia que agrupa a diferentes profesionales: psiquiatras, psicólogos, farmacólogos, bioquímicos y diferentes neurocientíficos de disciplinas variadas, e incluso a bioingenieros y a informáticos. La utilización de sustancias naturales con capacidad de modificar la psique humana debió ser ancestral en los albores de la humanidad como queda reflejado en las costumbres y ritos de tribus arcaicas (no diré salvajes) que no han sido todavía colonizadas por el proceso de industrialización. La administración de agentes químicos para modificar el estado mental o bien para controlar procesos psicopatológicos sigue siendo un campo con gran atractivo científico que ha abierto nuevas vías de desarrollo tanto en la investigación cerebral como en la clínica psiquiátrica y neurológica, y ha mejorado el día a día de muchas personas. Es de gran interés poder destacar, como ha comentado el doctor Toledo, que algunos de los hallazgos han sido fortuitos (*sirindipity*) pero también indicar que la aplicación de los psicofármacos ha contribuido a conocer mejor el sistema nervioso, si bien debemos admitir que el sistema nervioso continúa siendo el agujero negro, y la neurociencia reclama ser la ciencia que más debería desarrollarse en el ya avanzado siglo XXI. De hecho, el *Brain Initiative* de Barack Obama, liderado por nuestro compatriota Rafael Yuste, que trabaja en la Columbia University, es el proyecto estrella más ambicioso de Obama, semejante al Proyecto del Genoma Humano de hace más de una década.

La comunicación entre las neuronas del cerebro es electroquímica, por ello, conocer los neurotransmisores y sus interacciones es básico si queremos identificar las vías de

conexiones, su alteración y su reparación. Sin embargo, la mente y la conducta humana continúan siendo un enigma mayúsculo y cambiante desde muchos puntos de vista. El cerebro, la mente y la conciencia humana, se basan ya no solo en 100 mil millones de neuronas (10^{11}) o en 1000 billones de conexiones sinápticas (10^{15}). En los últimos años se está reforzando, además, la idea de las sinapsis tripartitas y, cada vez más, se están implicando a las células gliales en el funcionamiento, mantenimiento y procesamiento de la información de los sistemas cerebrales. Por ejemplo, otro de nuestros compatriotas ilustres, el Doctor Alfonso Araque, ha demostrado que los endocannabinoides son capaces de modificar la excitabilidad celular astrocitaria desencadenada por actividad sináptica neuronal, y los astrocitos sirven como puente para la comunicación interneuronal no sináptica. En base a todos estos hallazgos, en la actualidad, y aunque lo intuimos, todavía desconocemos como la psicofarmacología va a poder ayudarnos a conocer mejor el cerebro. Por ello, somos conscientes de que está abierto un gran campo para reclutar a nuevos neurocientíficos que se apasionen, estudien, trabajen con ilusión (y en red) y que en un futuro no muy lejano sus descubrimientos ayuden a dominar el uso de ciertos fármacos que mejoren la calidad de muchas personas.

Pero el cerebro es tan complejo que se puede estudiar de mil y una maneras y perspectivas. Tanto es así, que los científicos han concluido definitivamente que el cerebro es más complejo que el propio genoma humano. De hecho, aunque se tenían esperanzas en los resultados del *Brain Initiative*, lamentablemente, hace solo unos meses el Dr. Yuste ha criticado su desarrollo en Estados Unidos afirmando que el plan de Obama ha nacido desnortado:

El objetivo de la investigación del cerebro es amplio y la Iniciativa del cerebro puede degenerar rápidamente en una lista de sugerencias que intente satisfacer los variados

intereses de las muchas disciplinas dentro de la neurociencia. Podría convertirse en una ayuda a proyectos ya existentes de muchos laboratorios individuales trabajando independientemente, y si esto sucede, el progreso será caótico y los principales obstáculos técnicos podrían no ser superados nunca.

Si, el cerebro humano es complejo y único en cada individuo. Parafraseando a Sir John C. Eccles:

“Cada ser humano es una persona con su yo consciente, su yo misterioso, asociado a su cerebro. Desarrolla sus potencialidades cerebrales aprendiendo durante toda su vida y, de esta forma, se transforma en un ser humano civilizado y culto... pero creo que como humanos tenemos libertad y dignidad.”

Desde el punto de vista filosófico entenderíamos que el papel de la razón en la constitución del homo *humanus* es crucial ya que el acceso a la *humanitas* solo se puede lograr dentro de la vida racional. Sin embargo, y aunque la razón pueda evaporarse en cerebros patológicos, mal funcionantes, por conexiones alteradas o por sistemas de neurotransmisores desequilibrados, todas las virtudes humanas son conformes a la naturaleza humana y la medicina del cuerpo debe tratar también la parte correspondiente al cerebro. Como sabiamente nos repetía mi maestro el Profesor de Neurología de l'hôpital de la Salpêtrière de París, el doctor Yves Agid:

Quizá lo que ahora denominamos enfermedades funcionales lo son por nuestra propia ignorancia y por nuestra limitada capacidad; seguramente el avance de la ciencia llegará a reconocer que muchas de ellas son en realidad enfermedades orgánicas.

Mantengamos la esperanza en que la neurociencia seguirá avanzando y que, paso a paso, podremos ir conociendo mejor el astronómico ordenamiento del sistema nervioso; y, mien-

tras tanto, maravillémonos de su incompresible complejidad.

Para concluir, y abandonando el escaqueo, quisiera apostillar que el nuevo recipiendario del sillón XX de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia ha sabido aprovechar de forma continua y acertada todas las oportunidades que se le han presentado para construir con éxito proyectos de futuro teniendo siempre al paciente en el centro de su actividad. Con lo que Ustedes han escuchado del discurso de doctor Toledo, unido a su calidad humana y profesional, puedo asegurar que en el doctor Francisco Toledo Romero queda plasmada una de las definiciones de médico más sencilla, escueta pero categórica, escrita en la tumba del Profesor Hermann Nothangel en Viena (1841-1905), maestro de Von Economo, y que definió la fibrilación auricular y el síndrome de su nombre: “*vir bonus medendi peritus*”, “*Solo un hombre bueno puede ser un buen médico*”.

Más allá del protocolo y la cortesía, le manifiesto mi sincera admiración, sabedora de que su misión en esta Real Academia será fructífera ya que aportará su formación, profesionalidad, experiencia asistencial y personalidad propia.

Por ello, con la venia del Señor Presidente, y en nombre de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, institución bicentenaria, es un privilegio y gozo personal recibir como Académico de Número al doctor Francisco Toledo Romero.

He dicho.

Académicos Correspondientes

Discurso de presentación

de la Dra. Paloma Ruiz Vega

✿ Carlos Ferrándiz Araujo ✿

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Con el ingreso como Académica Correspondiente de la Dra. Paloma Ruiz Vega, de Cádiz, evocamos una de las parcelas más honrosas de la Historia primigenia de nuestra Academia.

Nos hallamos próximos a cumplir doscientos años del nombramiento de correspondientes procedentes de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz, primeros que fueron de vinculación recíproca con otras Academia. Los que denominamos *los quince de Cádiz*. Los Ameller, Puga, Navas, Solano, Iniesta, Fossi, Benjumea..., catedráticos y marinos, capitaneados por su fundador el cartagenero Francisco Javier Laso de la Vega y Orcajada, introductor de la auscultación mediata en España. Elenco que proseguiría posteriormente durante la vida de ambas instituciones aportando novedosas y extraordinarias repercusiones no sólo para ambas sino en el panorama científico en general. Basta recordar las contribuciones relevantes a la Epidemiología e Higiene materializadas en publicaciones que realmente consideramos como clásicas en la Historiografía médica.

Hoy, la doctora Ruiz Vega constituye el último eslabón de una cadena de tan fructífera relación. Natural de Trebujena, a orillas del bajo Guadalquivir, en ese enclave privilegiado de



D. Manuel Clavel-Sainz Nolla entregando el diploma como Académica Correspondiente a la D^a. Paloma Ruiz Vega junto con D. Carlos Ferrándiz Araujo.

vides marineras, entre jerez, el Puerto de Santa María y Sanlúcar de Barrameda, donde nuestro medieval San Ginés de la Jara ejerce su patronazgo, se crió y vive nuestra recipiendaria.

Farmacéutica de profesión por la Universidad de Sevilla (1987), Máster en Salud Pública por la de Puerto Rico, Máster de Alta Gestión Ambiental en Ecología por la de Málaga e investigadora por la de Cádiz en la cátedra de Historia de la Medicina, se ha formado también en las Universidades de Roma, Viena, Berlín, París, Montpellier y Marsella.

Su producción científica alcanza casi un centenar de trabajos relacionados con la Farmacia, Medicina y Ciencias. Ha sido galardonada con quince premios científicos, literarios e histórico-médico-farmacéuticos, entre ellos en cuatro ocasiones sucesivas por nuestra Academia. Pertenece, como académica corres-

pondiente a seis Reales Academias de Medicina, Ciencias, Farmacia y Artes y Letras. Es miembro de diferentes Sociedades Científicas y Culturales, comunicadora y ponente en diversos Congresos y Simposios Nacionales y Extranjeros de su especialidad.

Para su ingreso en nuestra Academia ha elaborado una densa y extraordinaria aportación: *Medicina y Farmacia en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz a través de sus académicos correspondientes de Murcia en el Siglo XIX*, que introduce aportaciones novedosas de primera mano a la Historiografía de ambas instituciones hermanas.

Y es que durante el novecientos las afecciones epidémicas de curso evolutivo azotaron España, y especialmente el Reino de Murcia y Andalucía. Primero las de fiebre amarilla, luego las de cólera, para finalizar con las de paludismo, sin contar con los procesos morbosos como viruela, tuberculosis, fiebres tifoideas, difteria, sarampión, tosferina, escarlatina... e incluso triquinosis.

Las dos Academias lucharon denodadamente contra ellas y ejercieron una labor de investigación sobresaliente. Baste recordar el paradigmático *Expediente Científico sobre la fiebre amarilla* que el Rey encargó a la de Murcia, siendo considerado como ejemplar por la Junta Suprema Gubernativa de Medicina, una pieza singular del conocimiento en todos sus aspectos de la afección y recomendado a toda España. Además, ambas Academias contaban en su territorio con dos centros médicos pioneros: El Real Colegio de Cirugía de Cádiz y el Real Hospital Militar de Cartagena, el uno y el otro ubicados en las sedes de los Departamentos Marítimos respectivos. De los estudios en ellos de las afecciones epidémicas e Higiene se beneficiaron las dos; y, sus académicos publicaron e intercambiaron profusa documentación.

Informes seleccionados esmeradamente para esta ocasión por la doctora Ruiz en el Archivo de la Real Academia de Medicina de Cádiz, elaborados desde Cartagena y Murcia por algunos de sus académicos correspondientes:

Francisco Sanmartín sobre los Baños de Fortuna (1819); José Furió a cerca de La Fiebre Amarilla (1824); José Jiménez Perujo referente a *Topografía e Higiene de los establecimientos militares de Cartagena* (1849); y, Díaz, Suarez, Llzana y Maestre de San Juan respecto a *Historia sobre el cólera morbo asiático* (1865).

La febril actividad que conllevaron la elaboración de estos trabajos por su tutores, no son más que meros ejemplos de cómo los médicos, además de intentar curar estudiaban minuciosamente y sin descanso, y en compañía de otros, las enfermedades en el siglo XIX, lo que supuso avances importantes. Baste recordar solo puntualmente el desarrollo del estetoscopio de Laënnec en París, práctica asociada al resultado de los exámenes anatómo-patológicos –rápidamente introducido en España por el cartagenero Laso de la Vega, que permitió la precisión del diagnóstico clínico provocando un cambio en la formación basada en el hospital.

Igualmente, la aparición de una nueva institución: la universidad orientada a la investigación, que facilitó la aparición de nuevas especialidades médicas como la Fisiología, la Química y la Farmacología –esta última también introducida en España de forma experimental por el cartagenero Amalio Gimeno Cabañas– que proporcionaron una mayor comprensión acerca del funcionamiento del cuerpo humano y del papel de las sustancias químicas en el origen y tratamiento de las enfermedades.

Y, finalmente, la “revolución bacteriológica” de Pasteur, Berhing, Kock y sus escuelas, entre otros, que desintrincó el problema de los gérmenes diseminadores de la enfermedad infecciosa, principal causa de morbilidad y mortalidad en la centuria del novecientos. El avance científico fue espectacular en este siglo XIX, basado en la férrea disposición del médico en las más diversas vertientes de la investigación.

Tanto estos textos impresos como los manuscritos son fuentes indispensables para la investigación en Historiografía médica, cuya

seria metodología todavía aún desconocen muchos profesionales e incluso consideran peyorativamente los repertorios bibliográficos como listas o catálogos sin sentido, ignorando que son instrumentos indispensables para los verdaderos historiadores e igualmente para *cualquier amateur* que desee acercarse al tema con la misma rigurosidad.

De ahí, la manifiesta importancia del Discurso de Ingreso de la Dra. Ruiz que, junto a otros trabajos de investigación, nos hacen más comprensible la Epidemiología e Higiene del siglo XIX en la Región de Murcia dentro del marco general de España. Sin fabulaciones ni mitificaciones. Así como la difusión del conocimiento de la propia trayectoria histórica de Murcia, ayudando a condicionar la imagen que la sociedad tiene de sí misma cuya influencia es tan evidente que no puede, ni debe ignorarse. El pensamiento epidemiológico ha sido crucial en la conformación de nuestra comprensión de los problemas de la salud de la población.

Por todo ello, y por haber recogido noticias de trabajos tan interesantes e indagado detalles de las fuentes documentales decisivas para la moderna Historiografía, felicitamos a la Dra. Ruiz Vega y, en nombre de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, la recibimos en su seno con todo merecimiento como Académica Correspondiente.

Medicina y Farmacia en la Real Academia de Medicina y Cirugía, a través de sus académicos corresponsales en Murcia en el siglo XIX

✿ Paloma Ruiz Vega ✿

Académica Correspondiente de la Reales Academias de Medicina y Cirugía de Cádiz, de Medicina y Cirugía de Murcia, de Medicina de Cataluña, de Ciencias, Artes y Letras de San Dionisio de Jerez de la Frontera (Cádiz) y de Ciencias, Artes y Letras de San Romualdo de San Fernando (Cádiz). Profesora Titular, Vocalía de Docencia e Investigación y Comisión de Historia de la Farmacia del Ilmo. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cádiz. Presidenta de la Sección de Farmacia, Coordinadora de las Tertulias de Rebotica y Vocal de la Junta Directiva Adjunta al Presidente del Ateneo Científico, Artístico y Literario de Cádiz.

Excmo. Sr. Presidente y Junta de Gobierno de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Excmas. e Ilustrísimas Autoridades Corporativas. Ilmos. Sres. y Sras. Académicos/as. Amigos y amigas, Señoras y Señores.

El protocolo exige y yo deseo también dedicar unas palabras de agradecimiento hacia los Señores Académicos que tuvieron la amabilidad de presentar mi candidatura a la plaza de “Académica Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia”. Quede constancia pues de mi deuda de afecto y gratitud con los Académicos Numerarios Excmos. Sres. D. Félix López Hueso y D. Carlos Ferrándiz Araujo y el Ilmo. Sr. D. Emilio Martínez García, así como al pleno de la Corporación que convocada al efecto y reunida el día 14 de octubre de 2014 y una vez cumplidos todos los requisitos establecidos en los vigentes Estatutos permitieran el nombramiento. Ostento actualmente la condición de “Académica Electa”, hasta que en esta sesión programada pronuncie la conferencia sobre “Medicina y Farmacia en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz a través de sus académicos corresponsales en Murcia en el siglo

XIX”, trabajo científico que presenté el día 27 de Noviembre de 2014 en la secretaría de este centro, que permitirá que se me entregue el Título y Medalla que me acreditarán como “Académica Correspondiente”.

La Catedral de Murcia: El corazón de Alfonso X Sabio

Cuando preparaba el discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias, Artes y Letras de San Dionisio de Jerez de la Frontera, “Medicina y Farmacia en el reinado de Alfonso X el Sabio” me trasladé desde Cádiz a Murcia a contemplar el nicho funerario situado a la izquierda del Altar Mayor de la Catedral de esta maravillosa ciudad, esta obra del escultor Jerónimo Quijano que según la tradición alberga el corazón del Rey Sabio, yo quería que en la obra que se me había encomendado en la ciudad de Jerez se pudieran respirar los sentimientos del este monarca.

En esta estancia en Murcia hice una visita a esta Real Academia, al informar sobre mi proyecto a María Dolores Vicente Riquelme, secretaria de administración de este centro, me quedé sorprendida cuando me facilitó el discurso de recepción del Ilmo. Sr. D. Tomás

Vicente Vera, contestado por el Excmo. Sr. D. Félix López Hueso, titulado era “*El silencioso latir de la Catedral*”. Pude deleitar el magistral documento humanístico, artístico y religioso, lleno de corazón, en el que el Dr. López Hueso recuerda los orígenes cristianos del viejo continente y el significado de la Virgen María en la Bandera de la Unión Europea, cuanta satisfacción para una farmacéutica encontrar esta reseña en un Discurso Académico, la Inmaculada es la Patrona de la Farmacia española, muy agradecida D. Félix por poder compartir con usted esta devoción mariana.

Ciencia Veterinaria y Materia Farmacéutica Animal

Contemplo en mi faceta de Inspectora del Servicio Andaluz de Salud la relación profesional que tuve con los compañeros veterinarios. En la actualidad hago las revisiones históricas de la Materia Farmacéutica Animal. Muchas gracias a D. Emilio Martínez, por el aval de un profesional tan cercano a la Ciencia Farmacia.

A la Ilustrísima Sra. Pilar Cáceres Hernández-Ros

- Por colaborar con esta Real Academia en la concesión de este prestigioso premio “Dr. Pedro Alonso Carrión” dedicado a los trabajos de Farmacopeas o Historia de la Medicina de la Región de Murcia, que yo he tenido la ocasión y la suerte de ganar en cuatro convocatorias consecutivas.
- A Doña Pilar, a quién conocí en la Academia en la inauguración del curso 2011, y posteriormente la he seguido viendo con la misma ocasión hasta el curso 2014, me unen circunstancias muy personales que pude conocer en estos encuentros; entre ellas puedo citar que tuvo una niñera de Trebujena, mi pueblo natal; además por motivos profesionales de su padre vivió muchos años de su infancia Lebrija, localidad vecina a la mía y ciudad natal de sacerdote que mis padres eligieron para officiar su matrimonio y posteriormente mi bautizo, y gracias a D. Antonio Sánchez Ramírez el día

12 de septiembre de 2012 el Cardenal de Sevilla pudo coronar a la patrona, Nuestra Sra. del Castillo, Virgen de la que todos los miembros de mi familia somos devotos.

Mis palabras de agradecimiento a los Tribunales Académicos que fallaron los Premios Alonso Carrión, 2011, 2012, 2013 y 2014 a mi favor y al Cuerpo Académico reunido en Sesión Plenaria en cada uno de los años que corroboró el resultado.

Al Excmo. Sr. D. Carlos Ferrándiz Araujo

A quién tuve ocasión de conocer en esta Docta Institución en la inauguración del curso 2011, fue para mí un gran honor conocer a un prestigioso profesional en su doble faceta de traumatólogo y cirujano ortopédico e historiador de la Medicina, mil gracias por quererme tener en esta Real Academia como representante de Cádiz; pero existe otra circunstancia que agradecerle, y que refiero, la Junta de Gobierno lo ha designado para ser el Presentador de mi Discurso de Ingreso y el ha aceptado encantado, con lo cual yo no puedo tener mejor pórtico de entrada en esta Docta Institución.

Mi familia

Decía Marañón que los profesionales que dedicaban su vida a la investigación y al ejercicio profesional debían tener una familia con un alto nivel moral. Tal circunstancia se da en mi persona y muy especialmente en mis padres que siempre han sido y son un apoyo incondicional para mí profesional y humanamente.

Mis Hermandades

- De Misericordia de Trebujena y a la mercadería del Transporte de Jerez de la Frontera.
 - A la hermandad de gloria de la Virgen del Castillo, patrona de Lebrija.
- A todas pertenezco desde mi nacimiento.

Respecto a mis maestros

Recordaré a Hipócrates y su Juramento:

“Consideraré ante todo a mi maestro en el Arte como a mis propios padres partiendo con

el mis bienes y socorriéndole si lo necesitase; trataré a sus hijos como a mis hermanos y les enseñaré el Arte desinteresadamente y sin ningún género de recompensaí.

Tuve el privilegio de conocer a D. Pedro Laín Entralgo, él pasaba los meses de agosto en Cádiz y por las mañanas él ocupaba el despacho del Profesor Orozco, además de ser el principal ponente de los “Cursos de Verano de Historia de la Medicina y de Antropología Médica” de la Universidad de Cádiz que Don Antonio organizaba, con estas premisas yo no podía tener mejores vacaciones que no moverme de Cádiz estos referidos meses.

Al profesor Dr. Antonio Orozco Acuaviva, Catedrático de Historia de la Medicina, y Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, de la Real Academia Hispanoamericana de Ciencias, Artes y Letras de Cádiz y de otras Academias gaditanas, como Director de mi Tesis Doctoral me propuso estudiar la “*Historia de la Farmacia gaditana en el siglo XIX*”, esto conllevaba también estudiar las relaciones científicas nacionales, europeas y americanas. Yo desde aquí a D. Antonio le dedico mi cariñoso y agradecido recuerdo, “un desgraciado accidente nos arrebató su presencia física”, aunque él espiritualmente siempre estará entre sus discípulos.

Otro maestro referente, lamentablemente fallecido fue el profesor Dr. Antonio Hermosilla Molina, Académico de la Real Academia de Medicina de Sevilla, del que pude aprender tanto de Historia de la Medicina, de Reales Academias, de Ateneos, de Casinos y de Pregones de Gloria y de Semana Santa. Desde aquí a D. Antonio un abrazo al cielo.

El profesor Francés Xavier Solé i Balcells urólogo de la Fundación Puigvert, fue mi modelo en la comunicación médica y mi; recientemente fallecido la noche del 23 de abril de 2014, que San Jordi le siga protegiendo.

Al Instituto jerezano Padre Luis Coloma

Donde yo quise seguir los pasos de una pionera en el campo de la Farmacia, la sanluqueña,

Gertrudis Martínez Otero, primera farmacéutica andaluza.

Universidades

De Sevilla, Cádiz, Puerto Rico, Granada, Barcelona, Marsella, Viena, Berlín, Roma, Madrid, Valencia, Bilbao, Murcia, París, Alcalá de Henares y Montpellier entre otras, donde he podido realizar mis estudios de licenciatura, máster, doctorado, congresos, estancias formativas y convenios de colaboración.

Al Ateneo Gaditano

Especialmente a mi Presidente, D. Ignacio Moreno Aparicio, por la confianza que ha depositado siempre en mis proyectos y por la concesión a mi persona de la Sección de Farmacia y Tertulias de Rebotica y la presidencia y coordinación respectivamente, en esta Institución que goza de 157 años de existencia.

Al Casino Gaditano

Especialmente a su Presidente y Junta de Gobierno, y al bibliotecario, Dr. D. Enrique Maestre y a su secretaria Ana María Fimia.

Archivos y Bibliotecas de Instituciones muy queridas

- Archivo del Palacio Ducal de Medina Sidonia de Sanlúcar de Barrameda (Cádiz). Mi agradecimiento a la Presidenta de la Fundación Liliam Dalhman por tenerme como colaboradora y conferenciante.
- Palacio de los Condes de Cabra (Córdoba). Encantada de ser una de las conferenciantes de las monjas franciscanas de la Natividad de la Virgen de la Sierra.

Reales Academias

- A las que pertenezco, como la de Medicina y Cirugía de Cádiz, de Medicina de Cataluña, de Ciencias, Artes y Letras de San Dionisio de Jerez de la Frontera, de Ciencias, Letras y Artes de San Romualdo de San Fernando de San Fernando
- Con las que colaboro, como la Internacional de Historia de la Farmacia, Iberoameri-

cana de Farmacia con sede en Granada-Sevilla, la Hispanoamericana de Ciencias, Artes y Letras de Cádiz y la de Medicina y Cirugía de Sevilla.

- A la Real Academia Alfonso X el Sabio de Murcia que he tenido ocasión de conocer, y algunos académicos pertenecientes a ésta aunque ahora residen en Cádiz como el medievalista Dr. Juan Abellán.

A todas las Sociedades Científicas, Artísticas, y literarias a las que pertenezco

- Sociedad Internacional de Medicina Hispanoamericana.
- Sociedad Española de Historia de la Medicina.
- Sociedad Española de las Ciencias y de las Técnicas.
- Sociedad Geográfica Nacional.
- Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo latino.
- Sociedad Dionisio Alcalá Galiano de Cabra (Córdoba).
- Fundación sanitaria José Cabrera Cabrera de Trebujena (Cádiz).
- Ateneo Científico, Literario y Artístico de Cádiz.
- Asociación Española de Farmacéuticos de las Artes y las Letras (AEFLA).
- Asociación Española de Americanistas (A.E.A.)
- Asociación Europea de Historiadores Latinoamericanos Europeos (A.H.I.L.A.)
- Sociedad de Docentes Universitarios de Historia de la Farmacia Española.
- Societé Internationale d' Histoire de la Pharmacie.
- Fundación Puerta de América de Sanlúcar de Barrameda(Cádiz).
- Asociación de Historiadores latinoamericanos del Caribe (ADHILAC).

Mi Colegio profesional y el Consejo de Colegio de Farmacéuticos

Ilustrísimo Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Cádiz, es como mi segunda casa, y al Consejo por su apoyo y disponibi-

lidad, especialmente a su Presidenta la Dra. Carmen Peña.

Al Ilustrísimo Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Murcia
Donde celebramos la reunión anual de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino, el 18 y 19 de octubre de 2013. Muchas gracias.

Muy especial: M^a Dolores

Al Amde la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, M^a Dolores Vicente Riquelme, eficaz y eficiente.

Gracias por su apertura, por su disponibilidad y por su apoyo.

Elección del tema. Justificaciones.

He elegido un tema de patrimonio histórico-artístico médico-farmacéutico común de Cádiz y Murcia por tres motivos:

- 1º. En este año 2015 se cumplen los 200 años de la Fundación de la Sociedad Médico-Quirúrgica por el cartagenero Francisco Javier Lasso de la Vega y Orcajada, que supuso un nexo entre Cádiz y Europa a través de la Medicina y la Farmacia.
- 2º. He tenido en cuenta que mi Presentador es cartagenero y además es el biógrafo de Lasso de la Vega.
- 3º. Quería tratar algún aspecto relacionado con mis actividades profesionales, docentes e investigadoras.

Por lo que para responder a la memoria histórica sanitaria de la región de Murcia con la que tengo tan fuertes vinculaciones, paso a mi Discurso.

“Medicina y Farmacia en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz a través de sus académicos corresponsales en Murcia en el siglo XIX”

1. Introducción

1.1. Orígenes y Marco de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz es una de las más antiguas de España. Su origen data del 23

de abril de 1785, fecha en la que se establece la Real Sociedad Médica Gaditana de San Rafael, presidida por el doctor Lorenzo de Miranda y teniendo como protector al Conde de O'Reilly. La Academia estaba constituida por veinte Socios de Número entre los que figuraban médicos, cirujanos y boticarios. Así mismo por diez socios numerarios y la posibilidad algún socio de erudición, que realmente actuaban como protectores de la Institución. La Academia toma como modelo la Sociedad de Edimburgo, la Sociedad Real de Londres y la Academia Real de Ciencias de París. Transcribiéndose en todo esto afán de cosmopolitismo típico y característico del siglo XVIII gaditano y así iniciar las relaciones con



Conde O'Reilly. (Dublin, Irlanda 1722-Bonete, Albacete, España 1794), retrato de Francisco de Goya.



Escudo de la Real Sociedad Médica gaditana de San Rafael.

las mejores escuelas médicas europeas, siendo una aportación que derivó en el alto prestigio internacional que llegó a tener el Real Colegio de Medicina y Cirugía de la Armada desde su fundación.

Como alumnos destacados del Colegio gaditano, entre otros muchos, podemos destacar a José Celestino Mutis (Cádiz 1732 – Bogotá 1808). Su producción representa una significativa contribución a la Botánica Médica del siglo XVIII. Y a Casimiro Gómez Ortega (Toledo 1741 – Madrid 1818), que fue un personaje íntimamente relacionado con el Jardín Botánico de Madrid⁽¹⁾.



Real Sociedad de Londres.

de Londres y la Academia Real de Ciencias de París. Transcribiéndose en todo esto afán de cosmopolitismo típico y característico del siglo XVIII gaditano y así iniciar las relaciones con

de Londres y la Academia Real de Ciencias de París. Transcribiéndose en todo esto afán de cosmopolitismo típico y característico del siglo XVIII gaditano y así iniciar las relaciones con



Real Sociedad de Londres.

Durante la Guerra de la Independencia (1808-1814) el Real Colegio de Medicina y Cirugía de la Armada había entrado ya en su fase

de decadencia, producido principalmente por la postergación de la Marina que se había hundido en Trafalgar. Cuando se inicia la Guerra de la Independencia el cuerpo de profesores del Colegio estaba constituido por el Director Carlos Francisco Ameller, los catedráticos Manuel Padilla, Diego Terreros, Manuel Ramos, Antonio de España, Miguel de Arricruz, Francisco Flores Moreno, Pedro María González y Antonio Rancés y los sustitutos Antonio García Puga, Fermín Nadal y el bibliotecario Juan Rodríguez Jaén. Juan Manuel Aréjula fue superior facultativo en Bailén. En 1809 regresa a Cádiz y se le nombra Protomédico de la ciudad, por lo que queda aislado del Colegio, cuya dirección, no obstante, solicita en octubre, y se resuelve por la R.O. de 14 de diciembre de 1809 que es sorprendente:

“S.M. asciende a Director del Colegio de Medicina y Cirugía de Cádiz al Vice-Director del mismo D. Juan Manuel Aréjula, pero sin ejercicio, interín subsista en aquel empleo D. Carlos Ameller que lo es en propiedad...”

Es el primer caso de un ascenso en vida del titular. Como liberal se integra en la comisión de Salud Pública que crean las Cortes de Cádiz en 1811.

Durante toda la Guerra de la Independencia el cuerpo de profesores de la Real Armada prestó sus servicios en los bajeles armados y en los destinados a América. Asimismo cumple sus obligaciones en los apostaderos de las Américas, en los arsenales de la Península, en las escuadrillas de lanchas cañoneras que defendían a Cádiz y a su bahía; en los buques



Batalla de Bailén. Rendición del general Dupont, al general Castaños.

de la Armada y en los Hospitales de Marina, continuando los servicios en todos los departamentos, como en cualquier otro tiempo de paz o guerra.

Como colegial destaca José Benjumea, que durante su etapa de formación, coincidiendo con la Guerra de la Independencia en el año 1811 obtuvo el premio de doctor pudiendo embarcar a la Habana y Veracruz, para prestar sus servicios en la epidemia de fiebre amarilla. Posteriormente sería decano de la Facultad de Medicina. Durante las Cortes de Cádiz (1810-1814), los profesores del Real Colegio de Cirugía de la Armada prestaron sus servicios: en los bajeles armados y en los destinados a América, en los apostaderos de las Américas, en los arsenales de la Península, en las escuadrillas de lanchas cañoneras que defendían a Cádiz y a su bahía, y en los buques de la Armada y en los Hospitales de Marina⁽²⁾.



Hospital de la Marina San Carlos. San Fernando.



Jeringas de un buque. Museo de Cádiz.

El Colegio constaba del Hospital Real, el hecho de disponer de un hospital propio donde estudiar conjuntamente Medicina y Cirugía, aparte de la rigurosa selección de su profesorado, fue la clave de su éxito, el Co-



Juan Bautista Chape y Guisado. (San Fernando, Cádiz 1800-Cádiz 1887).

legio propiamente dicho donde vivían los Colegiales, y el Jardín Botánico⁽³⁾, muy importante en la Farmacología de la época, y en el que trabajó Juan Bautista Chape⁽⁴⁾, fundador del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cádiz.

El esplendor de Cádiz durante la Guerra de la Independencia está vinculado a un acontecimiento histórico y decisivo por su significado y consecuencia: las Cortes celebradas en el elíptico en el oratorio de San Felipe Neri que trajeron a España las realidades jurídico-políticas del Nuevo Régimen.



Jeringas de un buque. Museo de Cádiz.



Oratorio de San Felipe Neri. Cádiz.



Iglesia Mayor de San Fernando, Cádiz.



Juramento de los Diputados a Cortes. Iglesia Mayor. San Fernando (Cádiz), 24 de septiembre de 1810.

Autor: José Casado del Alisal, 1863. Congreso de los Diputados, Madrid.

Las Cortes de Cádiz (1810-1814), fueron las primeras y únicas Cortes Hispanoamericanas. En ellas estuvieron presentes diputados mexicanos, peruanos, neogranadinos, argentinos, centroamericanos, isleños y filipinos. Estuvieron presentes personajes muy sobresalientes como Fernández de Leiva, López Lisperguez, Ramos Arispe, Ortiz Gálvez y el destacado orador ecuatoriano Mexía Lequerica. La concurrencia de diputados y personalidades, las sesiones de las que dependía el destino del país, las fiestas cívicas, los actos patrióticos, la proliferación de los cafés y de los teatros, proporcionaron a Cádiz una vida notable y una exaltación patriótica-liberal que suscitaba que los gaditanos olvidaran habitualmente que la ciudad estaba flanqueada por el enemigo. Efectivamente, los desperfectos que sufrió Cádiz en el ataque a pesar del alcance

de las baterías situadas al otro lado de la bahía fueron mínimos. Pero a la vez los españoles luchaban por su independencia, los ciudadanos de ultramar hacían lo mismo. El hecho es que las mismas ideas que movían a los gaditanos “con loco entusiasmo” según palabras de Alcalá Galiano, las reformas liberales, incitaron a los criollos allende del océano a respirar el aire de libertad. Pero en este caso, estos aires de libertad se traducían en la emancipación de la madre patria. Primeramente, no se aprecian visiblemente las diferencias. Tanto en la península como en América se constituyeron unas Juntas muy parecidas y dotadas de la misma función, el rechazo de la usurpación napoleónica y la proclamación de la soberanía propia. Concluida en la península la Guerra de la Independencia, las colonias ultramarinas estaban en proceso de independencia. Nunca como en aquella situación con el país en ruinas, estuvo la metrópolis en peores circunstancias de hacer frente a los hechos.

La Revolución de Riego de 1820 no fue solamente significativa para España y Europa sino un acontecimiento decisivo que determinó la creación de las repúblicas independientes en las colonias de ultramar. La incapacidad de la España liberal al no desarrollar una política americana liberal, que favoreciera el libre comercio y el control absoluto de sus propios asuntos y la impotencia militar, desencadenó que la independencia de América cobrase realidad⁽⁵⁾.

I.1.1. Del Real Colegio de Cirugía de la Armada a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.

Francisco Javier Laso de la Vega. Profesor del Real Colegio de Cirugía de la Armada y Primer Socio Fundacional de la Sociedad Médica de Cádiz.

Francisco Javier Tomás Pérez Lasso de la Vega y Orcajada, conocido como Francisco Javier Laso. Nace en Cartagena el 19 de diciembre de 1785, hijo de un sargento de Marina destinado en dicho arsenal. Trasladado a Cádiz, ingresa en el Real Colegio de Cirugía

de la Armada y en 1806 obtiene la licenciatura de Cirugía médica. En 1811 obtiene el título de bachiller en Medicina y el grado de doctor en 1825. Primer Socio Fundacional de la Sociedad Médica y su Presidente en 1816, 1822 y 1823; Vicepresidente en 1829 y Secretario en 1817, 1824, 1829 y 1831. Perteneció a las comisiones de Topografía Médica y Medicina Legal. Murió el 11 de noviembre de 1836 en Trigueros (Huelva) ⁽⁶⁾. Destacó en la difusión de la vacuna⁽⁷⁾ y en su dedicación a la

Obstetricia y Ginecología⁽⁸⁾. Laso de la Vega, clínico sobrio, amigo de la seguridad de los datos de la autopsia y activo publicista consagrado a la comunicación de novedades⁽⁹⁾. López Piñero, ilustra la trascendencia de Laso, en “Medicina Anatomoclínica”⁽¹⁰⁾.

De este eminente socio se conservan muchos trabajos literarios⁽¹¹⁾, unos manuscritos y otros publicados en el Periódico de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz, del cual fue un pilar imprescindible; y sin el cual la referida obra, no habría sido posible.

El 30 de Septiembre de 1815 fue aprobado el Reglamento de la Sociedad Médica de Cádiz, sus Socios Fundadores fueron unos profesores del Real Colegio de Cirugía de la Armada entre los que figuran Francisco Javier Laso de la Vega, José Benjumeda y Gens, Francisco de Solano de Puga, Ignacio Ameller González, Joaquín Solano Pasos, Juan Antonio Iniesta



Escudo del Real Colegio de Cirugía de la Armada de Cádiz.



Francisco Javier Lasso de la Vega. Cartagena, 1785-Trigueros, 1836.

García, Manuel de Navas, Leonardo Pérez Martínez y Ramón Fossi y Capdevila.

De la Sociedad Médico- Quirúrgica tenemos noticias a través de su archivo⁽¹²⁾.

El Reglamento de la Sociedad Médico-Quirúrgica fue firmado por todos los socios el 18 de Abril de 1816 y ratificado el 27 de Enero de 1818. El artículo 6º; capítulo 1º del Reglamento de 1818 dice:

«Será un servicio a la Literatura Española y honorífico a los miembros de esta Corporación, el reunir materiales para la formación de una Historia Médica Nacional. Así pues se acogerá con aplauso y predilección toda noticia biográfica sobre varones españoles eminentes en esta ciencia.»

El número de Socios de Número no debía exceder de veinte. Pueden ser Socios de Número todo individuo que reúna conocimientos sobresalientes en uno o más de los ramos científicos expresados en el artículo 5º del Capítulo I del Reglamento de la Sociedad Médico-Quirúrgica, bien cultive estas ciencias por afición, bien sea profesor público de Medicina, Cirugía y Farmacia; unirán todos a estas cualidades la de una conducta propia de un amante de las ciencias, según el artículo 2º del Capítulo VII de la referida Sociedad.

El 23 de Septiembre de 1824, por Real Orden, todas las Academias de España son cerradas. El cierre de la Sociedad Médico- Quirúrgica fue terrible en todos los aspectos, se perdió un tiempo irrecuperable, en el que no solo se avanzó nada sino que, además, se perdió mucho de lo que se había tardado en conseguir, refiriéndonos a su Gabinete Patológico y de Historia Natural.

El 16 de Enero de 1828 vuelven a abrirse, por Real Orden todas las academias que existían el 7 de Marzo de 1820; la Real Junta Superior Gubernativa es la encargada de la reorganización de las corporaciones literarias bajo un nuevo Reglamento, informando que, mientras este se forma, deben de actuar según los Estatutos que tenían aprobados en aquella

época. Surge así la Real Academia Médico- Quirúrgica de Cádiz, nombre con el que será conocida hasta 1831. En 1828 la Real Junta Superior Gubernativa nombra a la Real Academia Médico- Quirúrgica su Subdelegada en Cádiz y en los pueblos de la provincia. Tras la aprobación por Fernando VII del Reglamento para las Reales Academias surge la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, junto a las de Madrid, Santiago de Compostela, Valladolid, Sevilla, Granada, Valencia, Barcelona, Zaragoza y Palma de Mallorca.



Escudo del Real Colegio de Cirugía de la Armada de Cádiz.



Francisco Javier Lasso de la Vega. Cartagena, 1785-Trigueros, 1836.

Socios colaboradores de Laso de la Vega en la fundación de la Sociedad Médica de Cádiz.

José Benjumeda y Gens

(1787-1870). Natural de Cádiz, donde estudió medicina, se licenció en 1810, obteniendo el grado de Doctor en Medicina y Cirugía en 1829, llegando a ser catedrático de Anatomía en 1844, formando parte del primer claustro de la Facultad de Ciencias Médicas de Cádiz en dicho año⁽¹³⁾. Socio Fundador de la Sociedad Médica y su Presidente en 1816, renunció al año siguiente. Acepta volver sólo como Numerario, también será Vicepresidente de la Real Academia de 1834 a 1835. En diciembre de 1854 sustituirá como tal a Porto, siendo elegido además desde 1860 a 1866.



José de Benjumeda y Gens.

En 1839 fue nombrado Corresponsal de la Sociedad de Ciencias, Literatura y Artes, de Amberes. Perteneció a las comisiones de Aguas Minerales, Policía de la Facultad, Sanidad e Higiene Pública y Medicina Legal.

Su necrológica aparece en la revista *El Progreso Médico de Cádiz*.

Francisco de Solano de Puga Carvajal

(1781-1841). También conocido como Francisco de Puga. Natural del Puerto de Santa María. Desempeñó su trabajo, como Disector Anatómico, en el Real Colegio de Cirugía de la Armada. Miembro Fundador de la Sociedad Médica Gaditana y su Secretario en 1816-1817 y 1821, Bibliotecario en 1817-1818 y su Vicepresidente en 1830.

En 1839 fue nombrado Corresponsal de la Sociedad de Ciencias, Literatura y Artes, de Amberes. Aparece su necrológica⁽¹⁴⁾ en la *Revista de Medicina y Cirugía de Cádiz*. Perteneció a las comisiones de Aguas Minerales y Sanidad e Higiene Pública.

Ignacio Ameller González.

(1785-1844). Hijo de Carlos Francisco Ameller y hermano de Rafael Luis Ameller, cursó estudios en el Real Colegio de la Armada en Cádiz, que finalizó en 1806 con la calificación de Sobresaliente en todos los cursos. Fue nombrado Primer Profesor de la Armada en 1809, y Ayudante del laboratorio de Química en 1812, siendo nombrado Catedrático de dicho Real Colegio y Maestro consultor de la Armada en 1824, y Caballero de la Real Orden Americana de Isabel la Católica. Como catedrático formó parte del primer claustro de la Facultad de Ciencias Médicas de Cádiz, en 1844. Fue

Socio Fundador de la Sociedad Médica de Cádiz y su Presidente en 1817, Vicepresidente desde 1831 a 1834 y desde 1837 a 1844; Secretario en 1816 y desde 1818 a 1820, y Bibliotecario en 1816.

Joaquín Solano Pasos

Primer Profesor Médico-Cirujano de la Armada Nacional, cursó sus estudios en el Real Colegio de Cirugía de Cádiz. Dio la vuelta al mundo en la *Corbeta Descubierta*. En 1817 se embarcó en el Navío de la Real Compañía de Filipinas *San José* para transporte de tropas a Perú. No volvió a la península hasta 1836. El 19 de mayo de 1816 había solicitado a la Sociedad ser socio, siendo Socio Fundador de la Sociedad Médica.

Juan Antonio Iniesta García

(1785-?). Fue socio Fundador y Presidente en el 2º semestre de 1824. Secretario, en 1817 y 1818, y a partir de 1828, en Sevilla, pasa a ser socio Honorario.

Manuel de Navas

(1784-1843). Terminó sus estudios en el Real Colegio de la Armada en Cádiz en 1806, siendo nombrado Segundo Profesor Médico-Cirujano. En 1810 embarcó en la *Fragata Cornelia* rumbo a Puerto Rico, en 1819 salió de Cádiz rumbo a Veracruz. En 1822 es licenciado en Medicina. Socio de la Academia de Barcelona y Murcia. Hablaba francés, inglés e italiano. En 1834 como Primer Profesor Médico-Cirujano de la Armada se le concede el retiro. Socio Fundador de la Sociedad Médica en 1815, el 4 de diciembre de 1817 renuncia a su plaza de Académico de Número siendo, en 1820, socio Honorario.

Leonardo Pérez Martínez

Socio Fundador de la Sociedad Médica y su Secretario en 1816 y 1818, Vicepresidente en 1817 y Presidente en 1820.

Ramón Fossi y Capdevila

Socio Fundador de la Sociedad Médica en

1815. Su firma aparece en el Reglamento firmado el 18 de abril de 1816. Es nombrado Académico de Número el 25 de octubre de 1817. En 1830 agradece su nombramiento como Subdelegado de la Academia en San Fernando.

1.1.2. La Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz y los Establecimientos Militares.

Desde su fundación la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz estuvo manteniendo una relación científica con los establecimientos militares, posiblemente sea la institución médica española que mayor intercambio ha tenido con los centros sanitarios castrenses.

Las referidas relaciones han sido estudiadas por Ramos⁽¹⁵⁾, vislumbrándose en sus trabajos que casi todos los académicos gaditanos, casi sin excepción, en un momento u otro de su carrera habían estado relacionados con establecimientos sanitarios militares.

La labor literaria y publicista de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz tiene su base en el *Periódico de la Sociedad Médico-Quirúrgica*⁽¹⁶⁾,⁽¹⁷⁾.

La creación del Periódico se anuncia ya en el Reglamento de 1816:

“Deseando esta Sociedad que la instrucción se generalice y siendo los periódicos el medio de transmitir más general y útilmente los adelantos que hacen de día en día las ciencias, publicará un periódico con el título de la Sociedad Médica (corregida Médica por Médico Chirúrgica) de Cádiz de cuyo tipo y circunstancias instruirá al público oportunamente. Cuando la Sociedad haya de ofrecer premios a las mejores memorias sobre tal punto dado, lo anunciará por medio del periódico. E invitará por él á todos sus socios y a todos los literatos á la observación y progresos de los objetos que crea necesario dando cuenta por este medio á todos de los trabajos de que se ocupa.”

Cuando se publica en 1819 el “prospecto” de la Sociedad Médico-Quirúrgica se informa

de las ideas adoptadas, por la referida Sociedad, para la redacción y publicación en su Periódico de las obras, tanto nacionales como extranjeras, que le fuesen remitidas o que adquiriese para su biblioteca⁽¹⁸⁾.

Es en 1820 y coincidiendo con el inicio del trienio liberal cuando comienza a publicarse el primer tomo.

El *Periódico* dejó de publicarse con el cierre, por orden de Fernando VII, de todas las Academias Médicas existentes en 1824.

Volvió a aparecer en 1829, tras la reapertura, un año antes de todas las Academias españolas. Pese a lo creído hasta el momento no dejó de publicarse en 1830, sólo que los trabajos pertenecientes a este año fueron encuadernados en los del año 1829 en el tomo V, conservándose solo la portada de 1829.

El Periódico de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz es una obra compuesta por seis tomos.

Los tomos I (1820), II (1821), III (1822) y IV (1824) aparecen bajo el nombre de *Periódico de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz*. El tomo V (1829-1830) y el tomo VI (1831) aparecen con el nombre de *Actas y Memorias de la Real Academia Médico-Quirúrgica de Cádiz*.

El *Periódico* sirvió como vehículo de comunicación entre continentes, ya que a través de él se puede obtener una relación de Socios Corresponsales en Hispanoamérica; que lo recibían, siendo distribuido en La Habana, Puerto Rico y Manila con seguridad y puede que en Lima, México y Uruguay; a través de él les llegarían los avances de Europa y de España desde el punto de vista natural y médico; los Socios Corresponsales aportan noticias sobre Materia Médica Hispanoamericana a través de algunos de sus artículos, así como bibliografía de temas americanistas.

1.1.3. Socios corresponsales en las Topografías médicas de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.

Las Topografías Médicas están inspiradas en la obra de Hipócrates *Del aire, las aguas y los lugares*, son unos escritos que aparecen a par-

tir de la segunda mitad del siglo XVIII hasta las primeras décadas del siglo XX, son el resultado del pensamiento de los médicos higienistas preocupados principalmente, por demostrar la influencia del medio ambiente y del medio social en el desarrollo de algún tipo de enfermedades. En su impulso y difusión tuvo una capital importancia el papel de las Academias de Medicina⁽¹⁹⁾.

El estudio de las “Topografías médica”, es un uso habitual en las Reales Academias de Medicina de España, desde que el “Reglamento general para el Régimen literario e interior de las Reales Academias de Medicina y Cirugía del Reino de 1830” lo impuso en el punto 2º del capítulo VII:

«Las tareas literarias, en particular de las Academias consistirán entre otras, en formar con la exactitud posible la historia natural y médica de las diferentes provincias de España.»

Los Socios corresponsales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz tuvieron una destacada responsabilidad en las descripciones de las Topografías Médicas.

Topografía de Higiene de los Hospitales Militares.

Atendiendo al Capítulo V de la Clave Topográfica, el Artículo II está referido al estado de los Hospitales, y teniendo en cuenta las relaciones de los Socios Cirujanos y Médicos de la Armada de esta Real Academia con los respectivos médicos pertenecientes a la Armada destinados a las diferentes plazas nacionales, estos envían sus memorias sobre el estado de sus establecimientos a esta prestigiosa institución.

En el *Periódico de la Sociedad Médico-Quirúrgica* se publica en su primer tomo y bajo el epígrafe de «Higiene Pública» la clave⁽²⁰⁾ remitida a los socios corresponsales de esta corporación, para facilitar y uniformar la descripción topográfica del país de su residencia, que deben formar con respecto al Reglamento de esta Sociedad.

Esta “clave” fue adoptada por la Corporación a instancias del Socio de Número Francisco Javier Laso en su discurso leído el 18 de Mayo de 1816 y que fue censurado en la siguiente sesión por el de igual clase D. Ignacio Ameller.

2. Material y método

2.1. Material

El material utilizado proviene, en su inmensa mayoría del Archivo de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, Archivo de más de siglo y medio de vida, con un material manuscrito inédito, en su mayor parte, nos ha permitido realizar este trabajo.

El material está dividido en fuentes manuscritas y fuentes impresas, especificando el Archivo en que se encuentran.

2.1.1. Fuentes manuscritas.

Fuentes manuscritas del Archivo de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.

Legajos de Actas.

- S. E. del 12 de Septiembre de 1833. Leg. de Actas XXI (1833)-19.
- S. O. del 13 de Septiembre de 1834. Leg. de Actas XXII (1834)-15.
- S. O. del 30 de Septiembre de 1837. Leg. de Actas XXIV (1837)-16.
- S. O. del 24 de marzo de 1832. Leg. de Actas XX (1832)-3.
- S. O. del 16 de febrero de 1833. Leg. de Actas XXI (1834)-4.
- S. O. del 17 de febrero de 1833. Leg. de Actas XXI (1834)-4.
- S. O. del 26 de noviembre de 1836. Leg. de Actas XXIII (1835-1836)-24.
- S. O. del 26 de noviembre de 1837. Leg. de Actas XXIV (1837)-15.
- S. E. del 10 de julio de 1837. Leg. de Actas XXIV (1837)-17.
- S. O. del 10 de noviembre de 1838. Leg. de Actas XXV (1838)-17.
- S. O. del 27 de junio de 1840. Leg. de Actas XXVI (1840)-7.

- S. O. del 24 de mayo de 1832. Leg. de Actas XX (1832)-9.
- S. O. del 28 de febrero de 1835. Leg. de Actas XXIII (1835)-4.
- Leg. de Actas XXIV (1837)-18.
- S. O. del 17 de enero de 1835. Leg. de Actas XXIII (1835-1836)-17.
- S. O. del 19 de Septiembre de 1835. Leg. de Actas XXIII (1835-1836)-17.

Legajos de Correspondencia de Oficios.

- Leg. de Oficios XLI (1822-1824)-27.
- Leg. de Oficios XLII (1824-1828)-240.
- Leg. de Oficios XLII (1824-1828)-243.
- Leg. de Oficios II (1817)-5.
- Leg. de Oficios XL (1818)-286.
- Leg. de Oficios LII (1852)-156.
- Leg. de Oficios I (1816-1817)-8.
- Leg. de Oficios II (1817)-22.
- Leg. de Oficios XLI (1822-1824)-253.
- Leg. de Oficios XLII (1824-1828)-26.
- Leg. de Oficios LXIV (1832-1896)-23.
- Leg. de Oficios II (1817)-17.
- Leg. de Oficios XLIV (1829-1830)-30.
- Leg. de Oficios XLVa (1831)-24.
- Leg. de Oficios XLVI (1832-1833)-28, 29, 30.
- Leg. de Oficios LXII (1833-1834)-63.
- Leg. de Oficios XLVI (1832-1833)-33.
- Leg. de Oficios I (1816-1817)-12.
- Leg. de Oficios XLI (1822-1824)-269.

Legajos de Académicos Corresponsales.

- Leg. LIIB (1857-1914).

Legajos de Académicos de Número.

- Leg. LIIB (1881-1921).

Legajos de Memorias y Discursos.

- Leg. de Memorias V-1.
- Leg. de Memorias XVIII-13.

Leg. de Memorias LXII-8.

- Libro manuscrito:
 - *Reglamento de la Sociedad Médica de Cádiz*, Corregida la portada y sustituida la palabra Médica por Médico-Chirúrgi-

ca. Manuscrito de 16 pp. + portada en papel grueso de color azul (295 x 210 mlm.), Leg. de Memorias LXIII-8.

- Fuentes manuscritas del Archivo Museo D. Álvaro de Bazán. El Viso del Marqués (Ciudad Real).

Legajos de Expedientes personales de los profesores del Colegio de la Armada de Cádiz.

- Leg. 2898/8. 1. 1. Sección Cirujanos.
- Expediente personal de Ignacio Ameller.
- Expediente personal de Bartolomé Mellado y Molle.
- Expediente personal de Joaquín Solano Pasos.
- Expediente personal de Manuel de Navas.
- Fuentes manuscritas del Archivo General de Simancas (Valladolid). Sección Trece. Secretaría de Marina. Apartado doce.

Legajo de Generalidades de Médicos, Cirujanos y Hospitales.

- Leg. 220-(1758-1763).

Legajo de Generalidades de Médicos y Cirujanos.

- Leg. 226-(1728-1783).

2.1.2. Fuentes Impresas.

Fuentes Impresas del Archivo de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.

Libro nº 2

- *Reglamento de la Sociedad Médico-Chirúrgica de Cádiz*, Año de MDCCCXVIII (1818), Cádiz; En la Imprenta de D. Manuel Bosch, XVI pp. (295 x 210 mlm.).

Periódico de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz.

- LASO, Francisco Javier (1820). Clave remitida a los Socios Corresponsales de esta Corporación, para facilitar y uniformar la descripción topográfica médica del país de su residencia que deben formar con arreglo al artículo 4º, Capítulo IX del re-

glamento de esta Sociedad, *Periódico de la Sociedad Médico-Quirúrgica*, 1, p. 1, nota 3.

Legajos de Memorias y Discursos.

- Leg. de Memorias VII-24.
- Leg. de Memorias IX-6.
- Leg. de Memorias XIX-5.
- *Ordenanzas de S.M. que se deben observar en el Colegio de Medicina y Cirugía establecido en la ciudad de Cádiz y por el Cuerpo de sus profesores en la Real Armada para gobierno del mismo Colegio, asistencia al hospital y servicio de los buques de guerra.* Año de 1791, Madrid, Imprenta de Benito Cano.
- *Reglamento para el régimen literario e interior de los Reales Academias de Medicina y Cirugía del Reino, formado por la Real Junta Superior Gubernativa de estas dos partes de la ciencia de mar, y aprobado por su Majestad.* Año de 1830, Madrid, Imprenta Real, 104 pp. + 7 pp. (Instrucciones para Subdelegados).

2.2. Método

2.2.1. Metodología en la elaboración del trabajo.

La metodología seguida para la realización del trabajo ha sido preconizado por Granjel⁽²¹⁾, Salmon⁽²²⁾ y Romano⁽²³⁾, propio de los estudios históricos y que recibe el nombre de Método Heurístico. El referido método comprende tres fases respecto a las fuentes:

- 1º Heurística o búsqueda.
- 2º Análisis o crítica.
- 3º Hermenéutica valoración o interpretación.

2.2.2. Abreviaturas.

- A.G.S.: Archivo General de Simancas (Valladolid).
- A.H.M.: Archivo Histórico de Marina.
- A. A. B. Archivo Álvaro de Bazán. El Viso del Marqués (Ciudad Real).
- A. R. A. M. C. C. Archivo de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.

- E.: Este.
- Extraord.: Extraordinario.
- Intenden. tes: Intendentes.
- Leg.: Legajo.
- Mlm.: Milímetros.
- N.: Norte.
- O.: Oeste.
- p.: página.
- pp.: páginas.
- q.e: que.
- S.: Sur.
- S. E.: Sesión Extraordinaria.
- S. O.: Sesión Ordinaria.
- Sr.: Señor.

2.2.3. Notas, Bibliografía Crítica.

Las notas se enumeran en el texto y aparecen referenciadas al final del trabajo, justo antes de la bibliografía.

La bibliografía constituye el último apartado de este trabajo.

3. La Sanidad murciana en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz a través de sus académicos corresponsales en Murcia

3.1. Topografía, Higiene y medidas correctoras de los establecimientos militares de la plaza de Cartagena en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, por el doctor José Jiménez Perujo, Primer Médico del Cuerpo de Sanidad de la Armada, con destino en el Hospital Militar de Cartagena y miembro de la Comisión Sanitaria castreña.

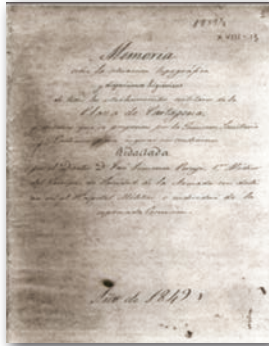
3.1.1. Literatura profesional de José Jiménez Perujo.

José Jiménez Perujo, Primer Médico del cuerpo de la Sanidad de la Armada con destino en el Hospital Militar de Cartagena, es miembro de la Comisión Sanitaria Castreña. Del

doctor Jiménez Perujo, se conserva un trabajo literario en el Archivo de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz. El referido trabajo se trata de una memoria en la que se hace una descripción de la situación topográfica e higiénica de los establecimientos militares de Cartagena que envió su autor desde esta ciudad a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz:

JIMÉNEZ PERUJO, José. *Memoria sobre la situación topográfica y disposiciones higiénicas de todos los establecimientos militares de la Plaza de Cartagena, y medios que se proponen por la comisión Sanitaria Castrense para mejorar sus condiciones.* Redactada por el Doctor D.

1er Médico del cuerpo de Sanidad de la Armada con destino en el Hospital Militar é individuo de la expresada Comision. Año de 1849. Cartagena, 21 de junio de 1849. 50 pp. (p. 2 en blanco) + 2h. (en blanco) (205 x 135 mlm.). Leg. de Memorias XVIII-13.



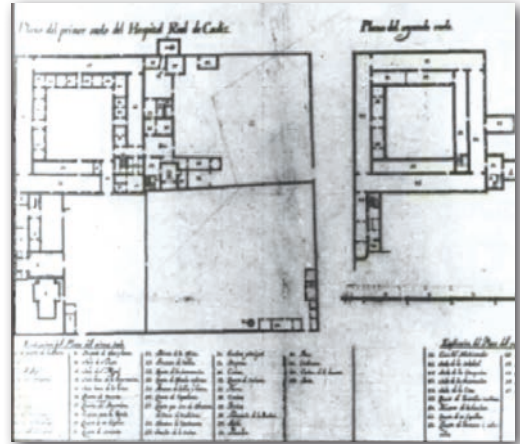
Portada de la memoria:
Correspondiente al Legajo XVIII-13

Firma de José Jiménez Perujo, autor de la memoria.

3.1.2. Vínculos del Real Colegio de Cirugía de la Armada de Cádiz y la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz con el Real Hospital del Departamento de Cartagena.

Es necesario tener en cuenta las “Observaciones” del Real Colegio de Cirugía, de la Armada de Cádiz, por la relación de sus profesores con la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz.

En la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz, sus socios presentan y leen sus “Observa-



Planos del Hospital Real de Cádiz. Por ingenieros militares. (Servicio Geográfico del Ejército).

ciones” y “Memorias” estando a la altura de los académicos pertenecientes a la Sociedad de Medicina de París.

Durante la Ilustración, una de las formas de enseñanza clínica consistía en la “Observaciones”, sistema de enseñanza practicado en Europa en los grandes centros de educación médica y quirúrgica para la formación de cirujanos navales,



Antigua puerta del Hospital Real de Cádiz. Actual Facultad de Medicina de Cadiz.

así en el memorial que entregó Pedro Virgili, a Zenón de Somavilla, Marqués de la Ensenada, el 29 de Mayo de 1748 con el fin de solicitar la fundación del Real Colegio de Cirugía, se propone el registro en “Observaciones” de aquellos casos más significativos del Hospital Real, con fines docentes. El 11 de noviembre de 1748, Fernando VI firma los Estatutos fundacionales del Real Colegio de Cirugía de Cádiz. Pedro Virgili se hizo cargo de la dirección del Real Colegio de Cirugía de la Armada durante la década comprendida entre los años (1748-1758), que fue llamada periodo de iniciación⁽²⁴⁾. Las “Observaciones” fueron realizadas, en su mayor parte, por cirujanos primeros y segundos de los distintos destinos de la Armada

y por todos los maestros del Real Colegio de Cádiz, habiendo sido todas ellas leídas en las Asambleas Literarias que se celebraban en el Real Colegio de Cádiz⁽²⁵⁾.



Pedro Virgili, ante la efígie del Marqués de la Ensenada con los planos del Real Colegio de Cirugía de la Armada de Cádiz. Facultad de Medicina de Cádiz.



Escudo del Real Colegio de Cirugía de Cádiz.

La unión de la teoría y la práctica quirúrgica asociada a los anfiteatros anatómicos y Hospitales de Marina, surgió a raíz de que la Ilustración la política educativa procuraba la formación de técnicos especialistas en las áreas deficitarias del Estado, surge así la fundación del Real Colegio de Cirugía de la Armada de Cádiz⁽²⁵⁾ así como el de Madrid y Barcelona.



Hospital del Rey, de la Marina Cádiz.

Se promovió constantemente que hubiera una armonización entre la teoría de las aulas del colegio con la práctica del Hospital del Rey, tanto en lo correspondiente al profesorado como al alumnado.

Así surgió el vínculo entre el Hospital y Colegio, en la formación de cirujanos de marina. Los profesores tenían a su cargo una sala de cirugía y los alumnos, a partir de cuarto curso, ocupaban el cargo de practicantes en las diferentes salas, tanto de medicina como de cirugía. El disector anatómico tenía una misión fundamental, pues la Anatomía era una disciplina imprescindible para los cirujanos. Estaba responsabilizado de la realización de veinte disecciones anuales como mínimo durante el invierno.

El demostrador tomaba los cadáveres que le proveía el hospital, y mediante la aprobación y cumplimentación de una "papeleta de canje", que facilitaba el Vicario de la Armada. Esta forma de canje también fue usada por el Cirujano Mayor y sus ayudantes cuando tenían que hacer alguna operación práctica sobre el cadáver con el objetivo de hacer demostraciones a los alumnos.

El Vicario de la Armada Pedro Pérez presentó su negativa de proporcionar el elevado

número de cadáveres que le solicitaron los profesores del Real Colegio en 1739.

El sacerdote, ante esta situación solo facilita a los disectores un solo cadáver para la realización de varias diferentes prácticas quirúrgicas, apelando en su discurso a las *Constituciones* del papa Bonifacio VIII (1235-1303) sobre este asunto, en las mismas se consideraba condición indispensable la licencia por parte del obispo, y el permiso de los familiares de consanguinidad para que los cadáveres puedan ser entregados “en caso raros y necesarios para el conocimiento de alguna enfermedad”. En caso contrario, se establecía la excomunión de los infractores. El Vicario de la Marina en virtud de la potestad que tenía, pretendía poner orden en todas las entregas de cadáveres que se hacían; según el sacerdote producía un miedo terrorífico en los militares que ante el posible ingreso hospitalario e incluso ante el mismo, se habían quejado continuamente. Ante los lamentos de la mujer, hijos, hermanos y parientes del difunto a quien consideraban destrozado; decide restringir el número de cadáveres a entregar, así como prohibir las demostraciones públicas.

Las disecciones abiertas al público fueron una práctica de las instituciones ilustradas, principalmente de las Reales Academias de Medicina, Colegios de Cirugía y Hospital General de Madrid.

El “Cirujano Mayor” Francisco Nueve Iglesias en nombre de los intereses del Colegio, se pronunció defendiendo la práctica sin impedimento ninguno; alegando la necesidad de conocer la estructura del cuerpo humano para los futuros cirujanos y que esta disciplina solo se pueda adquirir a través de las disecciones.

El Intendente de Marina y el propio Ministro apoyaron la tesis del Real Colegio de Cirugía, aunque prohibieron las disecciones públicas.

El vínculo de la docencia en el Colegio y la práctica hospitalaria del Real Colegio de Cádiz fue modelo para la Fundación del Colegio de Cirugía de Barcelona en 1764, proyectado,

para proveer de cirujanos al ejército y al propio Principado de Cataluña.

Se pretendió que lo sucedido con el Colegio de Barcelona se extendiera al resto de hospitales que dependían de la Secretaría de Marina: el Real Hospital del Departamento de Cartagena y el Hospital de Ferrol.



Anfiteatro anatómico del Real Colegio de Cirugía de Barcelona.

Respecto a Cartagena, Virgili en 1765 se lamentaba de que los practicantes de las salas del hospital, no eran Cirujanos de la Armada; la práctica habitual en los hospitales de España, estos puestos lo ocupaban médicos universitarios recién licenciados, lo que según su punto de vista era perjudicial para la Marina, porque estos médicos dejaban el hospital cuando tenían la primera oportunidad. Por tal motivo hubo una regulación de que la exclusividad de estas plazas sea para los Cirujanos de la Real Armada, porque así podían practicar la profesión para la que se le había mantenido a cargo del Rey.

La docencia en los anfiteatros anatómicos y la asistencia hospitalaria tienen una labor basada en actualizar los conocimientos y en intercambiar experiencias que eran a su vez caldo de cultivo de “Observaciones y Tertulias”.

Los cirujanos que desembarcaban en Ferrol y en Cartagena no podían hacer prácticas de Anatomía porque no había anfiteatros preparados, ante esta situación Pedro Virgili en 1767 un plan, para construir dos anfiteatros de Anatomía en los camposantos de los Hospitales referidos, y que fue aprobado. El Hospital de Cartagena llamado el Hospital de

Marina de Antiguones, siguió el modelo de anfiteatro de Cádiz; tuvo el visto bueno de Jorge Juan, encargándose de la construcción del referido anfiteatro al ingeniero Mateo Vodopiche, al que se le aprobó el proyecto en 1768, una vez que presentó el presupuesto.



Jorge Juan. Novelda (Alicante) 1713 - Madrid 1773. Fundó el Colegio de Guardiamarinas en la Muralla del Mar, actual edificio de los servicios generales de la Armada Española.



Hospital de Marina de Cartagena.



Entorno del Antiguo Hospital de Cartagena.

El Ferrol, atendiendo a la información del Intendente de este Departamento, había una sala de Anatomía en el Hospital General de nuestra Señora de los Dolores que hubiera podido usarse por los Cirujanos de la Marina, pero no se pudo ejercitar esta ciencia en el anfiteatro ferrolano con la oposición del párroco de la villa a este tipo de prácticas, solo se diseccionaron algunos cadáveres, ocultándose al cura. Este anfiteatro se utilizó hasta 1792, en este año se decidió construir uno nuevo con una sala de conferencias.

El Cirujano Mayor de los departamentos tenía la función de realizar estas operaciones y disecciones anatómicas; como base a las Ordenanzas del Hospital del Rey de Cádiz, en las que se exponía:

«los cirujanos de primera y segunda clase desembarcados asistirán a los hospitalales siempre que el Director o sus Ayudantes los llamen para consultas u operaciones particulares de cirugía que haya que hacer; y que en el Ferrol y Cartagena se junten uno o dos días en la semana para conferenciar en la teórica y práctica de su Facultad»



Puerta principal del antiguo Hospital de Marina de Ferrol, hoy Universidad.

3.1.3. Establecimientos militares de la plaza de Cartagena.

Sección Primera. Cuarteles

• Cuartel de Antiguones

- Topografía. Cuadras. Número de hombres.

El Dr. Jiménez Perujo expone en los siguientes párrafos la Topografía de este establecimiento, número de cuadras de

que consta y dimensiones, número de hombres que lo ocupan y el que pueda contener:

“El cuartel llamado de Antiguones, que es el que actualmente ocupa el Regimiento Infantería del Infante, se halla situado al E. de la población, en una eminencia completamente aislada que forma la parte mas desigual y elevada de la plaza de armas; su figura es un paralelogramo, que contiene un cuerpo principal ó frente, con dos martillos laterales unidos por una cerca bastantemente sólida, observándose en su interior un espacioso patio de 300 pies de largo y 145 de ancho.

El cuerpo principal del edificio tiene una extensión de 450 pies de largo y 220 de ancho. Se compone de dos plantas divididas en 30 cuadros, distribuidos en dos pisos, que aunque diferentes en longitud, son bastante capaces; tienen de altura los del cuerpo principal como 23 pies y 26 de ancho y las de abajo 18 pies y 26 de ancho en general, hallándose todos en el mejor estado de reparación y blanqueo.

El número de hombres de que es capaz este establecimiento para alojar comodamente y en las proporciones marcadas, será como para 3000, y no existiendo en la actualidad mas que 1400 plazas, lo ocupan con todo el mayor ensanche y desahogo.”

– **Medios de ventilación, sus defectos y modo de corregirlos.**

Jiménez hace en los siguientes párrafos sobre los medios de ventilación del cuartel de Antiguones, sus deficiencias y refiere su forma de corrección:

“Los medios de ventilación que tienen las localidades, es por las grandes ventanas que simétricamente están colocadas á uno y otro lado de todas las cuerdas en una proporción bien entendida; se les advierte la absoluta falta de vidrieras ó encerados: es pues un gran defecto que debe corregirse tanto mas cuanto que son continuos y muy recios los vendavales en este puerto”.

– **Naturaleza y seguridad del pavimento.**

El doctor Jiménez Perujo estudia los materiales de que se compone el pavimento, el estado de conservación, limpieza y reparación, así como el número de camas de las compañías y el número de hombres de cada una de estas:

“Su pavimento es de piedra en el piso bajo, y ladrillo en el cuerpo principal; uno y otro bastante sólidos; se hallan en buen estado y se conservan siempre perfectamente limpios, reparándose con toda la oportunidad conveniente.

Las compañías tienen tantas camas, cuántos son los individuos de que constan, siendo su número por término medio de cien hombres cada una, y tanto su utensilio como todas las prendas de que aquellas se componen, se encuentran en buen estado de servicio relevándose para su debido y constante uso, conforme está señalado”.

– **Número de toallas.**

Jiménez expone lo concerniente a las toallas de cada uno de los soldados, refiriéndose al número, estado de limpieza y conservación:

“Cada soldado tiene una de su pertenencia, de cuya limpieza y conservación se cuida con particular esmero en las revistas de policía: no obstante, conveniente sería que además pudieran tener otra, y así atenderían á su mayor aseo”.

– **Materiales de las ollas de rancho. Alimentación del soldado. Horarios de comidas. Reformas convenientes.**

Jiménez Perujo hace una exposición basada en la materia con que se habían hecho las ollas destinadas al rancho, y de los alimentos de que se compone la ración del soldado, así como el horario y número de las diferentes comidas:

“Las ollas para el rancho son de hierro calado y se encuentran en buen estado de uso, conservando las compañías su número correspondiente. El alimento que

usa el soldado, se compone de garbanzos, alubias, arroz ó fideos con la suficiente cantidad de tocino y demas condimentos necesarios: en realidad no puede hacerse mejora alguna en el rancho, pues es abundante, bien preparado y tan nutritivo, cual le ofrecen las sustancias que produce este país, y sobre todo si por su precio están al alcance del soldado, pues hay algunas como las patatas y verduras, que en razon á su alto precio los comen muy pocas veces. El pan es de buena calidad y se reconoce diariamente antes de su distribución.

El primer rancho se dá á los nueve de la mañana, y el segundo a las seis de la tarde, y en la estacion que los dias son mas largos ó el servicio es mas penoso, se les dá sopa económica para desayuno, y si el calor es muy excesivo, se les prepara en hora proporcionada un gazpacho fresco, compuesto de pan blanco o galletas, aceite, vinagre y sal, en la suficiente cantidad que relativamente tienen de plazas las compañías”.

– **Naturaleza del agua de la tropa. Agua de cocinar. Agua de bebida. Calidad de las vasijas contenedoras.**

Jiménez refiere que tanto el agua de pozo como de fuentes no está tratada y presentan un alto contenido de sales por lo que su carácter es algo insalubre:

“El agua de pozo y fuentes, sirviendo la una para guisar el rancho y la otra para bebida comun, ambos son poco aireados, nada trabajados y cargados de sales que las hacen algo insalubres; la de fuente en el verano escasea notablemente y se deposita en grandes y limpias tinajas de barro”.

– **Situación y dimensiones de las cocinas. Disposición de las chimeneas.**

Jiménez Perujo analiza la situación en el cuartel de las cocinas y su cabida, así como la altura de las chimeneas:

“Las cocinas estan situadas fuera del edi-

ficio principal, frente á su fachada y apoyándose en la cerca; son grandes y bien ventiladas, y sus chimeneas bien capaces y a la altura proporcionada para recoger el humo; se cuida estén limpias del hollín y se blanquean con alguna frecuencia”.

– **Estado de las cantinas y de los productos que expenden.**

Jiménez Perujo hace una exposición sobre la situación en la que está establecida la cantina y su estado además de los productos que ofrece y los que les son prohibidos su venta:

“La cantina que se encuentra establecida se halla dentro del cuartel, y es una pieza cuadrada situada al E. con una ventana rasgada, observándose su mal estado por la absoluta falta de aseo; sus paredes están bastante sucias, siendo de inmediata necesidad se blanqueen y se haga por conservar siempre en la mayor limpieza, así como deberá cuidarse del estado y aseo de las vasijas y de todos los enseres de la cocina: se espenden en ella los articulos siguientes: pescado fresco y salado, longaniza, longaniza y lomo fresco en su tiempo, y fuera de él seco, vino y aguardiente que son los articulos de mayor consumo. No deberá de manera alguna permitirse de venta de pescado azules, como la cabailla, el bonito, la sardina arenque y otros de esta clase, sea cual fuere la preparación que tengan, particularmente en la estacion del calor: tambien será conveniente sean reconocidos los liquidos que se espenden”.

– **Disposición de los calabozos y cuerpos de guardias. Anomalías y medidas correctoras.**

Jiménez Perujo expone la situación en la que se disponen los calabozos y los cuerpos de guardias, además de los problemas higiénicos y medioambientales que presentan refiriendo la forma de corregirlos:

“Los calabozos son dos piezas cuadradas situadas en el piso bajo del edificio, tienen una ventana grande mirando al E. son

bastante capaces para contener el reducido número de penados que regularmente suele haber en ellos. Como se les ha observado el estremado defecto de no tener limpios sus paredes deberan inmediatamente ser blanqueadas y reparado el pavimento, haciéndose siempre porque se conserve en el mayor aseo posible, ademas sería conveniente se cuidara que todos los dias por la mañana y tarde se ventilase, abriendo todas sus puertas y en proporcion al numero de presos; se podrá al mismo tiempo de su limpieza dejarlos desocupados por dos horas, llevando á aquellos á insistir bien ventilados, o bien ocupandolos en trabajos mecánicos, con objeto de evitar en lo posible su mayor reunion en el local. Todos los cuerpos de guardia, se hallan relativamente bien situados, notándose su buen estado de reparacion, blanqueo y limpieza, así como los camastros, se encuentran aseados sin defectos en su nivelacion y a la altura proporcionada; el medio que tienen de ventilacion adolece de los mismos defectos que los espresados en el cuartel, por lo que deberá remediarse de igual manera esta necesidad.

Los comunes están situados en el cingulo interno del cuartel; por solo esta circunstancia, carecen de la disposicion higiénica conveniente, y no obstante de cuidarse incesantemente de su buen estado y aseo posible y á pesar de haberse construido uno nuevo resulta, que á las mayores distancias, se percibe, en el edificio constante mal olor; para su remedio, será mas a propósito situados fuera de él, en paraje mas ventilado, destruyendo los que en la actualidad existen, por ser elementos de infeccion y contrarios á reglas higiénicas”.

– **Estado general de Policía de los departamentos.**

Jiménez, una vez hecha la inspección llega a la conclusión que los departamentos tienen un estado óptimo de policía:

“Se han examinado con la mayor aten-

ción y detenimiento todas las localidades, oficinas, almacenes, y en general se hallan en el mejor estado de policía”.

– **Condiciones de salubridad en las inmediaciones del cuartel.**

Jiménez refiere que no hay objetos insalubres ni dentro ni en los alrededores del cuartel:

“Ni dentro de este establecimiento, ni en sus inmediaciones existen sustancias cuyas emanaciones pueda considerarse como nocivas, ni objeto alguno ó focos insalubres, en razon tambien á la aislada situacion del edificio y ventajosas proporciones de sus localidades”.

– **Policía y aseo del regimiento.**

El doctor Jiménez refiere que las normas de aseo y del uniforme de los individuos del regimiento es perfecto, así la atención constante de la policía lo atestigua:

“Como se ha notado, una de las atenciones preferentes, que constantemente tiene este Regimiento, es seguramente la policía y aseo de todos los individuos que le pertenecen; pues ademas de la revista de la mañana, se destina en las compañías una hora de la tarde para reconocer algunas prendas de vestuario ó equipo, para su reparacion; así que, es cumplida y perfecta su uniformidad”.

– **Prendas de vestuario y abrigo.**

Jiménez define las prendas de vestuario y abrigo de cada persona y resalta el buen estado de las mismas:

“Cada individuo tiene para su uso, dos camisas de lienzo, dos pares de pantalones de paño, dos de lienzo, botines de paño y lienzo, dos casaquillas de paño, capotes, corbatin y gorra de cuartel, mostrándose todas estas prendas en buen estado”.

– **Proporcionalidad entre el servicio que presta la tropa y el descanso que disfruta.**

Jiménez atestigua que existe una des-

proporción entre el tiempo de servicio de la guarnición y el tiempo libre que el soldado disfruta para dedicar a sus quehaceres normales, en detrimento de sus condiciones físicas:

“Las atenciones de esta guarnición para cubrir todo el servicio necesario de la plaza, fatigan demasiado al soldado, pues se encuentran casi en un continuado servicio; salen y entran de guardia, además cubren los destacamentos y partidas que ocurren y asisten á los ejercicios militares, por lo cual se advierte la falta de proporción entre el servicio y la fuerza. Por estas circunstancias puede considerarse que el soldado no disfruta de la comodidad necesaria, estando privado de su racional libertad para dedicarse alguna hora del día á sus sencillos é inocentes solaces, que bien entendidos y sin abusos de ninguna clase, tan ventajosamente le serviría para la conservación de su mejor estado de robustez y constante agilidad”.

– **Estado de los botiquines y camillas.**

Jiménez expone las condiciones del botiquín de cada batallón incidiendo que cumplen los requisitos para la medicina y la cirugía a lo que añade que las camillas cumplen las condiciones de construcción, protección y conservación:

“Cada Batallón tiene un botiquín, encontrándolos en buen estado y provistos de todos los medicamentos y sustancias indispensables tanto para casos médicos como quirúrgicos que siempre pueden ocurrir, con el suficiente número de vendas y demás materias correspondientes á la parte mecánica. Las camillas están perfectamente construidas y cubiertas, conservándose en buen estado de uso”.

• **Cuartel del Rey**

Jiménez expone la situación topográfica de este establecimiento, sus condiciones locales y el estado irregular higiénico en que se haya, pero ante el destino en esta

plaza de la artillería, se acomoda parte del cuartel resolviéndose la situación, llegándose a unas adecuadas de higiene y de uniformidad y nutrición del soldado:

“El cuartel llamado del Rey, se halla situado al O. de la población, é inmediato á la alameda del Arsenal: su figura es cuadrilátera y contiene un cuerpo principal y otro bajo; á su entrada hay un espacioso patio, desde donde se observan las muchas ventanas rasgadas que tienen las cuadras y el aspecto ruinoso del edificio, la mayor parte de sus localidades están derruidas y en el mayor estado de abandono, careciendo absolutamente de solidez y comodidades; además se han notado sus muchos defectos higiénicos, por lo que debe considerarse en general, inhabitable. Sin embargo, la necesidad ha encontrado en este recinto un medio en propio acomodamiento para poder salvar una parte de él; así que, la fuerza de Artillería que tiene destino en esta plaza, ocupa una cuadra muy espaciosa en el cuerpo principal, que se encuentra en buen estado, tanto por su solidez como por lo bien reparadas y blanqueadas que están sus paredes; notándose la buena nivelación de su pavimento, el esquisito cuidado y esmero de su policía, el aseo y conservación de todo su utensilio y menaje, así como sus camas, que para su mayor limpieza se relevan frecuentemente todas las prendas de que cada uno consta, es excelente el orden en que está colocado su armamento y equipo, conociéndose las perfectas proporciones higiénicas de esta localidad y por último, si se observa el buen estado y robustez del soldado, su uniformidad completa, el alimento abundante y nutritivo que come, correspondiente á todo su sistema interior establecido, explican bien claramente el digno interés de los que mandan esta fuerza”.

Sección Segunda. Hospital Militar

• **Situación Topográfica**

Jiménez Perujo, hace un estudio de la topografía de este establecimiento, refiriendo

donde se sitúan las habitaciones del Excmo. Señor General Gobernador de la plaza y el Señor Ministro Inspector de este Hospital:

“El Hospital Militar se halla situado al E. de la población entre el llano mas estenso y bajo que corresponde á la muralla del mar y la plaza de armas, su latitud es de 37° 36' y 30" al N. del Equinocial, y su longitud 5° 19' y 30" al E. del meridiano de Cadiz.

Este gran edificio que se encuentra enteramente aislado, es de una figura cuadrilonga; su fachada principal que corresponde al Sur, tiene de longitud 495 pies, conociéndose todo lo derruidas que estan sus paredes por la caída de su gruesa capa caliza en fuerza de las profundas impresiones que cada vez mas, van dejando los impetuosos vendavales que tanto reinan en este puerto; se observan tres ordenes de grandes ventanas y un balcon al centro colocados con perfecta simetría y pertenecen á las diferentes localidades, encontrándose ademas en ella su entrada principal: la parte del Norte que corresponde á la plaza de armas, tiene de longitud 640 pies, advirtiéndose en ancho foso con una hermosa muralla que regulariza en cierto modo el terreno desigual y bajo sobre que está fundado el establecimiento por este sitio; en esta parte se hallan las habitaciones que ocupan el Excmo. Sr. General Gobernador de la plaza y el Sr. Ministro Inspector de este hospital con sus respectivas dependencias, tiene varios balcones y grandes ventanas rasgadas con una puerta de comunicación en su centro: toda esta parte local es grande y espaciosa conteniendo muchos repartimientos muy cómodos y perfectamente conservados notándose siempre el mayor aseo.

La mayor parte del Este, que corresponde á la muralla, tiene de longitud 646 pies, notándose alguna prolongacion por la situacion de los comunes; y la del Oeste, tiene 540 pies y se halla hasta su cuerpo principal cubierto por la muralla del ancho foso que se prolonga de la parte del Norte; en ambos lados aparecen muchas ventanas que corresponden á las diferentes enfermerias.

Este edificio que en general es de bastante solidez, consta de un piso bajo, un cuerpo principal y otro alto, con una planta céntrica que la divide en dos, apareciendo hermosos corredores circulares que vivamente se resienten de la incuria del tiempo, y de espaciosos patios enlosados que cada uno tiene dos grandes algives con un destilador al centro, que por el gran cuidado que se tiene, se conservan con bastante agua y de la mayor calidad: la distribucion general de las localidades se halla dividida en doce espaciosas salas que cada una se subdivide luego en dos, todas ellas con ventilacion bastante por sus muchas y grandes ventanas y ventiladores que simétricamente se encuentran situados en una proporcion bien entendida. Se encuentra ademas en la parte centrica la capilla y varias dependencias, que una de ellas sirve de sala de juntas”.

- **Sala de San Fulgencio y San Luis.**
Sección de Medicina

Jiménez anota las medidas, y los materiales de que están hechos las columnas, el número de ventanas, puertas y ventiladores:

“La sala denominada San Fulgencio y San Luis, que es la que ocupan los enfermos que pertenecen á la seccion de Medicina, y en el cuerpo principal del establecimiento; su longitud es de 462 pies y 23 de ancho, y se vé dividida por gruesas y hermosas columnas que sostienen grandes arcos, formando en su mitad mas baja como á la altura de vara y media anchos citarones cubiertos de losa de Génova blanco y azules colocados á manera de mosaico con sus números para las camas: tiene esta sala de alto mas de siete varas y forma su techo gruesas vigas con bovedillas; su pavimento es de loca pequeña perfectamente igual y colocada en caprichosa armonia; tiene un balcon grande al centro y 19 ventanas de mas de dos varas de alto y una media de ancho que corresponden á la muralla; todas ellas con un solo postigo de cristales cada una, y 16 á los comedores que carecen de vidrieras; se observan además 22

ventiladores que suben al tejado y tres puertas de comunicacion que corresponden á los corredores.

Esta sala se halla perfectamente blanqueada y limpias cuidadosamente sus losas, asi como todo su utensilio en general, y segun su numeracion natural las camas que puedan ocuparse de la distribucion entre si de mas de 5 pies son 119 en la de entrada S. Fulgencio y 136 en la del interior S. Luis”.

- **Sala de San Mauricio y San Cayetano. Sección de Cirugía.**

Jiménez incide en las medidas, estado de las paredes, materiales con que están hechos las vigas y el pavimento, el número de ventanas y la situación, anotando que carece de ventiladores:

“La sala de S. Mauricio y S. Cayetano, que la ocupan los enfermos de cirugía, se encuentra situada en el cuerpo alto del edificio en su parte del Sur, correspondiendo tambien á la muralla; tiene de longitud 462 pies y 23 de ancho, su altura es de mas de 7 varas y forma su techo grueso vigas con bovedillas; tambien se halla dividida por columnas de mampostería que sostienen muchos arcos perfectamente reparados y blanqueados asi como sus paredes. Su pavimento que es de losa genovesa se encuentra en la necesidad de alguna reparacion; tiene 21 ventanas rasgadas con iguales dimensiones que la anterior; que corresponden á la muralla del mar; con un solo postigo de cristales cada una, si bien se notan la falta parcial de algunos de estos, y 14 á los corredores que carecen completamente de ellos.

Esta sala carece de ventiladores y se le observan tres puertas de comunicacion á los corredores de número de camas que caben con la distancia entre si de 5 pies, son, en la de entrada S. Mauricio 117 y 136 en la del interior S. Cayetano”.

- **Sala Concepción y Encarnación. Sección de Presos.**

Jiménez Perujo, apunta la habilitación de

estas salas refiriendo la situación, medidas, número de ventiladores y de ventanas, además de la situación del vigilante, indica las correcciones a efectuar en las ventanas y el número de camas que pueden ocuparse a una determinada distancia:

“La sala Concepción y Encarnación, que es la habilitada con todas las condiciones necesarias, la ocupan los enfermos presos, se halla situada en la parte baja del edificio, en el patio de su derecha y al Sur, correspondiente á la muralla del mar: está dividida por gruesas columnas que sostienen grandes aseos y tiene como á la altura de vara y media anchas citarones de mampostería que se hallan perfectamente blanqueados asi como sus paredes que se observan bien reparadas: la altura de esta sala es igual á las anteriores y su techo de la misma forma con toda la solidez necesaria: el pavimento es de ladrillo comun y se halla en mediano estado. Su longitud es de 94 pies y 23 de ancho: se le observan 6 ventiladores, 8 ventanas á la muralla del mar sin ninguna vidriera; tiene ademas un rastro de madera a la entrada, con una antesala grande donde se sitúa un vigilante.

Esta sala necesita se le coloquen vidrieras á sus ventanas; el número de camas que pueden ocuparse con la distancia de mas de 5 pies, son en la de entrada llamada Concepcion 34, y 50 en la del interior Encarnacion”.

- **Sala de San Isidoro y San Agustín. Sección de Sarna.**

Jiménez expone la situación de esta sala, así como la altura de las columnas divisorias y materiales de los citarones, tipo de pavimento, número de ventiladores y ventanas, refiere que no tiene toda la ventilación necesaria, para este tipo de enfermos, así como que las paredes deben estar blanqueadas y el suelo limpio:

“La sala de San Isidoro y San Agustín, que la ocupan los enfermos de sarna, se halla situada al Oeste del edificio en el cuerpo principal, se encuentra dividida por gruesas columnas que sostienen grandes arcos y tiene como a la

altura de vara y media muchas citarones encubiertos de losa de Génova blancas y azules en forma de mosaico con números para sus camas mas; tiene de longitud esta sala 201 pies y 23 de ancho; su alto como las demas salas de 7 varas y su techo lo sostienen gruesas vigas con bovedillas; su pavimento que es de bastante solidez, tiene losas pequeñas enteramente iguales que necesitan alguna reparacion; se le observan 8 ventiladores que salen á los tejados, 11 ventanas al foso y 6 á los corredores sin vidrieras, que deben colocárseles para prestarles el debido abrigo; ademáas tiene dos puertas de comunicaci3n en el corredor; domina á toda esta parte del edificio un monte bastante elevado y no muy distante, que impide pueda tener esta sala toda la ventilaci3n necesaria, por lo que se ha considerado siempre, no obstante su mucha extension, no colocan mas que muy pocos enfermos como regularmente hay de esta clase de afecci3n. Se mide esté siempre perfectamente blanqueada y limpias sus losas, asi como todo su utensilio en general; el número de camas que caben con igual distancia que en las anteriores, son en la de entrada San Isidro 56 y 70 en la interior S. Agustin”.

- **Sala de Oficiales.**

Jiménez incide en la situaci3n de la sala, divisi3n, tipo de figura que representa, longitud y refiere que tiene un ventilador en el centro; anota las perfectas condiciones de reparaci3n y blanqueo, así como las losas de las paredes y el material de las vigas, y pavimento; por último refiere el número de camas por distancia, y expone que puede haber un mayor número de ellas:

“La Sala de Señores Oficiales se encuentra situada en el piso superior del edificio y en su planta céntrica los dos corredores que corresponden á los patios; está dividida por dos gruesas columnas que sostienen anchos arcos; es de una figura cuadrada y tiene de longitud 75 pies y 45 de ancho, con un gran ventilador en el centro; su altura es mas de 7 varas y se halla perfectamente reparada y

blanqueada; se le observan cuatro puertas de comunicaci3n, sus grandes ventanas sin vidrieras que deben colocárseles; y como á la altura de 5 pies, se nota en sus paredes en forma de mosaico pequeñas losas blancas y azules con el número de las camas: el techo es de hermosas y gruesas vigas con bovedillas, y su pavimento que es bastante sólido, tiene sobre 15 pies de losas grandes y en todo el centro pequeñas; su numeraci3n natural es para 16 camas con la distancia entre si de 14 pies, por lo que puede colocarse mayor número”.

- **Sala de San Juan y San Pedro. Enfermedades transmisibles.**

Jiménez expone el tipo de afecciones a que corresponde esta sala, así como la situaci3n del hospital, las medidas de la misma y divisiones, también el tipo de materiales, anota que el pavimento hay que repararlo dado su mal estado, y la necesidad de colocar vidrieras en las ventanas y también el número de camas:

“La sala San Juan y San Pedro, que está reservada para padecimientos contagiosos, se halla situada á la parte del Sur del edificio, en el piso bajo y en su patio de la izquierda, correspondiendo á la muralla del mar: tiene de longitud 132 pies y 23 de ancho; está dividida por gruesas columnas con sus respectivos aseos y en su mitad mas baja muchos citarones cubiertos de losa genovesa: tiene la misma altura que las anteriores: su pavimento que es de losas blancas y azules, se halla en mal estado, por lo que necesitan reparacion: hay 7 ventiladores que suben al tejado, 8 ventanas al mar y 4 al corredor, que tambien se encuentran en la necesidad de que se le coloquen vidrieras: el numero de camas que caben con la misma distancia que las anteriores, son, en la de entrada San Juan 54 y 46 en la del interior San Pedro”.

- **Sala de San Leandro y Santa Florentina. No ocupada por enfermos. Tiene antecedentes históricos de gangrena.**

Jiménez refiere la situaci3n en el hospital,

las medidas y divisiones, así como el tipo de material de los citarones y pavimento, y techo, anota el número de ventanas refiriendo que no puede ser ocupado por haberse desencadenado en el pasado una gangrena:

“La sala de San Leandro y Sta. Florentina, está situada en la parte del Este y en el cuerpo principal del edificio: tiene de longitud mas de 222 pies y 23 de ancho: está dividida por gruesas y hermosas columnas con sus correspondientes arcos, conteniendo en su mitad mas baja anchos citarones cubiertos de losa genovesa; tiene igual altura que las demas localidades: su pavimento se encuentra en regular estado, y es de losas blancas y azules, y su techo de gruesas vigas y bovedillas con 8 ventiladores, 7 ventanas al corredor y 11 á la muralla sin vidrieras y dos puertas de comunicación. Esta sala tiene en su extremo que corresponde al Norte una puerta que inmediatamente dá entrada al lugar donde se hallan situados los comunes: siendo este el gran inconveniente de no poder de manera alguna ocuparla con enfermos, porque siguen sus antecedentes históricos, hubo un tiempo que hallándose establecida la Sección de Cirugía s desenvolvió una gangrena, que obligó inmediatamente á alejarlos, colocándolos en la que en la actualidad tiene esta denominación cuidandose ademas no servirse del escusado, pues no solo inficionaba esta sala, sino todas las demas que están contiguas, habiendose provisto, en consecuencia de su falta, de zambullos de grandes dimensiones á todas las enfermedades”.

- **Sala de Santa Rita y Santa Rosa. No ocupada por enfermos. Estado de ruina y no cumple las condiciones higiénicas.** Jiménez expone su situación y anomalías que justifican el no poder ser ocupadas por enfermos:

“La sala de Santa Rita y Santa Rosa, colocada al Poniente y en el piso bajo del edificio es de bastante capacidad, pero en muy mal estado por estar toda desenlosada, ser muy

húmeda y algo oscura, cubriendola el foso por toda su extensión”.

- **Sala de San José y San Joaquín. No ocupada por enfermos. Estado de ruina. Incumplimiento de la normativa de Higiene.**

Jiménez Perujo refiere que se encuentra en el piso bajo, igual que la sala de Santa Rita y Santa Rosa y su disposición es contigua a la habitación destinada a orinar y a las evacuaciones de vientre:

“La sala de San José y San Joaquin, colocada en el mismo piso al Levante, se halla en el propio estado que la anterior, y si bien no es húmeda y oscura, se encuentra contigua al lugar escusado; ademas se observan todas sus ventanas sin vidrieras”.

- **Sala de Santa Bárbara y San Ignacio. No ocupada por enfermos. Estado de ruina. Incumple las normas mínimas de Higiene.**

Jiménez anota la situación de esta sala, así como sus anómalas condiciones de los factores medioambientales como la baja temperatura, humedad y el enlosado del suelo roto:

“La de Santa Bárbara y San Ignacio, situadas al Norte, son enteramente frias, húmedas y carecen de luz, por el foso que la cubre en toda su longitud: su enlosado roto en su totalidad y contigua por el lado al lugar común”.

- **Sala de San Pedro de Alcántara. No ocupada por enfermos. Estado de ruina. Incumple las normas mínimas de Higiene.**

Jiménez Perujo la disposición de esta sala y refiere sus dimensiones, que califica de pequeña, sino se considera el piso alto del hospital, los ladrillos del suelo son pequeños y además tiene mala ventilación, además de que las ventanas no tiene vidrieras:

“La de San Pedro Alcántara al Poniente, y sin el piso alto del Hospital es pequeña, su

enladrillado es de losa chica y los citarones de blanco, es muy clara, pero mal ventilada y carecen de vidrieras sus ventanas”.

- **Sala de Santa Brígida y Santa Catalina. No ocupada por enfermos. Estado de ruína. No reúne la normativa de higiene y medioambiental.**

Jiménez anota la posición de esta sala, así como la luz y ventilación, aunque el enlosado está estropeado y sus ventanas no tienen vidrieras:

“La de Santa Brígida y Santa Catalina, situada en el piso alto del mismo edificio y al Levante es de bastante capacidad; es muy clara y ventilada; su enlosado está enteramente inútil, y su proximidad al escusado, ha sido la causa de no ocuparse, y sin vidrieras sus ventanas como todas las anteriores”.

- **Clase del pavimento.**

Jiménez incide en el tipo de pavimento de las salas, corredores, oficinas y demás dependencias y en los patios y entradas al establecimiento, exponiendo:

“En las salas es el pavimento de losa genovesa, en los corredores, oficinas y demás dependencias de ladrillo común cuadrado, y losas grandes de piedra en los patios y entradas el Establecimiento”.

- **La cocina. Situación. Estado de higiene. Materiales de los enseres. Chimenea.**

Jiménez dispone la disposición de la cocina y sus condiciones higiénicas, materiales de las ollas, y baterías de cocina, aseverando un óptimo estado de limpieza y blanqueo:

“La cocina está situada en el piso bajo entre los dos patios, correspondiendo á la parte posterior de la planta céntrica del edificio tiene cuatro ventanas graves que le prestan luz y ventilación bastante; y está dividida en su medio por dos fogones bien extensos contruidos á la francesa y española, de bastante solidez y bien reparados y sus hornillos en graduadas proporciones; en general todas sus paredes se encuentran reparadas y blan-

queadas; su pavimento es de grandes losas de piedra que se halla en buen estado; las chimeneas que salen á la parte superior del edificio son grandes y se conservan siempre limpias del hollín; tiene además en su interior las dependencias de carnicería y despensa, que son dos localidades bien espaciaosas, con ventanas á los corredores, perfectamente blanqueadas y provistas de todos sus artículos. Las ollas y batería de cocina son de cobre bien estañadas y suficientes para preparar alimentos á 1200 enfermos: se cuida el buen estado de las vasijas, ollas, peroles y demás enseres, conservándose esta dependencia siempre en el mejor estado de limpieza, blanqueándose cada quince días”.

- **Alimentos.**

Jiménez incide en que los alimentos son de reconocida calidad, debidamente condimentados y administrado a los enfermos en las cantidades prescritas en recipientes apropiados y distribuidos ordenadamente y en condiciones higiénicas:

“Tanto la carne como el pan, se reconocen diariamente, y en realidad es inmejorable, así como todas las demás sustancias que se preparan, como alimentos para los enfermos, dándole la debida consistencia y el condimento necesario, y sin faltar á las diferentes cantidades que á cada uno se les ordena, sirviéndose á las horas que están prevenidas sus vasijas a propósito y distribuyéndolos con todo el orden y aseo posibles”.

- **La botica y su laboratorio. Disposición. Aparataje. Materiales. Chimenea. Vasijas. Estanterías.**

Jiménez expone la situación de la Botica con su laboratorio, capacidad, ventilación, condiciones de conservación de las plantas medicinales y algunas drogas, estado de las estanterías, número de vasijas, refiere que el stock de consumo debe ser de seis meses; respecto al laboratorio apunta su disposición y aparataje para elaborar los distintos preparados; haciendo alusión a una

exhaustiva inspección de cada seis meses basada en el mantenimiento del buen estado de los medicamentos:

“La Botica con su laboratorio se halla situada en el piso bajo del edificio á la parte del Sur y en el patio de su izquierda; es una localidad bien espaciosa que tiene en su interior otra muy ventilada sirviendo para la conservación de las plantas y algunas drogas; toda su estantería y cordialeros se encuentran en muy buen estado de aseo, observandose todas las vasijas suficientes para contener los medicamentos simples como compuestos de que debe constar, con todo lo necesario para sus preparaciones; se halla provista siempre, como para el consumo de seis meses; su laboratorio que está en un extremo de la botica, tiene todos los utensilios y aparatos necesarios para su elaboracion y preparados diferentes que se practican: sus hornillos están bien contruidos segun arte: su chimenea se conserva siempre limpia del hollin y se blanquea al mismo tiempo que esta dependencia: se cuida mucho que sus ollas y peroles y demas vasijas de cobre, estén perfectamente limpias y aseadas. Cada seis meses se pasa una revista de inspeccion bien detenida, para conocer el estado de los medicamentos como de todo lo que concierne á esta oficina”.

• **Medicamentos.**

Jiménez hace hincapié en la calidad de los medicamentos comprobada según las visitas semestrales a la botica y por los efectos producidos en los enfermos; el farmacéutico tenía especial cuidado en el reconocimiento de los medicamentos, especialmente en los susceptibles de alteraciones, proporcionándoles un adecuado estado de conservación:

“La calidad de los medicamentos en general es buena, según se observa detenidamente en las visitas semestrales que se pasa á la Botica y por los efectos que produce en los enfermos en las diferentes indicaciones que se siguen; teniéndose en especial cuidado por el profesor de Farmacia, de reconocerlos, en particu-

lar todos aquellos que están sujetos á simples alteraciones, como la practica diariamente antes de principiar á disponerse lo prevenido en los recetarios, así como se guardan en redomas a propósito todos aquellos remedios que por su naturaleza pudieran alterarse”.

• **Camas ocupadas y desocupadas. Estado de conservación. Ropa de cama.**

Jiménez expone el estado en el que se hallaban las camas ocupadas refiriendo las prendas de que constaban las ropas de cama y el número de camas no usadas que se conservaban en el almacén, así como las prendas de que se disponía en la ropería:

“Las camas se encuentran en el mejor estado por ser enteramente nuevas las que actualmente existen, y se componen cada una de dos banquillos de hierro, cuatro tablas de color verde pintadas al oleo, un jergón bien relleno, un colchon que pesa 25 libras de lana; dos sábanas de lienzo, dos mantas, un cabezal con funda, teniendo tanto su utensilio como las prendas de que consta las cualidades y dimensiones prevenidas en el pliego de condiciones de la contrata: para sostener las camas en la limpieza que corresponde, se revelan cada ocho dias todas sus prendas, no obstante de cambiarse con mas frecuencia y precision en las ocasiones que ofrece la necesidad diaria de los diferentes enfermerias: en la actualidad se encuentran ocupadas ochenta camas, que es la existencia de tantos enfermos que tiene hoy este establecimiento; y para un caso extraordinario puede contarse ademas con el número de 224 camas completas que tambien son nuevas y para su mejor conservación están colocadas en el almacen general, asi como en el de roperia se encuentran todas las prendas que respectivamente les corresponden y se expresan á continuación:

| | |
|-------------|-----|
| Sábanas | 764 |
| Fergones | 211 |
| Servilletas | 294 |
| Camisas | 387 |
| Gorras | 160 |

| | |
|--------------------|------|
| Bañillos de hierro | 368 |
| Mantas | 434 |
| Cabezales | 293 |
| Tablas de camas | 681 |
| Colchones | 210 |
| Fundas | 262” |

• **Aparatos de Cirugía. Número. Aparatos. Responsabilidad.**

Jiménez refiere la existencia de tres aparatos en buen estado de conservación, así como el tipo de material y la estructura definida para hilos y vendajes, así como para las diferentes clases de ungüentos aplicados a las curas, y otros enseres al respecto; anota que la responsabilidad del cuidado y reposición de este aparataje recae diariamente en el Practicante Mayor:

“Existen actualmente en la sala de Cirugía tres aparatos que se encuentran en muy buen estado de uso, son de madera y de una estructura en forma de caja, forradas en su interior de latón, con divisiones marcadas, tanto para hilos y vendajes, con una cajita también de latón, para los diferentes clases de ungüentos que sirven para la curación general, con todos los demás enseres que le pertenecen para el efecto: se cuida diariamente por el practicante mayor, estén enteramente limpios, y surtidos de cuanto necesitan, sacándole del repuesto general que está a su cargo”.

• **Cajas de instrumentos operatorios y de disección. Camillas. Número y estado de conservación.**

Jiménez expone el inventario al respecto anotando:

“Hay una caja de instrumentos para trepano y amputaciones, que se halla en muy buen estado de conservación y en mediano uso, y se cuida estén constantemente limpios y dispuestos para el servicio operatorio: existe además, una máquina fumigatoria que está ya en demasiado uso y se necesita su reposición: falta la caja de instrumentos para disección que es de necesidad precisa se prevea:

existen también tres camillas cubiertas bien pintadas, conservándose siempre en el mejor estado”.

• **Anfiteatro. Sala de Exposición para los cadáveres.**

Jiménez describe la sala de exposición para los cadáveres y el anfiteatro, concluyendo en que este requiere vidrieras en sus ventanas y de un enrejado de alambre para que así se pueda mejorar sus condiciones:

“La sala donde se colocan en exposición los cadáveres se halla situada en el patio de la izquierda, correspondiendo á la parte de Oeste, tiene varias mesas para su colocación, pasando después de 24 á 48 horas de exposición al Anfiteatro para la autopsia.

El Anfiteatro está colocado en la plaza de armas en el ángulo Norte y se halla enteramente aislado, tiene una figura exágono y es bastante alto con cinco ventanas grandes encontrándose en muy buen estado de solidez y reparación tiene una mesa de piedra en su centro giratoria y una gradería circular de madera y, cuatro rinconeras para esqueletos; su techo es embovedado y su pavimento de ladrillo común cuadrado. Se encuentra en la necesidad de que se coloquen vidrieras a sus ventanas y un enrejado de alambre”.

• **Comunes. Estado, ausencias y formas de solventarlas.**

Jiménez hace una exposición sobre los comunes anotando su estado, la falta de estos y propone los medios para mejorar sus condiciones:

“El local donde se encuentren situados los comunes, corresponde al cuerpo principal del edificio en su ángulo saliente N. E. en el extremo que tiene de comunicación la sala San Leandro y Santa Florentina; tanto por su mala situación, como por su estructura particular que apenas permite el suficiente desahogo en su natural vertiente, dejando su extremada fetidez no solo á esta sala sino á todas las que están contiguas a ella, obligó hace algunos años abandonar esta sala, no

sirviéndose de ellos. Desde entonces se han provisto de grandes zambullos á todas las enfermerías, cuidándose de su limpieza dos veces al día, y para el efecto se bajan en hora oportuna al mar por la Poterna que tiene fácil salida, en donde se friegan perfectamente. Para el remedio de las cloacas, se hace indispensable intentar una obra acaso de no mucho trabajo que pudiera mejorar en su condicion, hasta poder prestar la utilidad de su servicio, para ello es necesario darles á las cloacas otra forma diversa de la que en la actualidad tienen, aislándolos del edificio con comunicaciones para las servidumbres en las horas de limpieza y para que puedan reunirse las cualidades de estar limpias y evaporadas con el auxilio de las aguas de lluvia que lleven las vertientes de las plazas de armas, cabo de la Cruz y las que vienen del cuartel de Antiguones, reunidos en un solo cauce pasen por la parte inferior de los puntos donde tengan los recibidores dichas servidumbres y arrastren por la galería principal subterránea que se dirige al mar, que tambien adolece de la gran falta por su ninguna nivelacion de que puedan llegar sus aguas y limpian el depósito que se formaba”.



La Poterna es una pequeña edificación perteneciente al sistema defensivo mandado construir por Carlos III en el último tercio del siglo XVIII, la Muralla.



Muralla de Carlos III

• Clases de empleados. Número. Método de trabajo.

Jiménez hace una descripción del modo como se hace el servicio por parte de todos los empleados, el número de estos y especificación de sus clases:

“El servicio es el atendido con el mayor celo ó interés por los individuos empleados en los diferentes ramos, con asistencia á las horas que están señaladas para las curaciones que se verifican á las cinco de la mañana en verano y á seis en el invierno, y por la tarde á las dos en esta estacion y á las tres en la de aquella, procurándose siempre se haga por el orden numérico, interviniéndola el profesor encargado de la sala de Cirugía: ademas todos los dias entran dos practicantes de guardia con un cabo de sala y el correspondiente número de enfermeros, un Capellan y un cocinero.

El número de los empleados segun sus clases son las siguientes: un practicante mayor, dos menores, un topiquero, dos practicantes de farmacia, dos cabos de sala y los correspondientes enfermeros que pertenecen uno á razon de cada 13 enfermos, un maestro de cocina con su ayudante, un tizonero, un lavandero que solo atiende al ramo de limpieza, un despensero, un mozo de almacenes de utensilio y roparía, y un portero”.

Sección Tercera. Parque de Artillería. Castillos. Fuertes

• Parque de Artillería

Jiménez hace una descripción de la situación topográfica de este establecimiento y de sus condiciones higiénicas:

“El parque de Artillería se halla situado en la parte E. N. de la plaza inmediato á la muralla y enteramente aislado; su figura es cuadrilátera y contiene un cuerpo principal y otro bajo, de muy buena perspectiva y de una solidez notable; por su parte de la derecha está rodeado de un ancho foso que viene á terminar á la parte media y posterior: inmediatamente de su entrada hay un espacioso patio empedrado en donde se observa el

departamento de herrería, carpintería y las oficinas del cuerpo administrativo, entrándose después en otro patio mayor en donde se encuentran diferentes talleres.

Tiene cuatro aljibes que contienen bastante agua de una exquisita calidad por la conservación y limpieza en que se hallan.

Es admirable el magnífico estado en que se encuentra este establecimiento por el perfecto cuidado como se halla reparada y blanqueada su localidad en general; y si se observan sus diferentes departamentos como sus talleres, oficinas, almacenes y herrerías, se nota todo el orden, limpieza y cuanto regulariza el trabajo de sus diferentes clases, en particular la de herrerías que se encuentra perfectamente ventilada con grandes fraguas con sus chimeneas bien limpias del hollín; y por último, no se ha conocido en todo este edificio defecto alguno ni faltas de condiciones higiénicas”.

Castillos

• Castillo de Galera

Jiménez expone la situación topográfica, así como describe la distribución, medidas y utilidad del establecimiento:

“El castillo de Galera, se halla situado al E. del puerto en la cumbre de un monte que domina mucho á la plaza: tiene á su entrada una media luna que defiende el rastrillo principal que se dirige al puente levadizo y á la superficie de la plataforma y puerta del Castillo: se encuentra rodeado de un ancho foso que está defendido por parapetos: inmediatamente de su entrada se presenta la plaza de armas que es de figura de un paralelogramo cerrado por todos sus lados: su estension es de 300 pies de largo y unos 150 de ancho: tiene el centro un aljibe que en la actualidad contiene 1134 cargas de agua y otras dos que hay en un fuertecito, el uno con 1699 cargas, y el otro que está á su izquierda con 346, que deducidas en razon de cuatro cargas de agua de consumo diario, en proporcion á su actual guarnicion que son unos treinta hombres, habrá para setecientos noventa y tres dias.

A la parte Sur y ángulo de Levante de la plaza de armas, se halla el cuartel que contiene tres cuadras de 94 pies de largo cada una y diez y ocho de ancho; tienen de alto cinco varas; están construidas á prueba de bomba como todos los demas localidades; tienen seis ventanas rasgadas de tres pies de ancho y seis de alto, con dos puertas de comunicacion: á la parte del Sur y ángulo de Poniente, se encuentra el almacén para viveres que es en forma de bóveda y tiene 94 pies de largo y 18 de ancho: ademas hay otro para efecto de Artillería, repuesto de pólvora con su tambor y demas medios de precaucion.

A la parte de la derecha, se encuentra la Capilla, cuartel de Artillería y pabellones para alojar á los oficiales: á la izquierda están los pabellones del Gobernador y de los oficiales de la guarnicion, y el cuerpo de guardia al frente de esta localidad, se encuentran las cocinas y las cloacas que se estienden hasta la puerta del Socorro: todo se encuentra en el mayor grado de solidez, reparacion y blanqueo.

El pavimento, en general, es de Trespal; en la parte del Mediodia y al centro del fuertecito, se eleva el torreón de vigía que tiene de alto 54 pies, tiene una habitación con cuatro ventanas para el vigía y un cuarto que sirve para guardar las banderas y demas útiles de señales”.

• Castillo de Atalaya

Jiménez hace una descripción de la situación topográfica, distribución y condiciones higiénicas y medioambientales:

“El castillo de Atalaya se encuentra situado entre el Norte y Poniente y fuera de la plaza, y en la cumbre de un monte de bastante elevación que está enteramente aislado; á su entrada hay una puerta de rastrillo que se comunica con el ancho foso que lo entorna; á la parte del sur y en el ángulo franqueado del centro, está la puerta que dá subida por una escalera de madera a la plaza de armas, que tiene de estension unos treinta pies de ancho y cincuenta de largo: su figura es un parale-

logramo abierto por el Mediodía, a la derecha se encuentra el pabellon del Gobernador; el cuartel de Artilleria que es una cuadra de diez y ocho pies de ancho y treinta y seis de largo, y como cinco varas de alto, tiene sus cocinas á continuacion. Al Norte se halla el cuartel de la tropa y pabellon de los oficiales: al Este están los almacenes para viveres, per-trechos de artilleria y polvorin con su tambor interior. Todo á prueba de bomba.

En el centro de la plaza de armas, hay un algive que contiene unas mil cargas de agua que al respecto de cuatro de consumo diarias hay para ciento veinte y dos dias para el gasto de quince á veinte hombres.

Este edificio es de bastante solidez, se encuentra bien reparado en general y blanqueadas todas sus localidades; tiene toda la ventilación necesaria y no se le advierten defectos ni faltas en sus condiciones higiénicas”.

• **Castillo de San Julián**

Jiménez Perujo expone la situación topográfica, divisiones y condiciones higiénicas y medioambientales de este establecimiento:

“El Castillo de San Julian, está situado á la embocadura del puerto en la costa de Levante y á la parte del Este de la plaza, y en la cumbre de un monte de bastante elevacion; tiene un algive interior en el centro de la torre que no tiene agua, pero está limpio: la medida de la planta baja del torreon es de cincuenta pies de diámetro; su altura es treinta y tres á la plataforma y nueve al parapeto; es de bastante solidez en toda su estension, que se halla dividida en dos secciones, la baja sobre el algive la ocupa el dormitorio de la tropa, polvorin que es bien pequeño y el re-puesto para viveres, la alta lo forma el cuerpo de guardia y el cuarto escusado que está á la espalda de la puerta del torreon, que se halla a la altura de doce pies de su superficie exterior.

No se advierten defectos ni faltas en sus condiciones higiénicas”.

• **Castillo de Moros**

Jiménez Perujo describe la situación topográfica e higiénica de este establecimiento:

“El castillo de Moros, se encuentra situado á la parte de Levante fuera de la poblacion y sobre un monte que algo domina á la plaza; está enteramente aislado y bien ventilado; es de una figura coronada á terraza y se vé rodeado por un foso en direccion del Norte, Levante y Mediodía: tienen dos cuerpos de guardia, uno para artilleros y otro para la tropa de Infantería: no tiene cocinas, y el cuarto escusado está situado al ángulo del Este, dando vista á la ciudad. Ademas tiene un grande algive que está lleno de agua de muy esquisita calidad. Se encuentra bien reparado y blanqueados sus cuerpos de guardia y sus camastros sin defectos, tanto en la solidez como en su nivelacion, no habiendo notado faltas, pues se ven limpios y con todo el aseo necesario”.

• **Fuertes**

Jiménez hace una descripción de la situación topográfica y condiciones higiénicas de los fuertes Podadera y Navidad:

“Existen dos fuertes, Podadera y Navidad, el de Podadera está situado en la misma embocadura del puerto en el angulo del Este, frente al Sur: tiene un cuerpo de guardia que está en un estado ruinoso; dentro de él una cocina con chimenea que se halla tambien en mal estado; hay un algive grande lleno de agua de esquisita calidad que está a la falda mas baja del monte y fuera de batería.

El de Navidad es una pequeña batería que está situada en la parte mas saliente de la embocadura del puerto en el angulo del Oeste. Tiene un pequeño cuerpo de guardia, con un tinglado que le sirve de cocina, que por su mal estado necesita reparacion, pues encontrándose en un punto en donde los vientos que tanto reinan lo combaten, no tiene el soldado el necesario abrigo.

Toman el agua del algive que tiene el fuerte anterior que se halla inmediato á esto”.

3.1.4. Reflexiones del doctor José Jiménez Perujo. Miembro de la Comisión Sanitaria Castrense de la plaza de Cartagena.

Como culminación a su memoria Jiménez Perujo hace unas reflexiones al respecto que son fechadas y rubricadas:

“Despues de todo lo que se detalla tan detenida y cuidadosamente en esta memoria apenas le queda á esta comision que decir en beneficio del soldado, pues habiendo considerado las circunstancias particulares que producen en el trabajo q.e ha emprendido, se persuade que con los medios que propone, se conseguirá mejorar todas las disposiciones higiénicas de las localidades dotándolas de sus verdaderos medios constituyentes; asi como el soldado, sometido rigorosamente al mejor estado de aseo y limpieza; observandole siempre los mas estrictas máximas que forman como base su educación militar, sin permitirle abusos de ningun género, se les vería alejados de contraer padecimientos, mas en particular en cierta época que por desgracia pudiera llegar.

Al explicar las reformas convenientes ha cuidado no hacer ningún alarde de ostentacion ni lujo correspondiendo a la confianza que se ha depositado para el desempeño de ella, asi que como se conocerá están precisamente arregladas con una prudente economía.

Queda sin embargo una necesidad que exponen y que cree esta comision muy esencial el manifestarla apreciando la oportuna ocasión que se le presenta para excitar todo el celo y digno interés del Excmo. Sr. Capitan General, que inclinado siempre por las reformas convenientes en beneficio del Ejército y de los establecimientos que le pertenecen, sabrá apreciarla en su alta ilustración, asi pues, al explicar las mejoras que convienen practicar en el Hospital Militar, tambien deberá tenerse presente que es indispensable la reparacion de algunos arcos de los corredores de este magnifico establecimiento que por estar sus piedras casi demolidas amenaza por ciertas partes la

caída de ellos, asi como se deja advertirlo el mal estado de la fachada principal y lo derruidas que están las paredes de los corredores que con la fuerza de los fuertes vendavales cada vez mas los debilitará: y por último si posible fuera, seria conveniente se pintarán todas las puertas y ventanas, pues su mal estado de incrustación asi lo exigen.

*Cartagena 21 de Junio de 1849
José Jimenez Perujo (rubricado)”*

3.1.5. Conclusiones.

A lo largo de las páginas de este capítulo, hemos tratado de hacer un estudio fidedigno sobre la según la documentación de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, a través de una memoria manuscrita redactada y enviada por el doctor don José Jiménez Perujo, Primer Médico de Sanidad de la Armada, con destino en el Hospital militar, y miembro de la Comisión Sanitaria Castrense.

Habiendo analizado y valorado las fuentes y después de consultar bibliografía sobre el tema podemos decir a modo de conclusiones:

Jiménez Perujo, cumple con este trabajo los requisitos como médico del cuerpo de Sanidad de la Armada y miembro de la Comisión Sanitaria Castrense, para presentarlo al Excmo. Sr. Capitán General, con tendencia siempre a las reformas convenientes en beneficio del ejército y de los establecimientos que le pertenecen, se espera que dictamine en esta línea.

La Topografía de los establecimientos militares de la plaza de Cartagena toma como referencia el meridiano de Cádiz.

Se destaca la apertura de los facultativos pertenecientes a la Comisión Sanitaria Castrense del Departamento de Cartagena a la asimilación de las normas de Higiene y medioambientales.

José Jiménez Perujo, tuvo una destacada responsabilidad en la descripción de la situación topográfica y disposiciones higiénicas de todos los establecimientos militares de la plaza de Cartagena, localidad de su residencia,

en la que se ha podido vislumbrar la erudición del profesor.

Divide la memoria en tres secciones, la primera sección está dedicada a los Cuarteles, la segunda al Hospital militar y la tercera al Parque de Artillería, Castillos y Fuertes.

En la sección de cuarteles, el doctor Jiménez hace la descripción topográfica del Cuartel de Antiguones y el Cuartel del Rey.

Destaca que el cuartel de Antiguones estaba ocupado por el Regimiento de Infantería del Infante.

Respecto al Hospital militar, hace la situación topográfica, refiriendo también el número y distribución de sus salas, dimensiones de cada una, número de enfermos que l están asignados y el que le corresponde según las reglas de higiene y medioambientales.

En cuanto a las salas y especialidad de las mismas:

- La sala de San Fulgencio y San Luis corresponde a la Sección de Medicina.
 - La sala de San Mauricio y San Cayetano corresponde a la Sección de Cirugía.
 - La sala Concepción y Encarnación corresponde a los enfermos presos.
 - La sala de San Isidoro y San Agustín es la de los enfermos de sarna.
 - La sala de los señores Oficiales es la que se encuentra situada en el piso superior del edificio.
 - La sala de San Juan y San Pedro se ocupaba por enfermos de afecciones transmisibles.
 - La sala de San Leandro y Santa Florentina. No era ocupada por enfermos porque tenía antecedentes históricos de gangrena.
 - La sala de Santa Rita y Santa Rosa. No estaba ocupada por enfermos por estar declarado su estado de ruina y por incumplimiento de normas de higiene.
 - La sala de Santa Bárbara y San Ignacio. No estaba ocupada por enfermos por tener deficiencias medioambientales.
 - La sala de Santa Brígida y Santa Catalina. No estaba ocupada por anomalías higiénicas y de los factores medioambientales.
- La clase de pavimento atiende a diversos

materiales según las diferentes dependencias de los establecimientos:

- En las salas el pavimento es de losa genovesa.
- En los corredores, oficinas y demás dependencias higiénicas el pavimento es de ladrillo común cuadrado.
- Las losas grandes de piedra son los materiales que conforman el pavimento de patios y entradas del establecimiento.

La Botica con su laboratorio presenta un adecuado estado cumpliendo las condiciones higiénicas, medioambientales, y de abastecimiento que se transcriben en:

- Grandes dimensiones.
- Ventilación adecuada.
- Número de vasijas contenedoras suficientes.
- Medicamentos simples y compuestos en la proporción adecuada.
- Drogas y plantas para la preparación de medicamentos.
- Las provisiones de la Botica son para el consumo de seis meses.
- El laboratorio anejo a la Botica está situado en un extremo de la misma. Tiene los utensilios y aparatos necesarios para su elaboración y preparados suficientes; los hornillos tienen bien contruidos según arte, su chimenea se conserva limpia, las ollas, peroles y demás vasijas de cobre están perfectamente limpias y aseadas.
- La calidad de los medicamentos es buena según el informe de la visita semestral y por los efectos producidos en los enfermos en las diferentes patologías.
- La Revista de Inspección General es realizada por el Profesor de Farmacia semestralmente, con el objetivo de conocer el estado de los medicamentos como de todo lo que concierne a la Botica.

La Cocina está situada en el piso bajo entre los dos patios y ocupa la parte posterior de la planta céntrica del edificio y se caracteriza por tener:

- Tiene cuatro ventanas.

- Ventilación adecuada.
- Dos fogones de construcción francesa y española.
- Pavimentos de losas de piedras.
- Chimeneas grandes.
- Dependencias de carnicería y despensa.
- Las ollas y baterías de cocina son de cobre; el número es suficiente para preparar la comida a 1200 enfermos.
- Vasijas, ollas, perolas y enseres en buen estado.
- Se blanquea cada quince días.
- Los alimentos son de buena calidad siendo reconocido diariamente el pan y la carne.

El servicio es atendido por los profesionales de las diferentes ramas entre las que figuran las diferentes especialidades:

- Un Practicante Mayor.
- Dos Practicantes menores.
- Un topiquero.
- Dos practicantes de Farmacia.
- Dos Cabos de sala.
- Enfermeros en proporción para trece enfermos.
- Un maestro de cocina con su ayudante.
- Un tizonero.
- Un lavandero que solo atiende al ramo de limpieza.
- Un despensero.
- Un mozo de almacenes de utensilios.
- Un portero.

La sala de exposición para los cadáveres tiene varias mesas para su colocación, pasando estos después de 24 a 48 horas de exposición al anfiteatro para que se le realice la autopsia.

El anfiteatro se haya enteramente aislado, tiene figura de hexágono, es muy alto y tiene cinco ventanas grandes, teniendo un buen estado de solidez y reparación, tiene una mesa de piedra en su centro giratoria y una gradería circular de madera y cuatro rinconeras para sus esqueletos. Su techo es embovedado y su pavimento de ladrillo común cuadrado. Es preciso es poner vidrieras a sus ventanas y un enrejado de alambre.

El Parque de Artillería se halla situado en la parte E.N. de la plaza inmediato a la muralla y enteramente aislado. En su patio empedrado se observa los departamentos de herrería-carpintería y oficinas del cuerpo administrativo. Tiene cuatro aljibes que contiene bastante agua de exquisita calidad con la conservación y limpieza en que se hallan. Este edificio se encuentra en perfectas condiciones higiénicas.

Respecto de los castillos se encuentran:

- El castillo de Galera. Situado en la cumbre de un monte muy alto, teniendo centrada una media luna que defiende el rastrillo principal que se dirige al puente elevadizo y a la superficie de la plataforma y a la puerta del castillo. Tiene una aljibe con 1134 cargas de agua y otras dos que hay en un fuertecito, el uno con 1699 cargas y el otro que está a su izquierda con 346, que deducidas en razón de cuatro cargas de consumo diario, en proporción a su guarnición que son unos 30 hombres habrá para 793 días. Al sur y “ángulo de levante” de la plaza de armas se halla el cuartel que tiene un almacén para víveres y otro para la artillería, abastecido de pólvora y su tambor y demás medios de precaución. A la derecha se encuentra la capilla, el cuartel de artillería, pabellones para alojar a los oficiales; a la izquierda están los pabellones del gobernador y de los oficiales de la guarnición y del cuerpo de guardia al frente de esta localidad. Tiene una habitación con cuatro ventanas para el vigía y un cuarto que sirve para guardar las banderas y demás útiles de señales.
- El castillo de Atalaya. Se encuentra situado entre el Norte y Poniente y fuera de la plaza en la cumbre de monte bastante elevado que está enteramente aislado. En la parte sur está la puerta que mediante una escalera de madera se puede subir a la plaza de armas; a la derecha se encuentra el pabellón del gobernador, el cuartel de artillería y sus cocinas. Junto al norte se encuentra el cuartel de la tropa y pabellón de los oficiales; al este están los almace-

nes para víveres, pertrechos de artillería y polvorín con su tambor interior. Todo a prueba de bombas. En el centro de la plaza de armas hay una aljibe que contiene unas 1000 cargas de agua. Este edificio es bastante sólido, se encuentra bien reparado y todas sus localidades están blanqueadas, tiene la ventilación necesaria y no se le advierte anomalías ni defectos en sus condiciones de higiene.

- El castillo de San Julián. Está situado en la desembocadura del puerto de Levante y a la parte del Este de la plaza y en la cumbre de un monte muy elevado. Tiene una aljibe en el centro de la torre que no tiene agua. La planta baja del torreón presenta bastante solidez en toda su extensión y se halla dividida en dos secciones, la baja sobre la aljibe la ocupa el dormitorio de la tropa, polvorín que es bien pequeño y repuesto para víveres, la alta lo forma el cuerpo de guardia. No se advierte defectos ni faltas en sus condiciones higiénicas.
- El castillo de Moros. Se encuentra situado al Levante fuera de la población y sobre un monte medianamente alto. Está enteramente aislado y bien ventilado; se ve rodeado de un foso en dirección del Norte, Levante y mediodía; tiene dos cuerpos de guardia, uno para artilleros y otro para la tropa de infantería. Tiene una aljibe grande y de exquisita calidad. Está bien reparado y blanqueado sus cuerpos de guardia y sus camastros, sin defectos tanto en la solidez como en la nivelación, no teniendo faltas pues se ven limpios y con todo el aseo necesario.

Existen dos fuertes el de Podadera y Navidad, el de Podadera desembocadura del puerto en el ángulo del este, frente al sur; su cuerpo de guardia presenta estado ruinoso; la chimenea de la cocina está en mal estado; tiene una aljibe llena de agua de exquisita calidad. El fuerte de Navidad es una pequeña batería que está situada en la parte más saliente de la desembocadura del puerto en el

ángulo del oeste. Tiene un pequeño cuerpo de guardia con un tinglado que le sirve de cocina, pero que por su mal estado necesita reparación. Toma el agua de la aljibe que tiene el fuerte anterior que se halla inmediato a este.

3.2. Historia sobre el Cólera Morbo Asiático en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz por los profesores médicos del Hospital Militar de Cartagena, de Francisco Díaz y Lara, don José María Suárez, don Francisco Lizana y don Saturnino Maestre de San Juan.

3.2.1. Literatura profesional de Francisco Díaz y Lara, José María Suárez, Francisco Lizana y Saturnino Maestre de San Juan.

Francisco Díaz y Lara. Médico Mayor del Hospital Militar de Cartagena. Había enviado una memoria sobre el cólera morbo por lo que fue nombrado Corresponsal en la S.E. del 8 de octubre de 1866.

José María Suárez. Profesor del Hospital Militar de Cartagena. Se acuerda enviar una comunicación honorífica a José M^a Suárez, por la parte tomada en los trabajos científicos como socio Corresponsal.

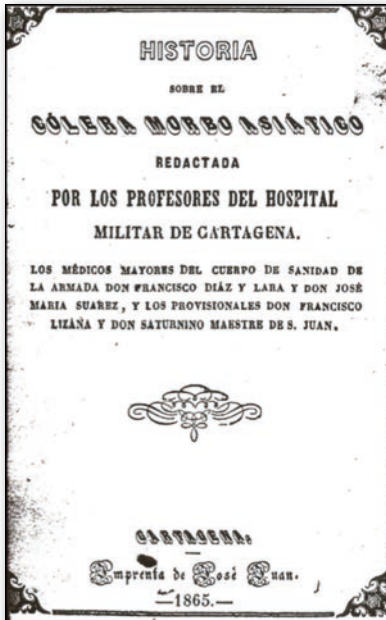
Francisco Lizana. Médico Mayor del Hospital Militar de Cartagena. Había enviado una memoria sobre el cólera morbo. Es nombrado Corresponsal en la S.E. del 8 de octubre de 1866.

Saturnino Maestre de San Juan. Médico Mayor del Hospital Militar de Cartagena, es nombrado Corresponsal en 1866. Había enviado una memoria sobre el cólera morbo.

3.2.2. Descripción de la Memoria.

DÍAZ Y LARA, Francisco; SUÁREZ, José María; LIZANA, Francisco y MAESTRE DE SAN JUAN, Saturnino. *Historia sobre el Cólera Morbo Asiático redactada por los profesores del Hospital Militar de Cartagena. Los Médicos mayores del Cuerpo de Sanidad de la Armada Don _____ y Don _____ y los provisionales Don _____*

_____ y Don _____ Cartagena. Impr. de José Juan. 1865. Folleto de 23 pp. (210 x 145 ml.) + 1 estadillo (310 x 145 ml.). Se acompaña de solicitud manuscrita del título de corresponsal por estos autores. Cartagena, 30 de enero de 1866. 1h. (210 x 160 mmm.) y Censura a cargo de José María Fita. Cádiz, 23 de marzo de 1866. 4 pp. (p. 4 en blanco) (215 x 155 mmm.). Leg. de Memorias XIX-5.

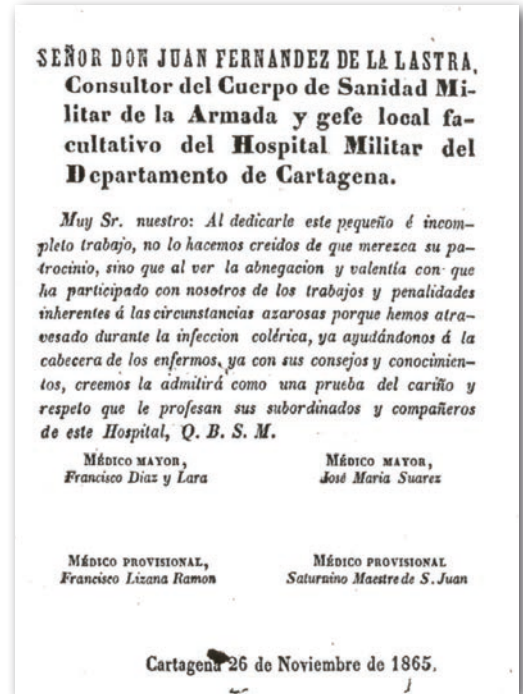


Portada de la memoria correspondiente al Legajo XIX-5

3.2.3. Dedicatoria de la memoria.

Los Médicos Mayores del hospital Militar de Cartagena, Francisco Díaz Lara y José María Suárez y los Médicos Provisionales Francisco Lizana Ramón y Saturnino Maestre de San Juan presentan una memoria sobre la epidemia de cólera morbo asiático acaecida en el Hospital Militar del Departamento de Cartagena en el que ellos han prestado atención médica, haciendo observaciones a la cabecera de los enfermos y siguiendo los consejos y conocimientos de don Juan Fernández de la Lastra; Consultor del Cuerpo de Sanidad Militar de la Armada y Jefe Local Facultativo del Hospital

Militar del Departamento de Cartagena, y que va dedicado a este compañero como prueba de la afectividad y respeto que le profesan:



3.2.4. Estudio de los profesores Francisco Díaz y Lara, José María Suárez, Francisco Lizana y Saturnino Maestre de San Juan.

Prolegómenos

Los médicos del Hospital Militar de la Armada de Cartagena, Díaz y Lara, Suárez, Lizana y Maestre de San Juan, hacen una revisión de la literatura sobre el "Cólera morbo asiático", exponiendo que desde hacía siglos de su actualidad, se conocía el cólera como una enfermedad endémica de los climas calientes, siendo considerada como rara y exótica, hasta 1834 en que se extendió por Europa causando numerosas víctimas, pero presentándose de forma particularmente idéntica a las identificadas en Asia, por lo que le designó con el nombre de "Cólera morbo asiático".

Refieren los autores que debido a las frecuentes epidemias es necesario conocer el diagnóstico, método curativo, la medicina preventiva o Salud Pública, con el objetivo de la resolución favorable de la epidemia o por lo menos para disminuir los estragos que puede ocasionar un próximo brote:

“Hace muchos siglos, que bajo el nombre de cólera, se conocía en la India Oriental una enfermedad endémica que por su carácter particular se distinguía de las demás especies y variedades, cuya afección considerada sui-géneris y propia de aquellos climas, se la designó con el apellido de “Índica” pero sea por la gran distancia o por la falta de oportunidad para observarla, se consideró siempre en el número de las enfermedades propias de los climas calientes y como rara y exótica limitando su existencia en el suelo natal sin salir nunca de él, apenas mereció la atención de los médicos europeos. En el año 1817, después de haber sido esta enfermedad una desastrosa plaga para los países situados en las bocas de Ganjes, salió de sus diques, y fue extendiéndose sucesivamente por todos los demás países, hasta que en el año de 1834, después de haber atravesado toda Europa causando innumerables víctimas en todos los puntos que invadió, nos tocó la desgraciada suerte de experimentar sus funestos efectos. Es una cuestión muy dudosa, si la peste negra que afligió gran parte de Europa hace 430 años, fue una enfermedad idéntica a la que hablamos, mas siendo poco interesante la resolución de esta duda para detenernos en ella, y estando además contestes todos los facultativos de las demás naciones de Europa que han visto y observado en que es una enfermedad particular distinta de todas las demás que afligen al género humano, y enteramente idéntica a las que se padecen en las referidas regiones asiáticas, por esta razón se le puso el nombre de «Cólera morbo asiático».

Siendo de sumo interés el conocimiento de esta cruel enfermedad, por las frecuentes reapariciones que hemos tenido de ella, será

muy conducente tratar en esta memoria, no solo de su parte diagnóstica y curativa, sino también de la higiénica o preservativa, a fin de podernos librar de este cruel azote o minorar a lo menos sus estragos para lo venidero”.

Síntomas. Graduaciones. Formas

Díaz y Lara, Suárez, Lizana y Maestre de San Juan, exponen las diferentes formas o periodos en que se ha presentado la enfermedad en los pacientes afectados de cólera que ellos han seguido, caracterizándose cada uno por una determinada sintomatología.

– Periodo Premonitor o colerina.

Díaz y Lara, Suárez, Lizana y Maestre de San Juan, describen este periodo con las siguientes sintomatologías:

“El síntoma precursor mas general del “Cólera morbo asiático” es la diarrea, que suele durar por más o menos días, e ir acompañada a veces de lacsitud en todo el cuerpo y dolor de cabeza; el carácter de ella es de orchata de arroz turbia en unos, de café con leche en otros, de agua sucia y como de levadura de carne y hasta de sangre líquida en muchos.

Siguen a la diarrea algunas náuceas y vómitos, dolores de tripas al querer obrar y pujos molestos. Si la enfermedad se para en este estado y no pasa adelante, se llama «periodo premonitor» o «colerina»”.

– Segundo periodo o de desarrollo.

Los facultativos redactores de la memoria Díaz, Suárez, Lizana y Maestre, hacen la exposición característica de la enfermedad colérica, que se desencadena cuando los síntomas del periodo colerina se acentúan:

“Cuando los predichos síntomas toman mayor incremento añadiéndose a ellos vivos dolores en la boca del estómago con gran peso y constricción en ella, con hundimiento del ombligo, lengua blanquizca y fría, hundimiento de ojos, con abundantes evacuaciones de vómitos y cursos de un líquido blanquizco y turbio, parecido al agua de arroz con grumos que sobrenadan en él, calambres mas o

menos vivos y duraderos en las extremidades inferiores, que en algunos enfermos pasan también a las superiores y aun al estómago y al corazón, poniéndose la voz baja, el pulso intermitente, devil y retraído, y una fisonomía particular característica de la enfermedad llamada cólerica, que la presentan igual todos los enfermos, en este estado se dice ya el cólera confirmado, constituyendo el segundo periodo de la enfermedad o sea el desarrollo, y en el que suele detenerse muchas veces sin pasar mas adelante”.

– **Tercer periodo o periodo álgido.**

Según los médicos que trataron a los epidemizados este periodo se puede desencadenar de forma graduada o se puede declarar de forma repentina:

“Continuando, empero, los progresos de esta, entra el tercer periodo llamado álgido, que es el mas terrible, el cual entra repentinamente o por grados, declarándose del modo siguiente: frialdad marmórea que coje las extremidades y la lengua, los ojos mucho mas hundidos que en el periodo anterior, circuidos de un acero amoratado, con dilatación de la pupila y opacidad de las córneas; la voz se pone afónica y en algunos, casi imperceptible; aparecen manchas lívidas en diferentes puntos de la superficie del cuerpo, y en alguno de ellos se estiende por toda la superficie de la piel, acompañado de un sudor frío y vizcoso; la piel de las manos y brazos y aun de los pies, se coarruga poniéndose a manera de pergamino; hay ardor interior con sed inextinguible; se suprime la orina, síntoma que se puede decir patognomónico de la enfermedad, cuyo síntoma se observa en muchos enfermos desde el primer periodo; el pulso imperceptible, frecuentes lipotimias y en algunos fuertes pulsaciones de la arteria celiaca; viene por último la muerte o bien en medio de dolores cardíalgicos atroces, o sin la menor agitación violenta conservando el enfermo sus facultades intelectuales en perfecto estado hasta el postrer suspiro y acabando sus días como por estenuacion”.

– **Tiempo de los periodos y resolución del cólera.**

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre refieren que el tiempo en que transcurren los periodos suelen ser de 4 a 8 días, pero no siempre los síntomas se definen claramente en cada periodo y a veces se superponen los periodos; una erupción granulosa roja caracteriza la resolución de la enfermedad:

“Para correr el cólera estos periodos, emplea de cuatro a ocho días, pero en la generalidad de los casos, recorre sus periodos con mas rapidez y en algunos de ellos en pocas horas, dándole entonces el nombre de fulminante.

Se ha observado que en la mayor parte de los casos, al terminar felizmente la enfermedad, ha aparecido una erupción granulosa mas o menos gruesa y elevada, de color rojizo, que se estiende por la mayor parte de la superficie del cuerpo, terminando por descamación. Aun en los que solo tuvieron la colerina, se ha observado frecuentemente esta erupción, pero mas húmeda, mas blanquizca y menos estensa. No todos los síntomas que hemos enumerado se ven constantemente en todos los cólericos, faltando a veces algunos de ellos, y confundiéndose e interpolándose muchas veces los de un periodo con los del otro”.

Formas de cólera

– **Cólera fulminante.**

Existen casos en que el tiempo de los periodos tiene lugar en pocas horas, presentando entonces el cólera fulminante:

“Para correr el cólera estos periodos, emplea de cuatro a ocho días, pero en la generalidad de los casos, recorre sus periodos con mas rapidez y en algunos de ellos en pocas horas, dándole entonces el nombre de fulminante”.

– **Forma “apopléjica”.**

Los autores del trabajo exponen que de forma común, en personas mayores el cólera se presenta bajo la forma apopléctica:

“En algunos casos se presenta el cólera bajo la forma apopléctica y esto sucede comúnmente en los sujetos de avanzada edad”.

– **Forma tifoidea.**

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre anotan que el cólera puede presentar la forma tifoidea y que se da normalmente esta circunstancia en el periodo álgido:

“En algunos casos se presenta el cólera bajo la forma apopléctica y esto sucede comúnmente en los sujetos de avanzada edad: en otros toma la forma tifoidea, mayormente en la declinación de la enfermedad, revistiéndose por lo común de este carácter, cuando el cólera hace su crisis imperfecta y perniciosa, sucediendo esto generalmente en los que llegan al periodo álgido”.

– **Forma tetánica asociada al cólera.**

Los médicos de la Armada del Hospital Militar de Cartagena Díaz, Suárez, Lizana y Maestre, indican que en los niños desde el nacimiento hasta los ocho años cuando padecen el cólera además aparecen las convulsiones características del tétanos, desde el inicio de la enfermedad, presentándose la muerte por convulsiones espasmódicas:

“En los niños desde la primera edad, hasta los ocho años, a más de los síntomas propios de la enfermedad, suelen atacarles convulsiones tetánicas desde el principio de ella, falleciendo en medio de los movimientos espasmódicos unas atroces”.

Autopsia

– **Características externas de los cadáveres.**

Los cadáveres coléricos se describen por una serie de rasgos característicos que Díaz, Suárez, Lizana y Maestre exponen de la siguiente forma:

“El hábito exterior de los cadáveres de los coléricos, presenta un color azulado mas o menos subido en toda la piel, siendo mas pronunciado alrededor de los ojos, nariz, boca y conductos auditivos; los ojos hundidos con las pupilas muy dilatadas, y retracción de la piel de los párpados, depresión de la región umbilical y de todo el abdomen, o por el contrario, abultamiento de dichas regiones;

la piel de las extremidades coarrugada y las uñas mas o menos negras”.

– **Características internas de los cadáveres.**

• **Cráneo. Médula espinal**

Los médicos del Hospital Militar de la Armada Díaz, Suárez, Lizana y Maestre exponen su observación sobre el interior del cráneo y médula espinal:

“En el interior del cráneo las meninges cerebrales se observan mas o menos inyectadas de sangre, derrame de este humor en los ventrículos del cerebro, y reblandecimiento de dicha viscera. Los mismos desórdenes se han observado en la médula espinal”.

• **Cavidad torácica**

Los facultativos Díaz, Suárez, Lizana y Maestre hacen la siguiente descripción de la cavidad torácica en los cadáveres de los afectados de cólera:

“En la cavidad torácica se ha visto repleción de sangre negra y disuelta en el parenquima de los pulmones, inyectado el pericardio, los ventrículos del corazón llenos de sangre negra, espesa y vizcosa, conteniendo además, concreciones fibrosas de volumen considerable”.

• **Bajo vientre**

Los órganos del bajo vientre presentan las siguientes características según Díaz, Suárez, Lizana y Maestre:

“En los órganos del bajo vientre, se han visto inyecciones de sangre negra muy líquida en varios puntos del mesenterio y peritoneo, el hígado henchido de sangre negra y espesa, lo mismo que el brazo que se presenta además muy azulado, la vejiga de la hiel muy abultada, los riñones disminuidos en su volumen y como atrofiados, la vejiga urinaria fuertemente contraída y por consiguiente vacía, la túnica externa del estómago e intestinos, sumamente inyectada y con manchas sanguíneas de color negro o rojo. En el interior de estos

últimos órganos, se encuentran materiales análogos a los que se evacuaron por cámara o vómito durante el curso de la enfermedad; la membrana interna ulcerada en diferentes puntos y con la presencia de animales parásitos, y el intestino recto, sumamente contraído”.

Causas

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre, explican las causas del “cólera morbo asiático” respecto a la edad, sexo y temperamento, y condiciones que predisponen a contraerlo:

“En cuanto a la predisposición individual, puede asegurarse que el “Cólera morbo asiático” no respeta generalmente edad, sexo, temperamento ni condición alguna del género humano. Según hemos observado, podemos decir que los viejos y niños, los achacosos, los de vida desarreglada en todos sentidos, los mal arropados y desaseados, los iracundos o dominados por pasiones de ánimo deprimente, están mas expuestos a contraer esta enfermedad, que los jóvenes y los sujetos de mediana edad sanos y robustos, los de vida sobria, los que van bien arropados y aseados, y los de buen régimen de vida. Las mujeres en el periodo de la regla y en el puerperio, están mas expuestas a contraerlo que las que se encuentran fuera de estas circunstancias.

Se ha visto frecuentemente desarrollarse el cólera confirmado en seguida o después de una fuerte pasión de ánimo, de un exceso cometido en la comida, bebida o coito y mas si existía de antemano alguna indisposición física.

La causa próxima, la esencia del mal y el asiento principal de este en el cuerpo humano, ha dado mucho que pensar a los facultativos eminentes de todos los países que han observado la enfermedad, atribuyéndola unos a la ulceración de los intestinos, a la presencia de animales parásitos en ellos, a una liquidación de la sangre, y últimamente otros a una intoxicación de este líquido vital, de cuya opinión participamos nosotros. Lo mismo decimos de la causa determinante”.

Diagnóstico.

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre refieren que según la sintomatología que ellos han recogido, y la constitución médica de su actualidad se puede hacer el diagnóstico del cólera:

“Por el cuadro de síntomas que hemos descrito y que no se hallan reunidos en ninguna otra enfermedad, y al mismo tiempo por la constitución médica reinante, se distingue fácilmente de cualquiera otra dolencia”.

Pronóstico

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre indican el pronóstico en los diferentes periodos del “Cólera morbo indiano” que ellos han tratado en el Hospital Militar de Cartagena.

– En el Primer periodo.

Según la memoria de los facultativos redactores, en este periodo el pronóstico no es grave, siempre que el régimen dietético sea el adecuado:

“En el primer periodo, siempre que los enfermos se corrijan y no hagan excesos, no hay que temer por ellos: mas si se descuidan cometiendo errores dietéticos en su decurso, pasa fácilmente cometiendo errores dietéticos en su decurso, pasa fácilmente al segundo periodo, o sea el cólera confirmado”.

– En el Cólera confirmado.

La memoria indica que aunque con los medios de la ciencia de la actualidad se puede resolver satisfactoriamente la enfermedad en este periodo, es más complicado porque se puede pasar fácilmente al periodo ciánico; se refiere que la diarrea sanguínea o como lavaduras de carne, es presagio casi seguro de muerte; así como la desaparición repentina de los vómitos o la diarrea, si persisten los demás síntomas, considerándose un buen signo, que la piel adquiera su tono natural, y que se produzca la diaforesis, restableciéndose la fisonomía y el pulso:

“(…) cólera confirmado, siendo mas difícil su curación; pues aunque hoy día posee la ciencia medios casi seguros para triunfar

del padecimiento, en mucho mas difícil de salvarlos, porque al mas mínimo descuido, pasan con suma facilidad al periodo ciánico. Los que presentan la diarrea sanguínea, o como lavaduras de carne, casi todos sucumben. La repentina desaparición de los vómitos o de la diarrea, persistiendo los demás síntomas, suele ser preludeo de muerte.

Cuando la piel va recobrando poco a poco su calor natural entrando el enfermo en un sudor general alituoso, adquiriendo de nuevo su fisonomía natural, elevándose el pulso, y descansando el paciente algunos ratos, es muy buena señal”.

– **Forma tifoidea.**

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre anotan que aunque la forma tifoidea del cólera es muy peligrosa, confirman que han tenido muchos enfermos que se han curado:

“Cuando el cólera confirmado toma la forma tifoidea, es muy temible; sin embargo hemos visto muchísimos que se han salvado”.

– **Forma apoplética.**

La memoria expresa que esta clase casi siempre lleva a la muerte:

“Bajo la forma apoplética, casi siempre es mortal”.

– **Cólera en niños.**

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre informan que esta enfermedad en los niños pequeños, especialmente en periodos de lactancia es mortal:

“En los niños de corta edad, particularmente mientras están lactando, casi todos mueren”.

Terapéutica

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre hacen diferenciación del Método terapéutico en cada periodo y formas del Cólera.

– **En el Primer Periodo.**

En la memoria se recoge respecto a la Terapéutica que:

“En el primer periodo, lo primero que ha de hacer el enfermo, es meterse en cama, con

buenos abrigos de lana, procurando por cuantos medios sean conducentes, promover la transpiración, para conseguirlo, se hará uso de las bebidas teiformes, con la infusión de manzanilla, yerva Luisa, yerva buena etc., bien calientes, poco edulcoradas, y animadas con el aceite esencial de anís, en cantidad de cinco a seis gotas por taza de bebida, repitiéndola con mas o menos frecuencia, (cada media hora) hasta conseguir la completa diaforesis, en cuyo caso se le concederá al enfermo alguna emulsión gomosa o de arroz, algún cocimiento de esta misma sustancia, dado en pequeñas dosis y amenudo, con algunas pociones del cocimiento blanco, ya simple gomoso, ya diascordiado, algunas lavativas de caldo de arroz, con algunas gotas de laudana, o de orchata de almidon y leche para calmar los fuertes dolores de vientre. Si los vómitos molestan mucho al enfermo, debemos acallarlos con el espíritu de alcanfor, o con las bebidas carbónicas y gaseosas, excepto en los casos en que haya saburra gástrica, tendremos que empezar el tratamiento por un emético que debe ser la ipecacuana, logrando por este medio sencillo, no solo descartar el estómago de los materiales saburrosos e indigestos que lo ocupan, sino que también coibir en parte la diarrea, favoreciendo al mismo tiempo la transpiración que en muchos casos se presenta como efecto de la acción perturbadora del emético. Como esta enfermedad es tan propensa a las recidivas, es necesario que el enfermo observe por algunos días un buen régimen dietético, absteniéndose cuanto sea posible, de comer ningún exceso que pueda producir su recaída, procurando al mismo tiempo, ir bien abrigado, y evitar las pasiones de ánimo, de cualquier clase que sean”.

– **En el Segundo Periodo.**

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre refieren que en el segundo periodo hay que seguir aplicando los remedios del Primer periodo y fortalecer el método con medidas físicas y terapéuticas:

“En el segundo periodo, a mas de los medios que dejamos espuestos en el párrafo anterior, debemos procurar con mas insistencia, promover una reacción favorable como único medio de salvar al paciente, para cuyo objeto, haremos uso de botellas llenas de agua hirviendo alrededor del cuerpo del enfermo, al mismo tiempo que le pondremos ladrillos calientes en las extremidades inferiores, renovando unas y otros, conforme vayan perdiendo el calor, e impidiendo al mismo tiempo por cuantos medios estén a nuestro alcance, que el enfermo se desabrigue. Para contener el fuerte dolor y ansiedad del estómago y por consiguiente los vómitos, se administrará la tintura de alcanfor, en cantidad de tres gotas a cinco en un terrón de azúcar, cada cinco minutos, con lo que se consigue, no solo contener los vómitos y calmar la ansiedad y el dolor de estómago, sino que en muchos casos se produce una crisis saludable, presentándose la reacción apetecida: en este caso, se le empezará a dar el enfermo cada media hora, media taza de agua albuminosa un poco templada, retardando poco a poco las dosis de el espíritu de alcanfor, y haciendo uso de algunas ligeras emulsiones; también son muy conducentes para conseguir el mismo objeto, las bebidas gaseosas, acompañadas de fuertes compresas de alcohol alcanforado sobre la boca del estómago, y sinapismos fuertes en los extremos inferiores, teniendo el enfermo al mismo tiempo un terrón de hielo en la boca, con la que se logra en muchos casos calmar la sed devoradora que los abrasa, contener las evacuaciones por vómitos, y hacer que desaparezca la ansiedad, entrando el paciente en una reacción franca y desapareciendo poco a poco los demás síntomas: hay sin embargo muchos casos en que no son suficientes los medios indicados, teniendo que acudir al soberano remedio, que son las preparaciones ferruginosas, cáusticos y astringentes enérgicos, ya solos o ya mezclados con el agua de menta piperita, edulcorados con el jarabe de la misma planta y administrarlos con valentía, pudiendo decir sin temor a la

verdad, que siguiendo esta medicación, son pocos los enfermos que sucumben, salvándose el setenta y cinco o el ochenta por ciento. Para calmar los calambres se usan, bien las tinturas preparadas con el alcohol alcanforado, el aceite esencial de mostaza y la tintura de cantáridas, mezclados para friccionar las partes atacadas de ellos, ya las fricciones secas, con cepillos de algodón o con las pieles de conejo o liebre; pero sobre todos, el remedio mas apropiado para calmar tan dolorosos síntomas, es el vinagre fenical, dándolo en fricciones con la mano sobre las partes doloridas, siendo tal su eficacia, que los hace desaparecer como por encanto”.

– **En el Tercer Periodo o Periodo Ciánico.**

En la memoria se transcribe que el mismo método terapéutico se ha de administrar más enérgicamente:

“En el tercer periodo o sea el llamado ciánico, estas mismas medicaciones se han de aplicar aun con mas valentía, haciendo uso al mismo tiempo de los cataplasmas simpismados, aplicados sobre la boca del estómago, región precordial y columna espinal, no quitándolas de dichas regiones, aunque el enfermo aqueje fuerte incomodidad con ellas mientras no hayan producido una fuerte rubicundez, semejante en un todo a la erisipela flecmonosa, los preparados ferruginosos de que hemos hablado en el párrafo anterior, administrados a mas cortos intervalos, siendo ayudados con el hielo, las limonadas vegetales y aun el agua fría, dados mi abundancia, sin alarmarse aunque el enfermo sienta fuertes ansiedades, pues al poco tiempo de estar haciendo uso de estos medicamentos, empieza a entrar en reacción, presentando un síntoma favorable, que es las deposiciones ventrales de un color negruzco, calmándose poco a poco la ansiedad, la sed, y rompiendo el enfermo en un sudor general, con el que acaban de desaparecer los demás síntomas, hay muchos casos en que además de estos medicamentos, tenemos que hacer uso del opio, administrado también con valentía, dando una píldora de medio grano

de esta medicamento cada media hora, en los intervalos de los preparados ferruginos. Estos son el percloruro de hierro y el peróxido de hierro hidratado, administrado el primero en píldoras de un grano cada diez minutos, y el segundo disuelto en el agua de menta piperita, en cantidad de 3 granos para media lavativa, con los mismos intervalos”.

– **Forma tifoidea.**

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre explican que cuando la forma del Cólera es tifoidea o cuando el enfermo hace una crisis de este tipo, el facultativo debe saber que la ciencia de la actualidad, tenía medicamentos como los arsenicales que eran capaces de resolver esta afección:

“Cuando el cólera toma la forma tifoidea, a pesar de ser una de las mas temibles, o cuando hace la crisis bajo la misma forma, no hay que desanimarse por estos estando el profesor seguro de que la ciencia posee en el día medicamentos seguros para triunfar de dicho estados, estos medicamentos son los preparados fenicales; el modo de suministrarlos es una onza de vinagre fenical, diluido en dos libras de agua común, administrada en bebida a pasto, y onza y media del mismo medicamento, conteniendo una sexta parte de alcanfor diluido en igual cantidad de agua, administrándolo en lavativas, con cuya cantidad se podrán poner tres, con el intervalo de dos horas de una a otra, haciendo uso y superiores; durante este tiempo, no se le concederá al arroz, y algún caldo de la misma, aumentando gradualmente pasando a los ligeros caldos de pollo, ternera etc. hasta su completo restablecimiento.

En la forma apopléctica no hay que usar mas que los medicamentos propios de dicha afección”.

– **En la forma Apopléctica.**

La memoria refiere que en esta forma de cólera solo se pueden aplicar los medicamentos que resuelven esta afección:

“En la forma apopléctica no hay que usar

mas que los medicamentos propios de dicha afección”.

Consejos de auxilios y socorrismo dirigidos al público con el objetivo de atender casos de cólera, hasta la llegada del facultativo

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre exponen una serie de recomendaciones a seguir por las personas que estén en presencia de una infección de cólera:

“En el momento que cualquier persona se halle atacada de cualquier ligera indisposición, durante la invasión cólerica, lo primero que debe hacerse, es recojerla en cama con buenos abrigos de lana, dieta rigurosa, y sintiéndose con alguna ansiedad, con dolores de vientre, algunos vómitos y diarrea, hacer uso del cocimiento blanco gomoso, de las lavativas de almidon con leche y yemas de huevos, de alguna infusión sudorífica, teiforme preparada con la flor de manzanilla y la menta piperita, añadiéndole algunas gotas del aceite esencial de anís o alguna cucharada de rom, repetidas estas tomas de media en media hora, hasta que se haya producido una abundante diaforesis, que es señal de que el enfermo está ya fuera de cuidado, procurando sostener dicha evacuación critica, por medio de la quietud, de las bayetas y ladrillos calientes a los pies y de alguna toma de la emulsion de arroz, ligeramente templada hasta que llegue el facultativo, que en vista de los síntomas que presenta el enfermo, puede disponer lo que crea mas conducente”.

Sobre el Contagio del Cólera morbo asiático

– **Teorías contagionistas y epidémicas.**

Los facultativos Díaz, Suárez, Lizana y Maestre presentan las dos tendencias vigentes en su actualidad respecto al “cólera morbo asiático”, que eran la contagionista y la epidémica:

“El fenómeno particular de esta enfermedad, que a primera vista parece ser el menos difícil de comprender, es el modo de cómo se efectúa su propagación o disminución, es decir si efectivamente se verifica por contagio o como en otras enfermedades por influjo

atmosférico, que es lo que sucede en las puramente epidémicas. Esta ruidosa cuestión entre contagionistas y epidemistas, aun no está completamente resuelta, a pesar de cuantos esfuerzos han hecho ambos partidos contricantes, sin que hasta el presente pueda decirse que la victoria se halla decidido por uno de ellos”.

– **Factores a favor del contagio.**

Los autores de la memoria, transcriben la carrera que sigue la enfermedad y las pruebas que favorecen que su opinión respecto al Cólera sea una enfermedad puramente contagiosa:

“La prueba mas poderosa que se presenta a favor del contagio, es la marcha progresiva y sucesiva que ha seguido esta enfermedad, pasando de reino a reino, de provincia a provincia, y de pueblo a pueblo, de las villas de Ganjes, donde tiene su cuna, hasta las mas remotas distancias de la tierra. Aunque hay enfermedades que sin ser contagiosas, siguen la misma carrera, sin embargo se verifica en ellas este fenómeno con mas celeridad, atacando a la vez en su curso una inmensa estension de terreno, invadiendo al mismo tiempo a un gran número de personas, siempre en la dirección que siguen los vientos, lo que no sucede en la enfermedad de que tratamos, que va pasando de una en otra población, atacando hoy a un individuo, mañana a otro, hasta que pasado su periodo de incubación que se efectúa del mismo modo que el de incubación. Añádase a esto las diferentes pruebas que hay de la trasportación de esta enfermedad, de un sitio infestado a otro sano, por medio de la navegación, de las carabanas y de los ejércitos y aun de personas aisladas que han pasado de un punto infestado a otro sano, contagiando a las personas con quien se han rozado, habiendo tardado en llegar a nosotros la primera vez que tuvimos la desgracia de ser invadidos de ella, 7 años y 20 la segunda, siendo la causa de ello la lentitud de los medios de transporte, habiendo sido desde el 54 hasta el presente mas

frecuentes sus invasiones, por ser mas veloces los medios de comunicación. Por todas estas razones, nosotros en nuestra pobre opinión, creemos que dicha enfermedad es puramente contagiosa”.

Medidas Sanitarias en una población susceptible de infección

Díaz, Suárez, Lizana y Maestre exponen al respecto la importancia en una población afectada de cólera, de la policía sanitaria, prescindiendo de la asistencia a teatros, misas; evitar la ociosidad, prescinden de todo tipo de excesos, reducir el número de habitantes de la población, quedándose solamente en la ciudad infestada las personas que por su profesión u oficio sean útiles para la curación y asistencia de los enfermos, como los médicos y farmacéuticos, herbolarios y droguistas, curas párrocos y demás sacerdotes de provincia, ayuntamiento y alcaldes de barrio, practicantes de Medicina, Cirugía y Farmacia, y todos aquellos que tengan una actividad o trabajo fijo que realzar, así como los destinados a ese sitio:

“Lo primero que debe hacerse en toda población que teme ser invadida por el huésped asiático, es encargar el buen orden y rígida observancia de las disposiciones concernientes a una buena policía médica: tales son entre otras la limpieza y aseo de las calles, plazas, mercados, casas de beneficencia, hospitales, cementerios, cuadras, mataderos y demás sitios de esta naturaleza; tener fuera de la población los estercoleros, las casas de animales inmundos, poner corrientes los albañales y sumideros y dar desagüe a las aguas estancadas, previniendo la formación de charcos o lagunas que pueden resultar de las lluvias; separando igualmente del centro de la población las manufacturas o laboratorios que puedan ser dañosos a los vecinos, como son, las fábricas de javon, tenerías, fábricas de velas de sebo y otras, cuyos gases tragados e inspirados, minan sordamente los fundamentos de nuestra existencia. Quitar

todas las trabas que se opongan al abastecimiento de víveres, prohibiendo severamente su adulteración, y procediendo en este punto con mucha madurez para no traer la afluencia de ellos a los mercados. Hacer uso de las fumigaciones para desinfectar los sitios en que hayan estado las personas procedentes de puntos infestados y hasta sus equipajes, y todo cuanto se haya rozado con ellos. No podemos pasar en silencio la necesidad y utilidad de las visitas domiciliarias, porque por este medio se corrigen los defectos de una mala arquitectura, dando ventilación y luz a los aposentos sombríos, húmedos y sofocados, blanqueando las paredes para sacar la inmundicia pegada a ellas, impidiendo la acumulación de muchas personas en viviendas estrechas, y atendiendo en fin, a todo cuanto puede contribuir a la salud de los habitantes. Debe tenerse mucho cuidado en una población infestada, en evitar las reuniones populosas, sea en los templos, teatros, etc., donde la acumulación de personas puede influir eficazmente a la alteración del aire atmosférico y al desarrollo de la enfermedad, y sobre todo precindiendo del contagio, el acaloramiento, la sofocación y demás incomodidades que sufren los concurrentes en ambos casos, no dejan de ser incomodidades muy perjudiciales en aquellas circunstancias que obran como predisponentes de la enfermedad reinante.

La mejor distracción que se puede emplear en semejantes casos, es procurar a las clases indigentes un trabajo regular y conforme a sus necesidades, para retraerlos de la ociosidad y la vagancia. Esta medida ha producido tan felices resultados durante las circunstancias azarosas que acabamos de atravesar, que hemos visto muchos jornaleros, que estando ocupados de día en sus talleres, se recogían temprano a sus casas, y se han librado de la afección cólica.

No menos evidente ha sido la experiencia, de lo perjudicial que son en semejantes casos, las comidas y franchelas que esta misma clase de gentes, hacia en los días festivos fuera de la población, donde se entregaban a toda

clase de escesos, siendo el día siguiente mucho mayor el número de los atacados.

Por lo tanto, la autoridad en casos análogos, debe procurar evitar dichas diversiones, no prohibiéndolas en forma de mandato, sino por medio de la persuasión y consejo.

Al presentarse el cólera en una ciudad populosa, la primera medida que debe tomarse, es la de reducir el número de sus habitantes, cuya medida es sin duda muy importante para minorar sus estragos. Con este objeto, deben ser expulsados inmediatamente de ella, los vagos y mal entretenidos, las prostitutas, los mendigos que no pertenezcan a dicha población; teniendo cuidado de recoger los que sean naturales de ella, a propósito y extramuros; donde sean socorridos los impedidos e inhábiles para el trabajo, y serán conducidos a los hospicios y casas de corrección, con igual destino, los mendigos; y últimamente aconsejando a las personas que gozando bienes de fortuna y les sea indiferente vivir en cualquier otro punto, se trasladen a el punto que crean mas conveniente. Los sujetos que deben quedarse en una ciudad infestada, son, todos los que en razón de su profesión u oficio sean útiles para la curación y asistencia de los enfermos, como los médicos y farmacéuticos, herbolarios y droguitas, curas párrocos y demás sacerdotes, autoridades locales, los gobernadores de provincia, ayuntamiento y alcaldes de barrio, practicantes de medicina, cirujía y farmacia, y todos aquellos que pueden vivir con un trabajo seguido y arreglado, con el cual proporcionen su subsistencia y la de su familia; así mismo los empleados que por razón de sus destinos no pueden separarse de él”.

Casos Clínicos

1ª Observación. Sala de Santa Brígida. Cama nº 2.

“Sala de Santa Brígida, nº 2. – Jaime Clotes Rebalde, soldado de la 4ª compañía del 4º batallón de Infantería de Marina, entrado en el hospital militar de la ciudad de Cartagena con procedencia de su cuerpo, el 15 de

Setiembre de 1865: dicho individuo de temperamento sanguíneo, decía no haber padecido mas enfermedad hasta que fue atacado de la que vamos a describir.

Cuando se presentó en la sala, tenía la lengua blanca y fría, sed, vómitos y evacuaciones características, afonía, pulso filiforme, supresión de orina y sudores generales frios; se empezó por suministrarle los auxilios espirituales; seguidamente se le dispusieron fuertes sinapismos en las extremidades inferiores y superiores, circuyendo su cuerpo de vasijas de agua hirviendo, abrigos de lana, la hipecacuana en cantidad de 24 granos en dos temas, con el intervalo de media hora de una a otra. Después que se hubo llenado esta indicación, se hizo uso del cocimiento de manzanilla, y las enemas del catecú diluido en cocimiento de arroz, las fricciones con la tintura alcohólica de mostaza, y el uso del hielo interiormente; con esta indicación insistiendo en ella, se logró que entrase en una reacción franca, pudiendo ir aumentándole gradualmente los alimentos, hasta que el 19 de Octubre salió curado de este hospital, después de haber estado 19 días en convalecencia”.

2ª Observación. Sala de Santa Brígida. Cama nº 1.

“Soldado de la 3ª compañía del mismo batallón y cuerpo Vicente Benavente; este individuo de temperamento sanguíneo nervioso, entró en dicha sala el día 25 del mismo mes y año que el anterior; los síntomas que presentaba eran los siguientes: lengua blanquizca y fría, sed intensa, ansiedad, vómitos y diarrea característicos, supresión de orina, calambres a las extremidades inferiores, frialdad general, cianosis y pulso imperceptible: el tratamiento consistió en las fricciones con el vinagre fenical para contener los calambres, sinapismos a las extremidades inferiores, sobre la región epigástrica, precordial, y a todo lo largo de la columna espinal, cocimiento blanco diascordiado, infusión de manzanilla, enema de catecú y uso del hielo anteriormente. Con este tratamiento se logró conseguir

su reacción, pudiendo ya hacer uso de las emulsiones gomosas, cocimientos de arroz, caldos ligeros, pasando después a los alimentos más nutritivos, hasta el día 16 de Agosto que salió de alta curado de su dolencia”.

3ª Observación. Sala de Santa Brígida. Cama nº 20.

“Soldado Pedro Noya Padret, perteneciente a la 2ª compañía de dicho batallón y cuerpo, entró en este hospital el 25 de Setiembre. Este individuo cuyo temperamento era sanguíneo, se presentó con vómitos y cursos, lengua fría, frialdad universal y el pulso casi imperceptible; inmediatamente se le colocó en la cama perteneciente al número ya referido, haciendo uso como medicamento interno, de una cucharada de vinagre fenical cada cinco minutos, dos sinapismos a los extremos inferiores y uso del hielo anteriormente. Con este tratamiento se logró que viniese la reacción, pudiendo empezar a hacer uso de la dieta vegetal, pasando después a la animal y sucesivamente alimentos más sólidos y nutritivos, hasta el 5 de Octubre que salió de este hospital completamente curado”.

4ª Observación. Sala de Santa Brígida. Cama nº 4.

“Cipriano Diaz Lara, soldado de la 5ª compañía del 2º batallón del regimiento infantería de Sevilla. Este individuo de temperamento sanguíneo nervioso, entró en este hospital procedente de su cuerpo, haciendo tres días que se hallaba indispuerto con inapetacia, mal estar general, borgorismos y muchas evacuaciones: el tratamiento consistió en la dieta vegetal, uso del cocimiento blanco diascordiado, la infusión de manzanilla, enemas con el vinagre fenical, recogimiento y abrigos de lana, posteriormente, se le dieron fricciones a las extremidades inferiores con el mismo vinagre fenical, se le pusieron sinapismos en las mismas y en las superiores, el uso del hielo, y fue trasladado a ocupar el mismo número que tiene, a la sala de Santa Brígida. Con este tratamiento fueron cediendo poco a

poco los síntomas, pudiendo hacer uso de la dieta animal, hasta que el día 8 de Octubre salió de este hospital curado”.

5ª Observación. Sala de Santa Brígida. Cama nº 15.

“José Llavador y Domench, soldado de la 1ª compañía del 4º batallón de infantería de Marina; entro el día 9 de Octubre a ocupar dicho número, presentando toda la sintomatología del cólera morbo asiático. Su tratamiento consistió en fuertes sinapismos a todas las extremidades y al epigastrio, cocimiento blanco gomoso diascordiado, uso del vinagre fenical interiormente cada media hora, ladrillos calientes a los extremos inferiores, enemas del catecú y fricciones con la tintura alcohólica de mostaza y al interior la infusión de la menta piperita y algunas gotas del aceite esencia de la misma, y se siguió con este mismo plan, hasta conseguir una reacción franca y completa y aumentándole gradualmente los alimentos, hasta el día 18 del mismo mes, que salió de alta completamente curado”.

Cuadro estadístico de la epidemia de Cólera morbo asiático que invadió este establecimiento, en 28 de Agosto de 1865, hasta la fecha en que termino

HOSPITAL MILITAR
de
MURCIA.

CUADRO estadístico de la epidemia del cólera morbo asiático que invadió este establecimiento, en 28 de Agosto de 1865, hasta la fecha en que termino.

| EJERCICIO. | ENTRADAS en los Cuartos. | | TOTAL de Entradas. | Curados. | Fallecidos. |
|--|--------------------------|---------------|--------------------|-----------|-------------|
| | en el Hospital. | en el Cuarto. | | | |
| EJERCICIO. | | | | | |
| 6.º Regimiento de Artillería á pié. | 5 | 0 | 5 | 2 | 3 |
| Infantería de Camisa núm. 27. | 17 | 1 | 18 | 10 | 8 |
| Idem de Sevilla núm. 23. | 3 | 2 | 5 | 3 | 2 |
| Idem de Carabineros del Reino. | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| TOTAL. | 27 | 4 | 31 | 16 | 15 |
| MARINA. | | | | | |
| Infantería de Marina. | 63 | 2 | 65 | 46 | 19 |
| Guardias de Arsenales. | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Marineros del Navio Reina D.ª Isabel 2.ª | 5 | 1 | 6 | 5 | 1 |
| Idem del Vapor Vigilante. | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| Idem de la Capitanía del Puerto. | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Idem del depósito de Arsenal. | 3 | 3 | 6 | 4 | 2 |
| TOTAL. | 76 | 6 | 82 | 59 | 23 |
| RESUMEN. | | | | | |
| Ejército. | 27 | 4 | 31 | 16 | 15 |
| Marina. | 76 | 6 | 82 | 59 | 23 |
| TOTAL. | 103 | 10 | 113 | 75 | 38 |

NOTA. No figuran en este estado, setenta individuos que durante esta época entraron con diarreas coloriformes, los cuales han curado con mas ó menos facilidad, segun la constitución y temperamento de los enfermos, el tratamiento y medicamentos empleados.

Gastagona 11 de Noviembre de 1865.

EL JEFE LOCAL,
Francisco Perdomo de la Cruz

Causas que al parecer han podido influir en que el Batallón de Infantería de Marina residente en esta plaza, haya tenido mayor número de enfermos atacados del cólera morbo asiático, relativamente a los demás cuerpos residentes en esta misma guarnición.

“En la parte higiénica hemos hablado del gran cuidado que debe tenerse con evitar la aglomeración de personas y en sitios sombríos y poco accesibles a los rayos solares, los que conservando mucha humedad y como es consiguiente pocas garantías de salubridad predisponen la naturaleza a que reciba mas fácilmente el contagio colérico; esto precisamente se ha observado en el cuartel de Marina de esta ciudad, donde por sus malas condiciones higiénicas, por sus habitaciones sombrías y por otras causas que no nos es fácil enumerar, empezó a desarrollarse la infección colérica, remitiendo a este hospital un número considerable de enfermos, relativamente a la fuerza residente en dicho cuerpo, y tan verdadero es este aserto, que en el momento que las tropas evacuaron el antedicho edificio, siendo trasladadas al Arsenal de esta plaza y alojadas en habitaciones secas, ventiladas y bañadas por la luz del sol, quedaron completamente limpios del contagio. Lo mismo sucedió en el cuartel del Rey, donde estaba acuartelada la Artillería del 6º regimiento de a pie, perteneciente a esta guarnición; pero los gefes de dicho cuerpo precedieron inmediatamente a la evacuación del edificio, acantonando sus tropas fuera de dicha ciudad, con cuya medida quedaron libres del contagio. Por el contrario, las tropas que estaban acuarteladas en el de Antigüones, que goza de condiciones higiénicas enteramente contrarias a los dos anteriores, gracias a esta circunstancias y a las muy prudentes medidas por el Excmo. Sr. General Gobernador de esta plaza, ha mandado a este hospital menor número de enfermos, los que si bien han llegado de alguna gravedad, ha sido porque ocultando sus padecimientos, han dado pábulo al desarrollo de los síntomas de él.

Los vientos reinantes durante la invasión cólera, han sido el Oeste y el Sur, con alguna variación en sus cuadrantes intermedios; advirtiéndose que cuando reinaba el Oeste era mayor el número de invasiones, porque coincidía con el mayor aumento de calor, marcando el termómetro de 36 a 37° del centígrado, y 32 a 33° de Reaumur. La columna barométrica, se ha mantenido en variable, con tendencia a bajar a buen tiempo. Las fases de la luna, también han influido notablemente en el aumento de invasiones, porque desde el cinco de Setiembre hasta el cinco de Octubre que fue cuando estuvo la infección en todo su apogeo, durante las de las fases del referido astro, se notó recrudescencia de la enfermedad.

La marcha que en la presente invasión ha seguido la enfermedad, ha sido anómala y capciosa, manifestando tendencia a la aclimatación, como si quisiese esporadizarse entre nosotros, sintiendo dejar tan pronto su visita, que desde los últimos días de Julio en que empezó a sentirse su influencia, hasta el 28 de Agosto en que fue declarado, estuvo un mes casi escondido entre nosotros, si puede permitírse nos esta frase, atacando a uno, después a otro, luego a ninguno, hasta que por fin se manifestó con toda su intensidad, habiendo durado su permanencia entre nosotros tres meses.

De todo cuanto dejamos espuesto, deducimos: 1° Que el cólera morbo asiático, es una enfermedad que la ciencia puede curar en el día con facilidad, en el primer periodo, con muchas probabilidades de buen éxito en el segundo, y triunfando con gloria en muchos casos del tercero. 2° Que la consideramos como contagiosa, por indicarle así su marcha y modo de propagación. Y 3° Que con las prudentes medidas sanitarias y el buen régimen de cuarentena por mar y tierra a los procedentes de puntos infestados de dicha plaga, puede lograrse su completa estincion de nuestro suelo”.

3.2.5. Vínculos de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz con el Hospital de Cartagena.

Recepción de la memoria. Censura. Solicitud y concesión de Título de Académico Corresponsal de la Real de Medicina y Cirugía de Cádiz en Cartagena a los médicos del Hospital Militar de la Armada de Cartagena, autores del trabajo sobre la historia del Cólera morbo en el Hospital Militar de Cartagena en 1865.

La memoria es recibida por su Secretario Don Juan Ceballos que la pasa al Académico de Número Don José María Fita para su censura firmando en Cádiz el 27 de marzo de 1866, una vez que el Dr. Fita considera el trabajo presentado por los cuatro profesores de la Armada del Hospital Militar de Cartagena digno de acogida en la Academia y sus autores acreditados con el título de Socios Corresponsales de la corporación en Cartagena.

El Académico José María Fita firma la censura el 23 de marzo de 1866 y la dirige al Vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina y Cirugía de la provincia de Cádiz.

La memoria del cólera morbo sufrido en el Hospital Militar de Cartagena en los meses de agosto, septiembre y octubre de 1865 va dirigida al Presidente y Socios de la Academia Nacional de Medicina y Cirugía de Cádiz, por sus autores solicitando que hagan un análisis de la misma, y que presenten su censura; para poder optar al título de Académico Corresponsal de la referida corporación en Cartagena.

Los autores, doctores Díaz y Lara, Suarez, Lizana y Maestre de San Juan firman la solicitud en Cartagena el 30 de enero de 1866.

El censor en su veredicto, expone que el trabajo sobre la epidemia del Cólera Morbo asiático es una historia fidedigna que indica sus graduaciones y formas, autopsia, causas, diagnóstico, pronóstico, método curativo, normas que deben darse al público para auxiliar a los contagiados de la epidemia, medidas sanitarias para las poblaciones afectadas, así como observaciones prácticas y un resumen

estadístico del número de enfermos epidemia-dos que fueron asistidos en el Hospital Militar de Cartagena; el Académico Censor José María Fita resalta la erudición, conciencia médica y datos de interés que se presentan con sencillez, fruto de la observación analítica que se ha prestado en su actuación y redacción; por lo que el trabajo es digno de su acogida en la Academia y sus autores son merecedores del título de Socios Corresponsales de la Institución y expone que la Academia dictamine lo que crea oportuno.

3.2.6. Conclusiones

A lo largo de las páginas de este capítulo, hemos tratado de hacer un estudio fidedigno que trata de la Historia sobre el Cólera Morbo Asiático en el Hospital Militar de Cartagena, según documentación de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, a través de una memoria redactada y enviada por los profesores Francisco Díaz y Lara, don José María Suárez, don Francisco Lizana y don Saturnino Maestre de San Juan. Médicos del Cuerpo de Sanidad de la Armada con destino en el Hospital Militar de Cartagena.

Habiendo analizado y valorado las fuentes y después de consultar bibliografía sobre el tema podemos decir a modo de conclusiones:

Díaz y Lara, Suárez, Lizana y Maestre de San Juan cumplen con este trabajo los requisitos como médicos del Cuerpo de Sanidad de la Armada, responsables de los enfermos afectados de la epidemia de cólera, dedicando su memoria al Consultor del Cuerpo de Sanidad Militar en la Armada del Departamento de Cartagena, como muestra del cariño y respeto que le profesan.

Los autores seccionan la memoria en una serie de apartados que incluyen los siguientes contenidos:

- Revisión de la Literatura sobre cólera morbo asiático.
- Descripción de la sintomatología según sus graduaciones y formas.
- Presentación de los caracteres de los cadáveres de los coléricos.

- Exposición de las posibles causas que pueden provocar la enfermedad.
- El diagnóstico atendiendo a la descripción de la sintomatología.
- Pronóstico de la enfermedad en los diferentes periodos y formas.
- Consejos que deben darse al público para socorrer a cualquier invadido de cólera hasta la llegada del facultativo.
- Ideas sobre el contagio.
- Indicación de las medidas sanitarias que deben tomarse en una población que teme ser infestada.
- Presentación de cinco observaciones correspondientes a casos clínicos de enfermos ingresados con la enfermedad.

Los periodos del Cólera morbo asiático que se caracterizan según la sintomatología presentada, son el Premonitor o colerina, el segundo periodo o de desarrollo y el tercer periodo o periodo álgido.

Los autores de la memoria refieren que el tiempo en que transcurren los periodos suele ser de cuatro u ocho días, pero no siempre los síntomas se definen claramente en cada periodo y a veces se superponen los periodos, caracterizándose la resolución de la enfermedad por una erupción granulosa.

Las formas de la enfermedad que se vislumbran en la exposición de la memoria son el cólera fulminante, la forma apopléctica, el carácter tifoideo, y la forma tetánica.

En las autopsias de los cadáveres coléricos se estudian las características externas e internas.

Se refiere el color azulado de los cadáveres coléricos.

Respecto a las características internas se vislumbran las observaciones referidas a:

- Cráneo y Médula Espinal.
- Cavidad torácica.
- Bajo Vientre.

Se explican las causas del “Cólera morbo asiático”, respecto a la edad, sexo, temperamento y condiciones que predisponen a contraerlo.

Los autores de la memoria exponen que se-

gún la sintomatología que ellos han recogido, y la constitución médica de su actualidad, se puede confirmar el diagnóstico.

Se informa del pronóstico en los diferentes periodos del Cólera Morbo Indiano.

El Método terapéutico es diferente en cada periodo y forma la enfermedad.

En el primer periodo el tratamiento se basa en métodos higiénicos y la administración de infusiones calientes para provocar la transpiración; y una vez producida ya el enfermo está en condiciones de tomar poción de cocimiento blanco en pequeñas dosis; también se aplican lavativas de caldo de arroz con láudano; si existen vómitos se aplica espíritu de alcanfor, o bebidas carbónicas y gaseosas, excepto cuando haya “saborra” gástrica que se debe administrar la ipecacuana que además impide la diarrea y favorece la transpiración.

En el segundo periodo, se aplican los mismos remedios higiénicos y terapéuticos que en el primero pero con más insistencia hasta producir reacción favorable, y sino fuera suficiente, recurrir a las preparaciones ferruginosas, causticas y astringentes enérgicos ya solos o mezclados con agua o jarabe de menta piperita. Para calmar los dolores se aplican tinturas de alcohol alcanforado, con aceite esencial de mostaza y tintura de cantáridas.

En el tercer periodo llamado ciánico se aplica la misma medicación que en el primero y segundo, pero de forma más enérgica; siendo ayudados en algunos casos del uso del opio en los intervalos de los preparados ferruginosos.

Cuando el Cólera toma la forma tifoidea, se administran por vía oral los preparados fenicales; y vejigatorios en los brazos y piernas.

La prueba más convincente sobre el contagio del cólera morbo es la marcha progresiva y sucesiva que ha seguido esta enfermedad, pasando de reino a reino, de provincia a provincia y de pueblo a pueblo, considerando que es puramente contagiosa.

Respecto a las medidas sanitarias que deban tomarse en una población que tome ser invadida de cólera morbo asiático:

- Buena policía médica.

- Evitar las reuniones masivas que pudieran influir en la alteración del aire atmosférico y el desarrollo de la enfermedad.
- Régimen de vida ordenado.
- Reducir el número de habitantes de las ciudades dirigiendo la expulsión por las autoridades hacia las personas con actividades que no favorecen a la sociedad, las prostitutas, los mendigos que no sean de la población, teniendo especial cuidado de recoger los que sean naturales de ella, en locales adecuados y extramuros, donde se puedan socorrer los impedidos, y mendigos poder ser y conducidos a los Hospicios.

Las personas que deben permanecer en una ciudad afectada de cólera son todas aquellas que en razón de su profesión tenga responsabilidad en la curación y asistencia de enfermos, como los médicos, farmacéuticos, herbolarios y droguistas, curas párrocos y sacerdotes, autoridades locales, gobernadores de provincia, ayuntamiento y alcaldes de barrio, practicantes de Medicina, Cirugía y Farmacia.

Se presentan cinco observaciones de casos clínicos de enfermos afectados de cólera morbo indiano; siendo recogidos los datos a la cabecera de la cama.

La memoria sobre el Cólera Morbo Asiático estudiada estuvo al nivel científico de la época, de forma que el resultado de la censura fue favorable para los autores, siéndoles concedido el Título de Académico Corresponsal en la Real de Medicina de Cádiz en Cartagena a los Médicos del Cuerpo de Sanidad de la Armada don Francisco Díaz y Lara, don José María Suárez, don Francisco Lizana y don Saturnino Maestre de San Juan.

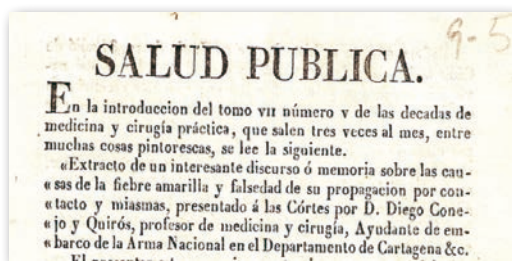
3.3. La Fiebre Amarilla en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz por el Académico Corresponsal en Cartagena José Furio, Profesor Médico Militar de la Armada.

3.3.1. Literatura profesional del autor.

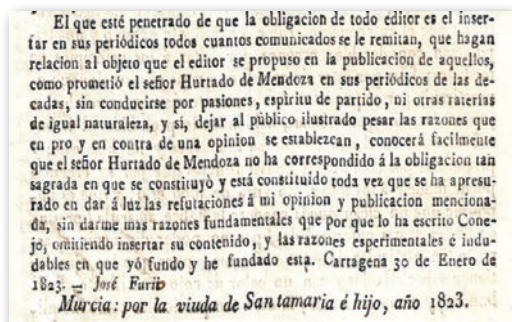
José Furio fue un Profesor de Medicina re-

sidente en Cartagena de Levante. Figura en el listado de Corresponsales a los que se les mandó una Circular el 9 de Marzo de 1840 pidiendo que enviasen trabajos. De este Corresponsal se conserva un trabajo literario, que es la base de este estudio y cuya descripción es la siguiente:

[FURIO, José]. Salud Pública. [Sobre Fiebre Amarilla]. Cartagena, 30 de enero de 1823. 4 pp. (205 x150 mlm.). Impr. por la viuda de Santa María e hijo. Murcia. 1823.



Portada de la memoria correspondiente al Leg. IX-6



Última página de la memoria correspondiente al Leg. IX-6

3.3.2. Estudio del profesor José Furio.

Prolegómenos. Décadas de Medicina y Cirugía práctica

En las Decadas de Medicina y Cirugía práctica, ve la luz un artículo sobre la fiebre amarilla que es analizado por el Profesor de Medicina José Furio, siendo su crítica publicada en Cartagena en fecha de 30 de enero la memoria de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz que hemos seleccionado para que sea la base de este trabajo. Furio justifica la elec-

ción del tema para su análisis por el interés en defender claramente el contagio de la enfermedad.

La memoria correspondiente al artículo publicado en Las Décadas fué presentado a las Cortes por su autor D. Diego Conejo y Quirós, dada su condición de Diputado, y muestra su postura no contagionista en la propagación de la fiebre amarilla.

En el encabezamiento de su publicación, Furio refiere que el editor justifica la publicación en Las Décadas por ser el autor del artículo D. Diego Conejo y Quirós profesor de Medicina y Cirugía, Ayudante de embarco de la Armada Nacional en el Departamento de Cartagena y Diputado a Cortes:

“En la introduccion del tomo VII número V de las decadas de medicina y cirugia práctica, que salen tres veces al mes, entre muchas cosas pintorescas, se lee la siguiente: Extracto de un interesante discurso ó memoria sobre las causas de la fiebre amarilla y falsedad de su propagacion por contacto y miasmas, presentado á las Cortes por D. Diego Conejo y Quirós, profesor de medicina y cirugia, Ayudante de embarco de la Armada Nacional en el Departamento de Cartagena &c.

El presentar esta memoria cosas tan interesantes y originales como convincentes sobre el no contagio de la fiebre amarilla, y el habernos invitado á su insercion un profesor y diputado á Cortes, nos parecen razones suficientes para dar lugar á un extracto en nuestro periódico, cuyos estrechos límites sentimos que no nos permitan insertar en toda la estension; sin embargo, para no privar á nuestros lectores de una materia tan importante, fruto de cincuenta años de una práctica mas rigurosa, procuraremos no omitir nada de los esencial á fin de que nos convenzamos de la futilidad ó debilidad de los argumentos de aquellos que arrastrados, ya por ignorancia ó error, ó ya por un interés particular &c. claman desde la mesa ó el gabinete por la existencia del contagio en la fiebre amarilla &c. &c. &c.”

Furio expone que la publicación del artículo de Conejo es perjudicial para la Salud Pública porque no pudo experimentar su profesión en la fiebre amarilla de Cartagena por haber perdido la vista en una época anterior que la patología se presentara :

“La incertidumbre de sus observaciones; las ilegítimas consecuencias que deduce; la falsedad de sus premisas; lo falaz de sus asertos; los errores de patología ó de los principios elementales de medicina; lo perjudicial de su publicación; su imposibilidad física para poder ensayar experimentos por estar ciego totalmente desde antes que Cartagena esperimentase el azote de la fiebre amarilla que en su memoria indicada nos cita; la absoluta y escrupulosa obligacion que tengo, por mi ministerio de manifestar al público sus nulidades; y el amor á la humanidad y el celo por la gloria de mi profesion médica, me compeleen imperiosamente á patentizar lo contrario, no con razones sofisticas ni pomposas, sino con los hechos comprobados por sugetos fidedignos que acompañaron en su referida navegacion. Que un acaecimiento se desfigure en la materia y forma de su naturaleza y origen, es una cosa disimulable; pero que lo no sucedido se cuente y narre como positivo para sostener su sistema ú opinion, es muy chocante, original y punible en materias tan trascendentales; tal és, á mi parecer, el contenido de la memoria de Conejo”.

Propagación no contagiosa de la enfermedad. Tesis de Conejo

Furio expone la experiencia de Conejo como primer facultativo del navío San Lorenzo de la Escuadra de Aristizabal que había partido de Cádiz en Junio de 1793 y que durante su travesía se muestra partidario del carácter no contagionista de la fiebre amarilla en los casos que se le han presentado:

“Refiere este en su historia que en Junio de 1793, salió de Cádiz la Escuadra de Aristizabal, y que él iba á bordo del navío San Lorenzo de primer facultativo; que este escoltaba un crecido comboy y que despues de

haber pasado el trópico por causas de una tripulacion de 800 plazas y de agua entrada en el entrepuente, maderas para su contruccion muy fetidas &c. se desarroyó la fiebre amarilla sin que se hubiese comunicado á los demas buques, y que hallándose yá en Puerto Cabello con la referida escuadra, despues de algun tiempo de hospitales, hizo embarcar los enfermos que habia en ellos con la fiebre amarilla, y que de este modo consiguió restablecer la salud de los enfermos; y que en los Dardanelos, Constantinopla y en Cartagena en los años 1803, 1804, 9, 10, 11 y 12, observó la misma fiebre sin que se contagiese nadie, por mas roce por contacto ni miasmas que hubo en el campo y fuera de la Ciudad con los contagiados ó epidemiados &c. &c. &c.”.

Propagación contagionista de la enfermedad. Tesis de Furio

Furio hace una exposición de los acontecimientos que tuvieron lugar en la ciudad de Cartagena , en el campo , barrios cercanos y Extramuros de la misma con el propósito de acreditar el carácter contagionista de la fiebre amarilla que defienden todos los que estuvieron allí excepto el Señor Conejo por causa de su ceguera :

“Omito hacer una prolija relacion de los hechos acaecidos en Cartagena en los referidos años que desmienten enteramente este aserto por ser muy obvio á todos los que lo presenciaron ó estuvieron en las referidas epidemias; pero para los que tubieron la fortuna de no haberse encontrado en ellas hago saber que en Cartagena no hubo tal enfermedad de fiebre amarilla en los años 1803 y 1809, y que tanto el campo como los barrios inmediatos ó estramuros de la Ciudad, fueron cruelmente contagiados por los enfermos y ropas de estos que salieron de la Ciudad á refugiarse en estos sitios, excepto en el año 1804, cuya razon la fundo en que los sugetos de dichos parajes que no se rozaron con los enfermos, se libertaron de este azote; prueba nada equívoca de ser contagiosa por roce ó

por contacto. Esto es tan cierto, como saben todos los de este pueblo, y no hay una persona que lo contradiga, excepto el señor de Conejo que ni lo vió, ni lo pudo ver por falta de ojos”.

La Historia de la fiebre amarilla en la navegación de Conejo según Furio

Furio considera que el relato de Conejo referido a la fiebre amarilla en su travesía marítima no es veraz y que ha sido publicado en las *Décadas de Medicina y Cirugía practicas* porque conviene a su círculo que se tenga la idea no contagionista respecto a la propagación de la fiebre amarilla, y para acreditar su postura expone la declaración de “don Cerapio Ximenez”, Primer Profesor de la Armada Nacional en el Departamento de Cartagena, que es conocido por su fama de probar los acontecimientos, revelando el contagio de la fiebre amarilla que tuvo lugar en la expedición de Conejo en la que el también participó como Primer facultativo del navío San Isidro, otros compañeros de Conejo de mayor graduación también revelaron los hechos, Furio hace referencia a la inmunidad que produce la fiebre amarilla en las personas que la han padecido con lo que pretende también dejar expuesto la falsedad de la memoria de Conejo, refiriendo que si la tripulación de su navío hubiera padecido la fiebre amarilla no la hubiera vuelto a padecer en Puerto Cabello donde si se puede acreditar que la sufrieron :

“(…) y pasando á justificar la falsedad de la historia de Conejo sobre lo referido en su navegacion, tan cacareada en las mencionadas decadas, por convenir asi á sus secuaces, manifestaré la declaracion que ha hecho don Cerapio Ximenez, primer profesor de medicina y cirugia de la armada nacional en este departamento, hombre conocido por su probidad, reservándose otros sugetos de mayor graduacion que acompañaron á Conejo en la espresada navegacion, y es como sigue. Declara don Cerapio Ximenez que acompañó á Conejo en la indicada expedicion, hiendo de primer facultativo en el navío san Isidro, y que en todo el camino se conservó toda la

escuadra sana hasta que llegó á Puerto-Cabello, y que á pocos días de esto fue cayendo enferma de la fiebre amarilla subcesivamente toda la tripulacion hasta la del navío san Lorenzo donde iba Conejo, y que por la considerable mortandad, determinó el Intendente y demas Gefes se embarcasen todos los enfermos y fuesen conducidos á Bayaja (Isla de Santo Domingo) y que Conejo pasase á Cádiz con los convalecientes, como asi todo se verificó; pero que á pocos días de haber colocado los enfermos en los hospitales interiores de Bayaja, fue cayendo enferma la guarnicion europea de aquella plaza que antes estaba sana enteramente; y añade, en primer lugar, que esta guarnicion fue contagiada por los enfermos de la escuadra indicada, y en segundo, que si la tripulacion del navío de Conejo hubiera pasado la fiebre amarilla en la navegacion, como refiere en su historia dicho Conejo, no la hubiera buuelto á pasar en Puerto-Cabello, como la pasó justificadamente; prueba nada equívoca de la falsedad de su aserto”.

Reflexiones de Furio. La memoria de Conejo: Incierta. Falaz. Inconsecuente. Errónea. Impracticable. Perjudicial para la Salud Pública

José Furio, una vez estudiada la memoria de Conejo hace unas deducciones, entre las que la considera incierta, por la declaración de “don Cerapio Ximenez” y los hombres de mayor graduación que Conejo , es imaginaria por estar fundada en observaciones que no son reales, inconsecuente por sus contradicciones, ya en unas ocasiones considera la fiebre amarilla epidemia y en otras endemia, errónea por faltar a los principios de la Medicina, es perjudicial porque induce a error a las personas transmitiendoles una idea no contagionista de la enfermedad, y por último es impracticable porque Conejo es ciego, por lo que no puede visualizar a estos enfermos que presentan unos signos y síntomas tan característicos :

“De lo dicho se deduce; que la indicada memoria tiene las cualidades arriba espresa-

da á saber, incierta, falaz, inconsecuente, errónea, falsa, impracticable por sí, y perjudicial á la salud pública. Es incierta por lo que declara don Cerapio Ximenez y los demas sugetos de alta graduacion, falaz por ser imaginaria; inconsecuente por sus contradicciones, puesto que ya coloca la fiebre amarilla en la clase de epidémicas, yá en las de endémicas; en la primera para su apoyo, cita á Hipocrates en su libro de aere, aquis et locis, y en la segunda, para lo mismo, dice; que se desarrolló en el navío por causas locales; á saber, por la putrefaccion que causaron las aguas entradas por el entrepuente, calor preexistente excesivo y una tripulacion considerable; errónea por faltar á los principios de medicina; falsa por estar simentada en aereas observaciones; impracticable por sí por estar absolutamente ciego y ser conducido por un lazarrillo para visitar, habiéndoselo prohibido el tribunal superior en el año 16 que se le notificó y no hizo caso; y perjudicial por las funestas consecuencias que por su creencia puede inducir á los ilusos. En vista de todo esto, y que es imposible de las demas enfermedades por no poder distinguir el aspecto tan particular de estos enfermos, pues que los ojos los tienen sobre saltados y con un color de rojo amarillento, furibundos, y como asustados; la cara tan particular como inesplicable, y demas síntomas y escritos sugetos unicamente al conocimiento y vista del facultativo”.

Defensa de Furio ante las refutaciones realizadas por Conejo sobre sus observaciones de las epidemias de fiebre amarilla acaecidas en Cartagena

Habiendo publicado José Furio una serie de observaciones en el Suplemento del Diario de Barcelona con fecha 8 de Febrero de 1822 cuya temática eran las epidemias de Cartagena de 1804, 1810, 1811 y 1812 fueron refutadas por Conejo en el tomo 9º, núm. 8, de Las Décadas de Medicina y Cirugía practicas, ante esta situación, Furio pretende defender que Conejo no es el facultativo tan experimentado

que dicen los editores de Las Décadas, ya que es normal su error cuando por falta de la vista no pudo tener el conocimiento de la enfermedad, y por consiguiente su origen, causas, forma y modo de propagarse. Para conseguir su objetivo, Furio presenta documentación acreditativa de las epidemias incluyendo casos prácticos a don Manuel Hurtado de Mendoza que tiene la obligacion como todo editor de insertar en sus periódicos todos cuantos informes se le remitan, que tengan relacion con el objetivo que se había propuesto como prometió el señor Hurtado de Mendoza de publicar en sus periódicos de Las Decadas, sin dejarse llevar por las pasiones, tomar partido, ni otros motivos de igual índole, y sí, proporcionar al público la información adecuada a pesar de las razones que a favor y en contra de una determinada opinión, teoría o pensamiento se establezcan.

Furio expone que el editor, Hurtado de Mendoza no ha respondido al deber profesional al que se comprometió y está obligado cada vez que se presenten las circunstancias; y sin embargo rapidamente favoreció que vieran la luz las refutaciones a su opinión y a su publicación, sin darle mas razones fundamentales que decirle que lo hacía porque lo había escrito Conejo, omitiendo publicar las experiencias contagionistas razonadas sobre las epidemias de fiebre amarilla de Cartagena escritas por Furio en Las Décadas:

“¿cómo tiene valor el señor de Conejo para refutar las observaciones que hice en las referidas epidemias de fiebre amarilla que padeció Cartagena, con tal vilipendio, hasta el extremo de asegurar el que no merecen fe, ni crédito? ¿con qué ojos mirarla los casos que cito en ellas y publiqué en Barcelona en el suplemento al diario de 8 de febrero último cuando ni los vió, ni pudo verlos? ¿es este el facultativo tan experimentado que dicen los editores de las decadas? Buena práctica es de errar cuando por falta de la vista no pudo alcanzar el conocimiento de la enfermedad, y por consiguiente su origen, causas, forma y modo de propagarse: no en balde dijo en

la referida memoria que en Cartagena hubo epidemia de fiebre amarilla en los años 1803 y 1809, lo que se puede aplicar á lo que igualmente dice de los Dardanelos y Constantinopla, pues que en tales regiones jamas se ha experimentado semejante enfermedad, y si solo la de la peste levantina ó del Bubón, según aseguran todos los prácticos de buena fe. Todos estos datos y muchos mas manifesté á don Manuel Hurtado de Mendoza en una memoria que le remití para que la publicase en sus decadas, con solo el objeto de beneficiar á mis semejantes; pero este señor con su parcialidad, no solo hizo un total desprecio de su contenido, como puedo justificar por carta suya que me remitió, si que acaba de publicar en su periódico, tomo 9º, num 8º, una impugnacion de Conejo al suplemento del diario de Barcelona fecha 8 de febrero último que publique, relativo á las epidemias de fiebre amarilla que padeció Cartagena en los años 1804, 10, 11, y 12, sin mas razones de ciencia que las de cabo de escuadra, negando lo ocurrido, solo por su palabra, haciéndose testigo de vista que no tiene ni tenía el aquella época. El señor Hurtado de Mendoza tenía todas estas pruebas á la vista y mis ruegos para su publicacion, y no quiso por sus fines particulares.

El que esté penetrado de que la obligacion de todo editor es el insertar en sus periódicos todos cuantos comunicados se la remitan, que hagan relacion al objeto que el editor se propuso en la publicacion de aquellos, como prometió el señor Hurtado de Mendoza en sus periódicos de las decadas, sin conducirse por pasiones, espíritu de partido, ni otras materias de igual naturaleza, y sí, dejar al público ilustrado a pesar de las razones que en pro y en contra de una opinion se establezcan, conocerá facilmente que el señor Hurtado de Mendoza no ha correspondido á la obligacion tan sagrada en que se constituyó y está constituido toda vez que se ha apresurado en dar á luz las refutaciones á mi opinión y publicacion mencionada, sin darme mas razones fundamentales que por que lo ha escrito

Conejo, omitiendo insertar su contenido, y las razones experimentales é indudables en que yo fundo y he fundado esta. Cartagena 30 de Enero de 1823 = José Furio.

Murcia: por la viuda de Santamaria é hijo, año 1823^o.

3.3.3. Conclusiones.

A lo largo de las páginas de este capítulo, hemos tratado de hacer un estudio fidedigno que trata de La Fiebre amarilla en Cartagena, según documentación de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, a través de una memoria que fue enviada por el profesor José Furio, Profesor de Medicina residente en Cartagena de Levante y Corresponsal de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.

Habiendo analizado y valorado las fuentes y después de consultar bibliografía sobre el tema podemos decir a modo de conclusiones:

José Furio cumple con este trabajo con los requisitos de Académico Corresponsal de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, respondiendo al comunicado que se les envía a los Corresponsales de esta Institución para que remitan sus trabajos sobre su zona de referencia, en este caso Cartagena.

En las *Decadas de Medicina y Cirugía práctica*, ve la luz un artículo sobre la fiebre amarilla que es analizado por el Profesor de Medicina José Furio que a su vez publica en Cartagena en fecha de 30 de Enero de 1823, siendo el análisis publicado de Furio la memoria de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz que hemos seleccionado para que sea la base de este trabajo.

Furio justifica la elección del tema para su análisis por el interés en defender claramente el contagio de la enfermedad.

La memoria correspondiente al artículo publicado en *Las Décadas* fué presentado a las Cortes por su autor D. Diego Conejo y Quirós, dada su condición de Diputado, y muestra su postura no contagionista en la propagación de la fiebre amarilla.

En el encabezamiento de su publicación, Furio refiere que el editor justifica la publi-

cación en *Las Décadas* por ser el autor del artículo D. Diego Conejo y Quirós profesor de Medicina y Cirugía, Ayudante de embarco de la Armada Nacional en el Departamento de Cartagena y Diputado a Cortes.

Furio expone que la publicación del artículo de Conejo es perjudicial para la Salud Pública porque no pudo experimentar su profesión en la fiebre amarilla de Cartagena por haber perdido la vista en una época anterior a la que la patología se presentara.

Furio expone la experiencia de Conejo como primer facultativo del navío San Lorenzo de la Escuadra de Aristizabal que había partido de Cádiz en Junio de 1793 y que durante su travesía se muestra partidario del carácter no contagionista de la fiebre amarilla en los casos que se le presentaron.

Furio hace una exposición de los acontecimientos que tuvieron lugar en la ciudad de Cartagena, en el campo, barrios cercanos y Extramuros de la misma con el propósito de acreditar el carácter contagionista de la fiebre amarilla que defienden todos los que estuvieron allí excepto el Señor Conejo por causa de su ceguera.

Furio considera que el relato de Conejo referido a la fiebre amarilla en su travesía marítima no es veraz y que ha sido publicado en *Las Décadas de Medicina y Cirugía practicas* porque conviene a su círculo que se tenga la idea no contagionista respecto a la propagación de la fiebre amarilla, y para acreditar su postura expone la declaración de “don Cerapio Ximenez”, Primer Profesor de la Armada Nacional en el Departamento de Cartagena, que es conocido por su fama de probar los acontecimientos, revelando el contagio de la fiebre amarilla que tuvo lugar en la expedición de Conejo en la que el también participó como Primer facultativo del navío *San Isidro*, otros compañeros de Conejo de mayor graduación también revelaron los hechos, Furio también hace referencia a la inmunidad que produce la fiebre amarilla con lo que pretende también dejar expuesto la falsedad de la memoria de Conejo, refiriendo que si la tripulación de su

navío hubiera padecido y superado la fiebre amarilla no la hubiera vuelto a sufrir en Puerto Cabello donde si se puede acreditar que se dio la patología.

José Furio, una vez estudiada la memoria de Conejo hace unas deducciones, entre las que la considera incierta, por la declaración de “don Cerapio Ximenez” y los hombres de mayor graduación que Conejo, es imaginaria por estar fundada en observaciones que no son reales, inconsecuente por sus contradicciones, ya en unas ocasiones considera la fiebre amarilla epidemia y en otras endemia, errónea por faltar a los principios de la Medicina, es perjudicial porque induce a error a las personas transmitiéndoles una idea no contagionista de la enfermedad, y por último es impracticable porque Conejo es ciego, por lo que no puede visualizar a estos enfermos que presentan unos signos y síntomas tan característicos.

Furio expone algunos signos de los enfermos de fiebre amarilla, refiriendo que tienen los ojos sobresaltados y con un color de rojo amarillento, furibundos, y como asustados; la cara tan particular como inexplicable, y los demás síntomas sujetos unicamente al conocimiento y vista del facultativo.

La memoria sobre la fiebre amarilla estudiada estuvo al nivel científico de la época, quedando expuestas las dos posturas respecto a la propagación de la enfermedad que existían, la contagionista de Furio y la no contagionista de Conejo, a su vez el concepto de inmunidad es defendido por Furio.

3.3.4. La Fiebre Amarilla desde la época estudiada hasta la actualidad.

En 1823, fecha de la memoria, todavía no se conocía la etiología de la fiebre amarilla; hubo que esperar bastantes años hasta que Carlos Juan Finlay, médico cubano y un eminente científico la descubrió. El doctor Finlay fue un profundo e intenso investigador de la fiebre amarilla y por sus análisis llegó a la conclusión de que la enfermedad se realizaba por un agente intermediario. Existe una anécdota que

dice que estando una noche rezando el rosario, le llamó la atención un mosquito zumbando a su alrededor. Entonces fue cuando decidió investigar los mosquitos. Con sus modestos medios fue capaz de investigar al mosquito *Aedes Aegyptii* como el agente trasmisor de la enfermedad. Sus estudios le llevaron a entender que era la hembra fecundada de esta especie la que transmitía la enfermedad.

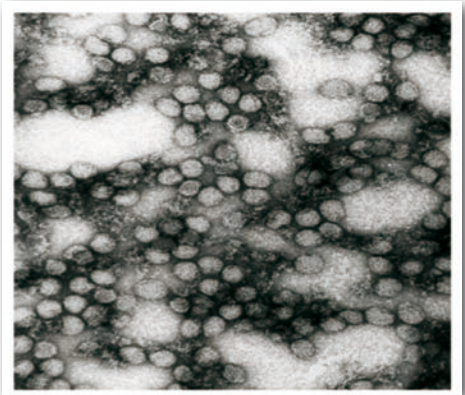
En la actualidad se sabe que el virus de la fiebre amarilla pertenece al género Flavivirus.



Carlos Juan Finlay (Camaguey 1833-La Habana 1915)



Aedes Aegyptii: principal vector de la fiebre amarilla



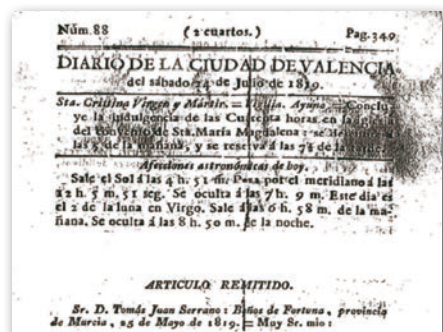
Virus de la fiebre amarilla. Flavivirus

3.4. Artículos sobre los Baños de la Fortuna de Murcia, en 1819, por su Director Francisco Sanmartín, según documentación de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.

3.4.1. Presentación de la Memoria a la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz.

La memoria la conforman dos periódicos enviados a la Real Academia de Medicina y Cirugía, en su etapa de Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz; cuya descripción es la siguiente:

[SANMARTIN, Francisco]. [Artículo sobre los baños de la Fortuna, provincia de Murcia]. "Diario de la Ciudad de Valencia" n° 88, sábado 24 de julio de 1819 y n° 89, domingo 25 de julio de 1819, pp.349-351 y 353-355 respectivamente (210 x 150 mlm.). Impr. por D. Francisco Brusola. Leg. de Memorias VII-24.



Diario de la Ciudad de Valencia, 24 de julio de 1819

En la Sociedad Médico-Quirúrgica se recibió el *Diario de la Ciudad de Valencia*, correspondiente al sábado 24 y al domingo 25 de julio de 1819, respectivamente.

En los citados ejemplares se expone un artículo sobre los *Baños de la Fortuna* que comienza publicándose en el número 88, correspondiente al día 24 de julio y concluye en el número 89 del 25 de julio, el artículo viene firmado por el Director de los Baños, el Médico-Director Francisco Sanmartín.

3.4.2. Estudio del Doctor Francisco San Martín, Director de los Baños de la Fortuna. Murcia.

Introducción al análisis

El doctor Francisco Sanmartín publica un artículo en el *Diario de la ciudad de Valencia* con el epígrafe de *Baños de la Fortuna, provincia de Murcia*. Lo remite al Director del Diario D. Tomás Juan Serrano viendo la luz en dos partes, correspondiendo la primera al día 24 de julio de 1819 y la conclusión de esta primera el día siguiente 25 de julio.

En el referido hace una revisión de su actualidad, sobre una serie de aspectos referidos a los Baños de los que como Director es responsable.

Geografía, Topografía, Botánica

Francisco Sanmartín hace una exposición en los siguientes párrafos de la situación geográfica, topográfica, y botánica de los Baños de la Fortuna:

“Media legua distan estos baños de la villa de Fortuna entre N. y E. y cinco de la ciudad de Murcia, su capital. Están situados en las faldas de los montes que llaman de Santa María de los Baños : su cordillera se extiende algunas leguas de O. a E. y en las inmediaciones de los baños estan pelados, sin más árboles y arbustos que algunos romeros, tomillos, sabinas, baladres....”

Camino a los Baños

Sanmartín incide en que el camino a los “Baños” es muy accesible porque un vecino de

Fortuna en agradecimiento a la mejoría de sus dolencias por haberse sometido a un tratamiento mediante estas aguas, se encargó del arreglo en la dirección de este a oeste este, de forma que los carruajes pudieran llegar sin dificultad:

“El terreno es llano y suave de E. á O. por lo que llegan toda clase de carruajes á los mismos baños, y con mayor comodidad desde que la generosidad de nuestro amigo el señor D. Vicente Fernández ha hecho suavizar los malos pasos que había desde la villa á los baños, en agradecimiento y público testimonio del alivio que le han prestado sus aguas.”

Los alrededores. Vegetación. Pueblos y Caseríos. Río Segura

El Director de los Baños hace una exposición del paisaje de los alrededores, de la cañada, indicando los árboles, y plantaciones, indicando que conforma un paseo cómodo y distraído, contribuyendo a esto último la vista de la multitud de pueblos y caseríos situados en la ribera del río Segura hasta el Mediterráneo donde tiene su desembocadura:

“Las cercanías y cañada que riegan estas aguas están plantadas de olivos, higueras y otros frutales, y producen buenos trigos, cebadas, barrillas, alfalfas... cuya frondosidad y lo cómodo del piso para pasearse, hace mayores las distracciones de los concurrentes, á lo que no contribuye poco la vista pintoresca que ofrecen los infinitos pueblos y caseríos situados en las márgenes deliciosas del Segura hasta su desembocadura en el Mediterráneo.”

Orígenes

Sanmartín refiere que el único dato que ha encontrado respecto al posible origen de los baños eran las inscripciones que hacían presagiar su existencia como anterior a los árabes:

“No he podido encontrar noticias que señalen el tiempo en que se descubrieron estos baños: solo unas inscripciones halladas en los mismos hacen conjeturar eran ya conocidos en la época de la dominación arábiga.”

Hospedería

Sanmartín describe la composición de la hospedería de los Baños que incluye, casitas, dormitorio, ermita, hospital y parador:

“La hospedería se compone de 26 casitas, unas de un dormitorio y otras de dos, ermita, y casa hospital para los pobres de solemnidad, y un grande parador con sus correspondientes cuadras.”

Balsas. Pilas. Frecuentación

Sanmartín expone la disposición de las balsas y de las pilas, incidiendo en que en estas últimas la graduación de la temperatura permite que los baños sean adecuados a cada patología, por lo que hay una frecuentación elevada, y debido a esta alta demanda insta al Ayuntamiento a que amplíe el número de habitaciones y al arreglo de los desperfectos:

“Además de dos balsas que hay, una en el mismo nacimiento del agua y otra contigua á esta, hay otro departamento con cinco pilas espaciosas y muy cómodas, construidas en 1816, y en las que se gradúa el calor del agua según lo requieren las enfermedades y circunstancias de los dolientes que hacen uso de este grande remedio. Siempre han sido de alguna concurrencia estos baños, pero desde que el público ha sabido, que el calor de sus aguas se puede graduar según las necesidades de cada individuo, cuando son mas frecuentados. Asi es que en la temporada de otoño del año último y en la que llevamos de primavera del de la fecha, continuamente han estado ocupadas las mencionadas 26 casas, habiendo en las mas de ellas dos y tres familias juntas, esperando otras en sus propios carruages vacantes de habitaciones, recibiendo continuamente avisos de este y de aquel pueblo pidiendo cuartos, para no exponerse á tener que vivir bajo la sombra de las oliveras ó bajo el techo de su carruage.

En vista de estas necesidades espero que el gobierno municipal, á cuyos fondos de propios pertenecen estos baños, trate de aumentar el número de habitaciones y de reparar algunos defectos que noto en el día en este establecimiento.”

Establecimiento de venta de primera necesidad

Sanmartín indica que en las temporadas de baño había un establecimiento de venta en el que se podían adquirir alimentos que el califica como “artículos de primera necesidad”:

“En las temporadas de baños hay una tienda en la que se venden todos los artículos de primera necesidad; se mata buen carnero, y acuden gentes á vender pollos, gallinas, perdices, conejos, huevos, frutas y hortalizas.”

Propiedades físicas del agua

Francisco San Martín hace una exposición de las cualidades físicas del agua resumiendo que aunque son cristalinas y limpias, lo que denota que no tienen cuerpos extraños interpuestos, siendo inodoras e incoloras en el surtidor; pero al enfriarse tomaban un sabor salobre siendo esta la señal de sales y tierras disueltas, así también refiere que “la gravedad específica” superior a la del agua es suficiente, para deducir la cantidad de sales que contienen según informan químicos reconocidos, como “Bergman” y “Thenard” entre otros:

“Las aguas de estos baños son cristalinas y limpias; no se alteran aunque se guarden por mucho tiempo, efecto de no traer cuerpos extraños interpuestos; ni causan sensación alguna en el órgano del olfato ni en el paladar, en el mismo surtidor, pero luego que se enfrían se siente salobre, y esto solo basta para anunciarnos la existencia de algunas sales y tierras en disolución, como asimismo nos lo indica en gravedad específica mayor que la del agua destilada, carácter suficiente para deducir según Bergman, Thenart y otros varios químicos la cantidad de las sales contenidas.”

Caudal

El director de los Baños de la Fortuna informa que el caudal de las aguas es constante, sin sufrir alteración por las lluvias estacionales:

“El caudal de estas aguas es poco mas de media hila, pero igual en toda estación, sin que la alteren las lluvias...”

Hierro

San Martín expone que aunque se pretendía considerar estas aguas ferruginosas, tras su observación ha podido ver que en sus lechos no hay depósitos de “ocres” ni de “óxidos ferruginosos” y en las analíticas realizadas no se aprecia la presencia de hierro:

“A pesar de querer atribuir que estas aguas contienen hierro, no depositan en sus lechos ocres ú óxidos ferruginosos, ni las varias operaciones que he practicado para su examen, no me han indicado contener la menor cantidad de este metal.”

Temperatura

Sanmartín expone que la temperatura de las aguas de los Baños se mantiene constante, a cualquier hora y en cualquier estación, no padeciendo alteraciones por influencia atmosférica:

“La alta temperatura de estas aguas en su nacimiento eleva el termómetro de Reamur de los cuarenta y dos y medio á los cuarenta y tres grados bajo cero, cuyo calor es constante é igual á toda hora y en toda estación, sin padecer alteración alguna por las variaciones de la atmósfera. (Se concluirá)”

Constitución de termales. Calórico. Fluido elástico. Muriato de magnesia o selenita. Muriato de sosa

El Director de los Baños analiza que en su actualidad no es fácil verificar porqué se produce el calor que constituye las aguas en termales, pudiendo atribuirse a la liberación de calor producida por la combinación de determinados cuerpos en lugares cercanos a las aguas, también pudiera deberse a la producción de un incendio subterráneo provocado por un fósil o por un volcán en “ignición”, cuyo cráter diste mucho de la situación de los baños; otro componente de las aguas es un fluido elástico, que es el aire atmosférico, que puesto en contacto con el óxido verde de hierro pasa a óxido rojo o peróxido, por el contacto con el oxígeno del aire atmosférico; refiriendo que las analíticas confirman que además las aguas

contienen el muriato de magnesia o selenita y el muriato de sosa:

“Concluye el tratado de ayer.

No es fácil averiguar la causa de este calórico que las constituye termales; sin embargo podrá atribuirse con mucha probabilidad á la combinación de algunos cuerpos en las cercanías de estas aguas, cuyos resultados no tengan capacidad para contener el calórico como sus componentes, y que por lo mismo le dejen escapar, á imitación de lo que sucede cuando combinamos ácido sulfúrico y agua. Pudiera también deber su origen al incendio subterráneo de algun fosil, ó algun volcán en ignición cuyo cráter esté á mucha distancia del sitio de estos baños.

Tienen también estas aguas en disolución un fluido elástico, cual es el aire atmosférico. Al momento que se pone en ellas el óxido verde de hierro pasa á óxido rojo ó peróxido, por el contacto del oxígeno como uno de los factores del aire atmosférico.

Ultimamente, según los resultados que me han dado las varias operaciones practicadas para el examen de las aguas en cuestión, deben colocarse en la clase de salinas-termales; cuyos componentes o factores además del mencionado fluido elástico, son el muriato de magnesia, ó selenita, y el muriato de sosa.”

Propiedades medicinales

San Martín acredita las cualidades medicinales de estas aguas basándose en las observaciones de los enfermos que acuden al balneario, concluyendo que desde su traslado a estos Baños las ha aplicado a una variedad de patologías crónicas:

“La virtud medicinal de estas aguas, según lo tengo observado en los enfermos que han concurrido á hacer uso de ellas desde que el Gobierno me trasladó á este destino, es grande y extensivo á varias enfermedades crónicas.”

Hemiplejia. Paraplejia. Parálisis con afonía

El director de los Baños, especifica que los enfermos hemipléjicos, parapléjicos y parálisis

ticos, con afonía se recuperan o mejoran salvo dos casos:

“Son bastantes los hemipléjicos, parapléjicos y paralíticos con afonía que han acudido á estas aguas, entre estos cinco afónicos ó sin habla tan rematados, que no pude entender nada de lo que querían decirme; y á los seis baños consiguieron hablar con bastante claridad; de los demás todos han salido de aquí con bastante alivio, excepto dos septuagenarios.”

Reumatismo

Francisco Sanmartín expone que las aguas de estos baños pueden considerarse tratamiento específico del reumatismo en virtud de las curaciones de la referida patología obtenidas:

“Son muchos los que vienen con dolores reumáticos, y muchos de ellos baldados de pies y manos, y para esto está demostrado á posteriori por muchas curaciones, que estas aguas se pueden mirar como específico.”

Enfermedades oftalmológicas

Sanmartín indica que estas aguas están indicadas en patologías oculares, entre las que cita “optalmia rebelde”, cegueras y pérdidas de visión por complicaciones de la viruela, y otras enfermedades:

“Asimismo parece que la naturaleza ha destinado estas aguas para las mas obstinadas enfermedades de la vista: no se presenta enfermo con optalmia rebelde, ciegos, semi-ciegos por metástasis del virus varioloso, por destilaciones acres ú otra acrimonia particular, que hayan dejado de tener mucho alivio, y otros curados enteramente.”

Asma. Hidropesía. Tisis pulmonar

Francisco Sanmartín refiere su experiencia con estas aguas, en la curación de dos casos de asma, en otro de resolución de un edema en los pies, edemas y muslos, pero sin embargo en el pecho el edema continuó, por lo que el director de los Baños asevera que es un signo de hidropesía de pecho; otra curación referida por SanMartín es la de un joven que

el diagnostica en el primer grado de tisis pulmonar:

“Se han curado dos asmáticos, otro con edema considerable en los pies, piernas y muslos, resistiéndose al mismo tiempo en la cavidad del pecho, que según el modo de padecer de este paciente, indicaba un principio de hidropesía en esta cavidad. También se ha curado otro sugeto de 24 años de edad, al que gradué en el primer grado de tisis pulmonar.”

Afecciones psiquiátricas

El director de los Baños indica que las aguas son muy efectivas en las histerias y en las hipocondrías:

“(…) Producen efectos maravillosos en las afecciones históricas, en los hipocondriacos, (...)”

Patologías digestivas

Sanmartín expone los buenos resultados obtenidos con las aguas de estos Baños, en el tratamiento de los problemas en la digestión:

“(…) en las malas digestiones.”

Enfermedades ue cursan con obstrucción

Francisco Sanmartín expone el carácter resolutivo de estas aguas en las obstrucciones de bajo vientre:

“(…) en las malas obstrucciones del bajo vientre, (...)”

Fiebres Terciarias y Cuartanas

Sanmartín acredita la efectividad de estas aguas en las fiebres tercianas y cuartanas:

“(…) en las tercianas y cuartanas rebeldes é inveteradas, (...)”

Patologías femeninas

Sanmartín indica estas aguas en el tratamiento de las supresiones y retenciones de las menstruaciones:

“(…) en las supresiones y retenciones de las evacuaciones menstruales mujerieles.”

Enfermedades del aparato urinario

El médico director de los Baños informa que

ha aplicado estas aguas con éxito en las enfermedades del sistema urinario que cursan con debilidad y supresión de orina:

“...en la supresión de orina y debilidad de este sistema.”

Erisipela

Francisco Sanmartín verifica que los efectos de estos baños son especiales en el tratamiento de los edemas que pudiera producir la erisipela:

“(...) sus efectos son singulares en las edemas erisipelatosas.”

Inflamaciones.

Sanmartín expone que las aguas de los baños de la Fortuna han curado muchas inflamaciones de muy diferente origen:

“(...) en las grandes hinchazones, ya nacidas de golpes, de rotura de huesos, ó de otro cualquiera humor; son bastantes los anguilosés en las rodillas que han curado.”

Úlceras

El director de los Baños refiere respecto a las úlceras, que estas aguas termales son efectivas en su resolución:

“(...) han curado también las úlceras anti-guas endurecidas y de mal aspecto.”

Gota

Sanmartín expone el caso de un caso de gota, que después de haberse sometido a una Terapia de Baños logró que se cortaran los ataques fuertes y evitó guardar cama en el transcurso de la estación invernal:

“En el otoño último vino á estos baños un caballero de 64 años, que padecía mucho de gota: este buen señor ha hecho uso de otros baños sin alivio, pero desde que usó de estas aguas, no ha tenido ataque alguno fuerte ni ha hecho cama en todo el invierno.”

Variedad de conductas en los enfermos tratados, una vez producida la mejoría

Francisco Sanmartín expone que no puede aseverar que las aguas de los Baños de la For-

tuna son los verdaderos causantes de todos los buenos efectos, porque los enfermos no siguen un método adecuado:

“No puedo hablarle á V. positivamente de todos los buenos efectos que causan estas aguas, ni como suelen terminar ciertas enfermedades; porque unos se marchan así que sienten un poco de alivio en sus males, otros quieren fijar su curación en nueve baños, otros quieren tomar el novenario que dicen en cinco ó seis días, sin mas razón que otros lo han hecho así; estos y otros desórdenes, ó falta de método, quia mucho á la virtud benéfica de las aguas. No obstante por carta de algunos y por otras noticias he sabido que muchos han logrado su salud después de ser restituidos a sus casas.”

Mecanismo de acción

Sanmartín refiere que en su actualidad y con los datos obtenidos en sus pacientes, que no puede determinar el mecanismo de acción de las aguas para asegurar la curación total:

“Creo sería una temeridad, al menos por ahora, el decidir el modo con que obran estas aguas y las terminaciones con que promueven una radical curación. En otra época trataremos de esto. Entre tanto queda á la disposición de V. este su afecto médico-director por S.M. de los baños de Fortuna = Francisco Sanmartín.”

3.4.3. Vínculos de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz con Baños de la Fortuna, Murcia.

El nexo de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz con los Baños de la Fortuna (Murcia) es la memoria base de nuestro trabajo.

La memoria está integrada por dos periódicos, que son el *Diario de la Ciudad de Valencia*, correspondiente al sábado 24 y al domingo 25 de julio de 1819, respectivamente.

Al llegar los periódicos a la Sociedad Médico-Quirúrgica, sus socios tomaron la determinación de invitar a la Institución, al autor del artículo y Médico Director de los Baños,

Francisco Sanmartín, suponiendo además que es el quien ha enviado los referidos diarios:

“Habiendo venido estos diarios p.r el Correo, dirigidos á esta Sociedad, sin oficio, carta, ni otro papel que pudiera manifestar quien los dirigía, opinó la Socied.d que pudiendo ser mandado p.r el mismo Medico Director de los Baños que expresan, D. Fran.co Sanmartín, se le escribiera invitándolo directamente á esta Corporación : se berificó el escribirle el Secret.o D. Franc.co de Puga.”

3.4.4. Conclusiones.

A lo largo de las páginas de este capítulo, hemos tratado de hacer un estudio fidedigno que trata de Los Baños de la Fortuna de Murcia, en el año de 1819, según documentación de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, a través de una memoria que engloba un artículo publicado en dos ejemplares del *Diario de la Ciudad de Valencia*, correspondientes al sábado 24 y al domingo 25 de julio de 1819, respectivamente, siendo el autor del referido artículo el Médico-Director de los Baños, Francisco San Martín que a su vez los remitió a la Sociedad Médico-Quirúrgica.

Habiendo analizado y valorado las fuentes y después de consultar bibliografía sobre el tema podemos decir a modo de conclusiones:

Francisco Sanmartín hace una en el artículo remitido una exposición de la situación geográfica, topográfica, y botánica de los Baños de la Fortuna.

El Director de los Baños incide en que el camino a estos es muy accesible porque un vecino de Fortuna en agradecimiento a la mejoría de sus dolencias por el tratamiento mediante estas aguas, se encargó del arreglo del camino en la dirección de este a oeste este, de forma que los carruajes pudieran llegar sin dificultades.

Las cercanías y cañada de estas aguas están plantadas de olivos, higueras y otros árboles frutales; además de producir buenas cosechas de trigos, cebadas, barrillas, alfalfas; cuya frondosidad y la comodidad del camino hace que sea apto para paseo de los concurrentes, que además ofrece un agradable paisaje por la vista

pintoresca de los infinitos pueblos y caseríos situados en las riberas del Segura hasta su desembocadura en el Mediterráneo.

Sanmartín refiere que el único dato que ha encontrado respecto al posible origen de los baños hacía presagiar una existencia anterior a los árabes.

La hospedería de los Baños, según el artículo de Sanmartín se compone de 26 casitas, unas de un dormitorio y otras de dos, una ermita y una casa hospital para los pobres de solemnidad, y un parador grande con sus correspondientes cuadras.

Sanmartín expone la disposición de las balsas y de las pilas, incidiendo en que en estas últimas la graduación de la temperatura permite que los baños sean aptos para cada patología, por lo que hay una frecuentación elevada, y debido a esta alta demanda insta al Ayuntamiento a que amplíe el número de habitaciones y al arreglo de los desperfectos.

El Director médico de los Baños, Francisco Sanmartín informa de las cualidades físicas del agua resumiendo que aunque son cristalinas y limpias, de lo que se transcribe que no tienen cuerpos extraños interpuestos; son inodoras e incoloras en el surtidor pero al enfriarse toman un sabor salobre siendo esta la señal de sales y tierras disueltas, así también expone que “ la gravedad específica” superior a la del agua es suficiente para deducir la cantidad de sales que contienen, según químicos reconocidos como Bergman y Thenard entre otros.

El director de los Baños de la Fortuna visualiza que el caudal de las aguas es constante, sin sufrir alteraciones por las lluvias estacionales.

Sanmartín expone que aunque se pretendía considerar estas aguas ferruginosas, tras su observación ha podido ver que en sus lechos no hay depósitos de “ocres” ni de “óxidos ferruginosos” y en las analíticas que ha realizado no se aprecia la presencia de hierro.

La temperatura de las aguas de los Baños se mantiene constante, a cualquier hora y en cualquier estación, no padeciendo alteraciones por influencia atmosférica.

El Director de los Baños analiza que en su actualidad no es fácil verificar porqué se produce el calor que constituye las aguas en termales, pudiendo atribuirse a la liberación de calor producida por la combinación de determinados cuerpos en lugares cercanos a las aguas, también pudiera deberse a la producción de un incendio subterráneo provocado por un fósil o por un volcán en “ignición”, cuyo cráter diste mucho de la situación de los baños.

Uno de los componentes de las aguas es un fluido elástico, que es el aire atmosférico, que puesto en contacto con el óxido verde de hierro pasa a óxido rojo o peróxido, por el contacto con el oxígeno del aire atmosférico

Las analíticas confirman que entre los componentes de las aguas figuran el muriato de magnesia o selenita y el muriato de sosa.

San Martín acredita las cualidades medicinales de estas aguas basándose en las observaciones de los enfermos que acuden al balneario, concluyendo que desde que tomó posesión como director médico de estos Baños las ha aplicado a una variedad de patologías crónicas, que se concretan en:

- 1- Los enfermos hemipléjicos, parapléjicos y paráliticos, con afonía se recuperan o mejoran salvo dos casos.
- 2- Pueden considerarse tratamiento específico del reumatismo en virtud de las curaciones de la referida patología obtenidas.
- 3- Se utilizaron con resultados favorables en patologías oculares, entre las que figuran “optalmia rebelde”, cegueras y pérdidas de visión por complicaciones de la viruela, y otras enfermedades.
- 4- Se han aplicado en la curación de dos casos de asma, en otro de resolución de un edema en los pies, y muslos, pero sin embargo en el pecho el edema continuó, por lo que el director de los Baños asevera que es un signo de hiel primer grado de tisis pulmonar.
- 5- Se curó un hombre otro de 24 años de edad, diagnosticado de tisis pulmonar en el primer grado.

- 6- Se indica la efectividad en las “histerias” y en las “hipocondrías”.
- 7- Se usó en el tratamiento de los problemas en la digestión.
- 8- Tienen carácter resolutivo en las obstrucciones de bajo vientre.
- 9- Son muy efectivas en las fiebres tercianas y cuartanas.
- 10- Se usaron con carácter resolutivo en el tratamiento de las supresiones y retenciones de las menstruaciones.
- 11- Aplicó estas aguas con éxito en las enfermedades del sistema urinario que cursan con debilidad y supresión de orina.
- 12- Se verificó que los efectos de estos baños son especiales en el tratamiento de los edemas que pudiera producir la erisipela.
- 13- Curaron muchas inflamaciones de muy diferente origen en las grandes hinchazones, ya producidas por golpes, por rotura de huesos, o por cualquier otro “humor”.
- 14- Son efectivas en su resolución de las úlceras “antiguas” “endurecidas” y de “mal aspecto.”
- 15- Fueron aplicadas en un caso de gota, que sometido el paciente a los baños se cortaron los ataques fuertes y se evitó guardar cama durante el transcurso de la estación invernal.
- 16- Los enfermos no siguen un método adecuado de tratamiento:
- 17- En la mayoría de los casos se vuelven a casa cuando se produce la mejoría de los síntomas de la patología que padecen.
- 18- En cada caso de una determinada afección no se aplicaron el mismo número de baños.

Sanmartín refiere que en su actualidad y con los datos obtenidos en sus pacientes, no puede determinar el mecanismo de acción de las aguas para asegurar la curación total.

La memoria sobre los Baños de la Fortuna, analizada estuvo al nivel científico de la época.

4. Epílogo

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz fue una Institución española que mantuvo importantes vínculos científicos con los establecimientos militares sanitarios y con los Baños medicinales en el siglo XIX de aquí que:

- José Jiménez Perujo, Primer Médico del cuerpo de la Sanidad de la Armada con destino en el Hospital Militar de Cartagena y miembro de la Comisión Sanitaria Castrense remite a la Academia gaditana una descripción de la situación topográfica e higiénica de los establecimientos militares de Cartagena.
- Francisco Díaz y Lara, José María Suárez, Francisco Lizana y Saturnino Maestre de San Juan, profesores de la Armada del Hospital Militar de Cartagena faciliten una Memoria sobre el Cólera Morbo acaecido y que ellos han tratado en el Hospital.
- José Furio profesor de Medicina de Cartagena de Levante, envíe la información de las travesías marítimas de los barcos de la Armada Española en la que sus profesores de Medicina responsables de la Salud Pública pertenecían al Departamento Marítimo de Cartagena.
- Francisco San Martín, director de los Baños de la Fortuna remita a la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz unos artículos al respecto que había publicado en el *Diario de la Ciudad de Valencia*.

Patrona y reina del grandioso milagro de flores como se recoge su Himno nos siga protegiendo.

Y llena de satisfacción por pertenecer a esta Institución que es un referente y un estímulo social:

Recibid, queridos compañeros y compañeras, el tradicional abrazo académico.

Muchas gracias.

He dicho.

Palabras finales

Permitidme, queridos compañeros, como palabras finales que exprese mi *alegría*, mi *gratitud* y mi *compromiso*, recibid mis mejores deseos en este año 2015 de especial significado para mí por el ingreso en esta Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia con la esperanza de que ésta, nuestra Academia siga alcanzando éxitos con el trabajo de todos nosotros y nosotras al Servicio de la Comunidad Murciana

Que la Virgen de la Fuensanta, nuestra

Notas

1. **Cabrera, J.R.** *El libro médico-quirúrgico de los Reales Colegios de Cirugía españoles en la Ilustración*. Cádiz, Servicio de Publicaciones de la Universidad, 1990, p. 168.
2. **Orozco, A.** *El Real Colegio de Medicina y Cirugía de Cádiz*. Cádiz, Aula Militar de Cultura, 1988, p. 67.
3. **Galán, D.** *La Farmacia y la Botánica en el Hospital Real de Marina de Cádiz*. Granada, Servicio de Publicaciones de la Universidad, 1982, p. 109.
4. **Ruiz, P.** Juan Bautista Chape, Corresponsal de la Academia de Medicina de Cádiz, *Farmacía*, 2008, 12: 52-55.
5. **Ruiz, P.** *La Guerra de la Independencia Española y sus repercusiones americanas: acontecimiento internacional, Información*. Per. Indep. del Área Metrop. de la Bahía de Cádiz. Sección de Historia (26-08-2009).
6. **Ramos, A.** *Una Institución Romántica Gaditana, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz: Origen y evolución*. Cádiz, Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, 1994, p. 322.
7. **Orozco, A.** Francisco Javier Laso de la Vega (1785-1836) propagandista de la vacuna, *Anales de la Re. Acad. de Medic. y Cir. de Cádiz*, 1980, 16, 1: 75-85.
8. **Muñoz F.** La faceta obstétrico-ginecológica de Francisco Lasso de la Vega, *Anales de la Re. Acad. de Medic. y Cir. de Cádiz*, 1981, 16, 2: 19-24.
9. **López J.M^a.** El siglo XIX. SINGER Ch., UNDERWOD E. Eds. *Breve Historia de la Medicina*, Madrid, Guadarrama edit., 1966, 745-757,
10. **López J.M^a.** La escuela de Cádiz y la introducción en España de la medicina anatomoclínica. Ed. López J.M^a. *Medicina Moderna y Sociedad Española, siglos XVI-XIX*, Valencia, Cátedra e Instituto de Historia de la Medicina, Cuadernos Valencianos de Historia de la Medicina y de la Ciencia. 1976, 215-234.
11. **Orozco, A.** Francisco Javier Laso de la Vega, historiador de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz, *Anales de la Re. Acad. de Medic. y Cir. de Cádiz*, 1981, 12, extraord.: 5-17.
12. **Orozco, A.** Relación de las memorias y discursos leídos en la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz (1815-1831) y conservados en el archivo de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, *Anales de la Re. Acad. de Medic. y Cir. de Cádiz*, 1981, 17, Extraord.: 101-131.
13. **Cabrera, J.R.** 1985 *Evolución histórica de la escuela anatómica gaditana*, Cádiz, Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, 1985, p. 417.
14. **Ameller, I.** *Rev. de Medic. y Cir. de Cádiz*, 1841, 3: 386-387.
15. **Ramos, A.** Académicos corresponsales de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz (1815-1831), *Anales de la Re. Acad. de Medic. y Cir. de Cádiz*, 1992, 18, 1: 75-96.
16. **Orozco, A.** (1980), *El Periódico de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz (1815-1831)*, Bol. Inform. del Excmo. Colegio de Médicos de la Provincia de Cádiz, 1980, 2: 5-9.
17. **Maraver, F.** *El Periódico de la Sociedad Médico-Quirúrgica (1820-1831): Indización y Estudio Crítico*. Cádiz, Tesis de Licenciatura, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, 1982, p.12.
18. **Ameller, R.L.** *Literatura Médica Extranjera*, Periód. de la Soc. Médico-Quirúrgica de Cádiz, 1822, 3: 36-65.
19. **Orozco, A.** *Las topografías médicas andaluzas en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz*. Eds. Actas del III Congreso de Academias Andaluzas. Comunicaciones a las ponencias (Cádiz, 6, 7, 8 de octubre de 1983), San Fernando.Caja de Ahorros de Cádiz, 1986, 201-208.
20. **Lasso, F.J.** Clave remitida a los Socios Corresponsales de esta Corporación, para facilitar y uniformar la descripción topográfico-médica del país de residen-

cia, que deben formar con arreglo al artículo 4º capítulo IX del reglamento de esta Sociedad. Periód. de la Soc. Médico-Quirúrgica de Cádiz, 1820, 1: 1-2.

21. **Grangel, L.** *Estudios histórico de la Medicina. Lecciones de Metodología aplicadas a la Historia de la Medicina Española*, Salamanca, Universidad, 1961, p. 35.
22. **Salmón, P.** *Historia y Crítica. Introducción a la Metodología científica histórica*. Barcelona, Teide, 1978, p.80.
23. **Romano, D.** *Elementos y técnicas del trabajo científico*, Barcelona, Teide, 1982, p. 30.
24. **Ferrer, D.** *Historia del Real Colegio de Cirugía de la Armada de Cádiz*. 2ª ed. Facsímil. Cádiz, Servicio de Publicaciones de la Universidad, 1983, p. 338.
25. **Manzano, M.V.** *La Materia Médica y las Farmacopeas del embarco en el Real Colegio de Cirugía de la Armada (1742-1789)* Cádiz, Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, 1991, p. 82.
26. **Lafuente, A.; Peset, J.L.** *Las actividades e instituciones científicas en la España Ilustrada*. Eds. SELLES, M., ET. AL. Carlos III y la Ciencia de la Ilustración, Madrid, Alianza Ed. 1988, pp. 52-53.

Bibliografía

- 1- **Alcina, B.** *El Cólera*. Crón. de Especialids Médic.-Quirúr. 1884; 15, 8: 223-243.
- 2- **Alday, T.** (1944), *Contribución al estudio de las Farmacopeas Españolas*. La Farmacopea de la Armada, de Leandro de la Vega, Rev. Clínic. Española. 1944; 14, 1: 22-29.
- 3- **Alegre, M.E.; Gil, M.E.** *La Farmacia en el siglo XIX*. Hist. de la Cien. y de la Técnica. Madrid. Akal. 1992.
- 4- **Aragón, M.** *Cádiz, la Medicina y la Cirugía en la época de Trafalgar*, Cádiz. Edit. Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, Imp. Jiménez Mena, S.L. 2006.
- 5- **Capdevila, A.** *Teoremas y problemas para examinar, saber curar cualesquiera aguas minerales, las cuales pueden servir de instituciones de esta parte de la Medicina, por medio de ellos averiguar con especialidad la naturaleza, virtudes del Agua mineral del Pilar de la ciudad de Chinchilla, de la acreditada de Puerto Llano*. Madrid. Andrés Ortega. 1775.
- 6- **Centeno, J.** *Fenómenos que presentan el individuo sano durante la constitución cólera*. Rev. médica. 1857; 2, 27: 6-10.
- 7- **Clavijo, S.** *Historia del cuerpo de Sanidad Militar de la Armada*. San Fernando, Tipografía de Fernando Spin Peña. 1995.
- 8- **Conde de Gorgollo, E.** *Invasiones de cólera en la España del Siglo XIX*. Asclepio, 1969; 21: 113-120.
- 9- **Conde de Gimeno, A.** *El descubrimiento de la vacunación anticólera en 1885*. Conferencia dada en el Paraninfo de la Universidad de Valencia por el Sr. Catedrático de la Facultad de Medicina de Madrid. Con ilustraciones y un apéndice de numerosas notas. Barcelona. Imprenta de Renaixensa. 1932.
- 10- **Chape, J.B.** *Colegio de Boticarios. Tertulia de amigos farmacéuticos. Sociedades de Farmacia. Revista Mensual de Medicina y Cirugía de Cádiz*. 1840; 2: 563-572.
- 11- **Fernández, A.** *Repercusiones sociales de las epidemias de Cólera del Siglo XIX*. Asclepio. 1977; 19: 137-146.
- 12- **Ferrándiz, C.** *Biografía del médico cartagenero F.J. Laso de la Vega y Orcajada*. Cartagena, imp. Gráficas Cartagena, 1979.
- 13- **Fynlay, C. J.** *Obras Completas*, t. III. La Habana. Academia de Ciencias de Cuba, 1967.
- 14- **Folch, G.; Santa María, M.** *Los análisis de aguas en la España de la Ilustración*. Universidad Complutense. Facultad de Farmacia. Madrid. 1983.
- 15- **Foucault, L.** *Descubrimiento de Donné sobre los animalillos existentes en las escresiones intestinales evacuadas por las personas afectadas del Cólera-Morbo*. La Crónica de los Hospitales. 1849; 1, 24: 67-68.

- 16- **García-Talavera, J.** *Historia del Cuerpo de Médicos de Baños*. Siglo XIX. Cuads. de Histor. de la Medic. Español. 1971. 10: 213-282.
- 17- **Gómez de Bedoya, P.** *Historia Universal de las fuentes minerales de España*. Santiago de Compostela. Ignacio Arroyo. 1765.
- 18- **Goerke, H.** *Hidroterapia*. Goerke, H. (Ed.) 3.000 años de la Historia de la Medicina de Hipócrates a la Medicina Bioquímica. Madrid. Ed. Gustavo Gili. S.A. 1986. pp.15-30.
- 19- **Goerke, H.** *Sebastian kneipp y sus curas hidroterápicas*. Goerke H. (Ed.) 3.000 años de la Historia de la Medicina de Hipócrates a la Medicina Bioquímica. Madrid. Ed. Gustavo Gili. S.A. 1986. pp. 35-51.
- 20- **Gutiérrez, P.** *Instrucción sobre el mejor método de analizar las aguas minerales y en lo posible imitarlas*. Madrid. Imp. Real. 1872.
- 21- **Iglesias, J.J.** *La Epidemia Gaditana de Fiebre Amarilla de 1800*, Cádiz, Diputación Provincial de Cádiz. 1987.
- 22- **Limón, A.** *Espejo cristalino de las aguas de España, hermoseedo y guarnecido con el marco de variedad de fuentes y baños*. Alcalá. Francisco García Fernández. 1697.
- 23- **López, J.M.** *Ciencias médicas básicas y medicina clínica en la España del Siglo XIX*. López, J.M. (Ed.) Medicina y Sociedad Española (s. XVI-XIX). Valencia. Cátedra e Instituto de Historia de la Medicina, 1976. pp. 240-280.
- 24- **López, J.M.** *El siglo XIX*. Singer CH. Underwood E. (Eds.) Breve Historia de la Medicina. Madrid. Guadarrama. 1996. pp. 745-757.
- 25- **López, A.** *El Real Colegio de Cirugía de Cádiz y su época*. Sevilla, Servicio de Publicaciones de la Universidad. 1969.
- 26- **Márquez, C.** *Las Juntas Literarias del Real Colegio de Cirugía de Cádiz*. Catálogo de las «Observaciones» manuscritas (1742-1836). Cádiz, Servicio de Publicaciones de la Universidad.1986.
- 27- **Montaña, J.M.** *Las prisiones de un ministro de la Corona. Fiebre amarilla de 1800*. (Aproximación a la historia de don Joseph Pablo Valiente, Ministro Togado e Intendente General de la Habana). Sevilla, Real Academia de Medicina de Sevilla. 2007.
- 28- **Muñoz, F.** *La faceta obstétrico-ginecológica de Francisco Lasso de la Vega*, Anales de la Re. Acad. de Medic. y Cir. de Cádiz. 1981. 16, 2: 19-24.
- 29- **Murguía, A.** Prospecto de la obra que proyecta la Sociedad Médica Gaditana, establecida con el título de San Rafael, en el Convento Hospital de San Juan de Dios. Dedicado al Excmo. Señor Conde de O'Reilly, Gobernador de esta plaza, Cádiz, Imprenta Sociedad. Médica San Rafael, Calle la Reyna de los Ángeles, (alias) de Pasquín. 1985.
- 30- **Orozco, A.** *El Primitivo escudo de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz*, Anales de la Re Acad. de Medic. y Cir. de Cádiz. 1974. 10, 1: 75-83.
- 31- **Orozco, A.** *Notas para la Historia de la Farmacia en Cádiz*. Bol. de la Soc. Española de Historia de la Farmacia. 1977. 28, 111: 141-148.
- 32- **Orozco, A.** *Bibliografía Médico-Científico Gaditana*. Cádiz. Casino Gaditano. 1981.
- 33- **Orozco, A.** *La Formación médica de José Celestino Mutis (1732-1808)*, Anales de la Re. Acad. de Medic. y Cir. de Cádiz. 1982. 18,1: 67-81.
- 34- **Orozco, A.** *El retrato de Mutis y la Academia de Medicina de Cádiz*. Anales de la Re. Acad. de Medic. y Cir. de Cádiz. 1982. 18,2: 65-87.
- 35- **Orozco, A.** *La Farmacia en la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz (1815-1831)*. Anales de la Re. Acad. de Med. y Cir. de Cádiz. 1984. 20, 1: 74-75.
- 36- **Orozco, A.** *La Enseñanza de la Botánica en el Real Colegio de Cirugía de Cádiz*, Anales de la Re. Acad. de Med. y Cir. de Cádiz, 24,1: 87-102.
- 37- **Orozco, A.** *El modelo de enseñanza en el*

- Real Colegio de Cirugía de Cádiz en el siglo XVIII*, Gades. 1988. 18: 87-109.
- 38- Orozco, A. *Hispanoamérica en la Academia de Medicina de Cádiz*, Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz. 1992. 18, 1: 53-68.
- 39- Orozco, A. *Los Cirujanos navales de la "Asamblea Amistosa Literaria" de Jorge Juan*. Cádiz, Jiménez Mena, S.L. 2000.
- 40- Peset, J.L. *Terapéutica, Medicina, Química y Botánica. Sistemas farmacológicos ilustrados. Hipocratismo, empirismo y naturalismo*. Laín P. (Dir.), Historia Universal de la Medicina t. V. Barcelona, Salvat. 1973. pp. 99-120.
- 41- Peset, J.L. *Terapéutica y Farmacología en el Romanticismo. Medicina y Química. Farmacología y Toxicología. El médico y el fármaco*. En LAIN ENTRALGO, p. (Dir.). Historia Universal de la Medicina. t.V. Barcelona. Salvat. 1973, pp. 331-335.
- 42- Reig, M. *De las aguas medicinales. Varia Balnearia*. El Museo Universal. Madrid. 1985.
- 43- Rodríguez, H. *Diccionario General Hidrológico comprendiendo términos de físico-química y geología*. Madrid. Imprenta de Julio Cosano. 1916.
- 43- Rico, C. *Consideraciones sobre las pandemias coléricas*. Rev. de Sanidad e Higiene Pública. 1972. XLVL 7 : 521-536.
- 44- Rubio, F. *Mis maestros y mi educación*. Madrid. Tebas. 1977.

Discurso de presentación

del Dr. D. Juan Bautista Calero del Castillo

✿ Carlos Sprekelsen Gassó ✿

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia
de Medicina y Cirugía de Murcia
Excmos e Ilmos. Sres. Académicos
Sras. y Sres.*

Recibimos hoy en ésta Real Institución a un nuevo Académico Correspondiente. Se trata de D. Juan Bautista Calero del Castillo, Otorrinolaringólogo con amplia experiencia profesional hospitalaria, y que a lo largo de su actividad asistencial ha contribuido de forma importante a que la Otorrinolaringología de la región de Murcia esté en primera línea nacional, en sus aspectos clínicos y quirúrgicos.

Nació en el barrio de los Dolores de la trilingüística ciudad de Cartagena y estudió el bachiller en el colegio de los Jesuítas de Alicante. En Preuniversitario el jefe de estudios, por lo visto un lince para conocer a los alumnos, aconsejó a su padre que estudiara algo fácil, por ejemplo en la universidad laboral, porque creía que no daba la talla para una carrera universitaria superior. Aunque en su familia todos son abogados, él desde pequeño quería ser médico, quizá alentado por su padrino el pediatra de Cartagena Ángel Martínez Román, con quien vivía muchas temporadas.

Se licenció en Medicina en la Universidad de Valencia en 1977. Su primer contacto con la Otorrinolaringología fue como asistente voluntario en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital “1º de Octubre” de Madrid, que dirigía entonces el profesor Álvarez Vicent. Obtiene plaza para especializarse por el sis-



De izq. a dcha: D. Carlos Sprekelsen Gassó, D. Juan Bautista Calero del Castillo y D. Manuel Clavel-Sainz Nolla.

tema MIR en Segovia, siendo jefe Agustín del Cañizo. Recibe el Título de Especialista en 1981 y en el mismo año obtiene también el Grado Académico en la Universidad de Salamanca. Casi de inmediato gana por brillante oposición, que recuerdo por ser yo miembro de ese tribunal, una plaza en propiedad de Especialista de Ambulatorio en Cartagena. Pero prefiere trabajar en hospital y obtiene una plaza de Médico Adjunto del Servicio de ORL del Hospital “Verge de la Cinta” en Tortosa, y en 1983 asciende por oposición a Jefe de Sección del mismo Servicio

En 1989 se traslada a Cartagena a ocupar una plaza obtenida por oposición de Jefe de Sección del Servicio de ORL del Hospital “Santa María del Rosell” de Cartagena. Gracias a su incorporación, la cirugía otorrinolaringo-

lógica de su servicio, y en especial la oncológica, amplia su cartera de servicios. En 1989 obtiene mediante Concurso la Jefatura de Servicio, sucediendo a D. José Celdrán Conesa. Esta plaza, que incluye la Jefatura Docente en Formación de Residentes, la ostenta en propiedad desde 1998 hasta hoy en el Hospital General Universitario “Santa Lucía” del Complejo Hospitalario de Cartagena perteneciente al Área II del Servicio Murciano de Salud.

Desde el punto de vista académico, ha sido profesor de cursos en la Universidad de Reus durante el tiempo que estuvo en Tortosa y Profesor de la Escuela de Enfermería (Aula de Cartagena) de la Universidad de Murcia, desde 1988 hasta 1994. Ha sido también Profesor honorario de la Facultad de Medicina de Murcia, y actualmente pertenece al cuadro de profesores de otorrinolaringología de la UCAM.

Entre sus actividades científicas, destaca haber participado como autor de capítulos en varios libros de la especialidad de ORL, así como haber publicado numerosos artículos en revistas nacionales e internacionales. También ha participado como moderador o ponente en numerosos Congresos nacionales y extranjeros. Cuando trabajaba en Salamanca, como uno de los pioneros en España en 1981 en el diagnóstico de las Hipoacusias con el empleo de Potenciales Evocados de tronco Cerebral. Hay que destacar que desarrolló en Cartagena, entre otras cosas, la técnica quirúrgica de la Cirugía Fibroendoscópica de Laringe, después extendida ampliamente por el país.

Su capacidad organizativa la ha puesto de manifiesto organizando numerosos Congresos, Cursos y Talleres regionales y nacionales.

Es Miembro de diversas Sociedades Otorrinolaringológicas, como la Española, la Hispano-Alemana, la Hispano-Lusa y la de la Región de Murcia. Ha sido Vocal de la Junta Directiva de La Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial de 1998 a 2002, Presidente de la Asociación de ORL Santa María del Rosell desde 2004, y Presidente de la Sociedad de ORL de la Región de Murcia de 1998 a 2002.

Su discurso de ingreso como Académico Correspondiente titulado “Historia de la Audiología y Sordos Ilustres” nos demuestra como desde la prehistoria existe la preocupación de ayudar a mejorar la Comunicación de los deficientes auditivos mediante diversos sistemas de amplificar el sonido y de lenguajes de signos. También nos muestra cómo muchos personajes ilustres, a pesar de su deficiencia auditiva, hicieron importantes aportaciones culturales, científicas o sociales con algún sistema de ayuda a su sordera.

Es sabido que para comunicarnos con los demás manifestando los pensamientos, el deseo y las interpretaciones de las cosas utilizamos el lenguaje corporal, el de símbolos, y el lenguaje hablado, que es el medio más importante y exclusivo de comunicación humana. Es obvio que el lenguaje verbal es un instrumento imprescindible para la vida de relación así como para el desarrollo de la inteligencia y para cualquier actividad cognoscitiva relacionada con la vida. Se sustenta en la voz y en la palabra, y por tanto necesita que la capacidad auditiva sea adecuada.

La Audiología, que se origina pues en la noche de los tiempos, en realidad adquiere verdadero cuerpo de disciplina como rama de las ciencias clínicas a mediados del siglo pasado. Se dedica al estudio de la audición, y al diagnóstico, tratamiento, rehabilitación o prevención de los trastornos auditivos.

Para terminar, decir, querido amigo, que me cabe la satisfacción de haberte presentado y de darte la más cordial y afectuosa bienvenida en nombre de esta docta Corporación. Estamos seguros de que tu ingreso en la Real Academia hará honor a los compañeros que te han precedido

Y no quisiera acabar mi intervención sin hacer extensiva la felicitación a tu esposa Mavy y a tus hijos.

He dicho.

Historia de la Audiología y Sordos Ilustres

✿ **Juan Bautista Calero del Castillo** ✿
Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital
Universitario “Sta. Lucía” (Cartagena)

*Excelentísimo Señor Presidente,
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores
Académicos,
Señoras y Señores.*

Cuando en alguna ocasión he asistido a la Presentación de un nuevo miembro de esta Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, siempre soñé con que un día podría ocurrirme a mí. Siempre consideré que pertenecer a esta ilustre institución era el reconocimiento a una trayectoria humana y profesional. Por ello el día que mi querido amigo y admirado profesor D. Carlos Sprekelsen me comunicó que iba a presentar la solicitud para ser nombrado académico correspondiente sentí una emoción que dudo mucho sepa expresar con palabras. Lo que sí puedo expresar es la satisfacción, el orgullo, la gratitud, honor y respeto de formar parte de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

Mi más sincera gratitud a los distinguidos académicos Excmos./Ilmos Sres. Doña María Trinidad Herrero Ezquerro, Don Carlos Sprekelsen Gassó y Don Alejandro López Egido por su apoyo y confianza.

Quiero tener un breve recuerdo para aquellas personas que me ayudaron a forjar mi personalidad y que me guiaron en mi formación y que gracias a ellos hoy puedo tener el orgullo de estar realizando este acto. En primer lugar a mis padres, mi madre de la que sólo pude disfrutar 14 años y mi padre que se hubiera

sentido orgulloso de estar aquí hoy, ejemplo de persona y profesional.

A mi mujer, Mavy, que lleva soportando mi mal carácter durante más de 45 años, verdadera sacrificada por mí y artífice de dos maravillosos y estupendos hijos, Juanele y Patricia lo más grande que me ha ocurrido en mi vida, junto a Ester mi nueva hija, esperando que ya va siendo hora de hacerme abuelo.

Por supuesto a mis hermanos que siempre confiaron en el doctor de la familia.

Quiero así mismo expresar mi más profunda admiración y afecto al profesor D. Juan José Álvarez Vicent que me inició en la otorrinolaringología admitiéndome como médico asistente en el servicio de otorrinolaringología del entonces hospital “Primero de Octubre”, hoy “12 de octubre, de Madrid. A mi maestro D. Agustín del Cañizo Suárez que soportó mis tres años de residencia y al que le debo sus enseñanzas, no sólo como médico y otorrino sino que me enseñó a hacerlo con humanidad y entrega, en el hospital de Segovia. Al Dr. José Antonio Viñuela, Jefe de Servicio de otorrinolaringología del hospital “Virgen de la Cinta” de Tortosa con el que conviví los primeros años de especialidad.

Así mismo quiero expresar mi agradecimiento a todos los amigos y compañeros con los que he convivido a lo largo de mis años de profesión y especial a los médicos, enfermeras, auxiliares, etc. del servicio de otorrino del hospital de Cartagena que han aguantado mis mo-

mentos de enfado y mal humor. De entre todos ellos quiero expresar mi cariño a Carmen Valero, “Carmencita” y a María José Barba, “la Rubia” por esos maravillosos desayunos.

Por supuesto mi agradecimiento a todos y cada uno de mis pacientes ya que de ellos he aprendido el trato humano y ejemplo de superación.

A mis familiares y amigos con los que he compartido muy buenos momentos.

No quiero terminar sin un recuerdo para aquellos que un día nos dijeron adiós y que fueron parte de mi vida, mis suegros Guzmán y Finita que siempre fueron unos padres para mí, mis cuñados José Antonio y Pepe, mi hermano Javier y en especial a Carlitos un niño maravilloso.

Introducción

La diferencia entre la especie humana y el resto de los primates es nuestra capacidad intelectual. Este nivel intelectual se adquiere gracias a la evolución y a la posibilidad de compartir nuestras experiencias y conocimientos con otros miembros de nuestra especie. Para poder compartir estas experiencias se necesita una comunicación clara, fluida e inteligente. La bipedestación, adquirida por la especie humana a lo largo de la evolución, hace que nuestros antepasados pudieran correr, observar su entorno y utilizar herramientas con ambas manos al mismo tiempo. La bipedestación permite el estiramiento del cuello y el descenso de la laringe, imprescindible para la adquisición del lenguaje, otra característica que nos diferencia, gracias a la utilización del esfínter superior del aparato respiratorio, esfínter que aparece, como defensa de la vía aérea, en el paso de la vida acuática a la vida terrestre y que se perfecciona en los mamíferos, pero únicamente el hombre ha sabido utilizarlo siendo capaz de desarrollar el lenguaje. Para la comunicación a través del lenguaje se necesita la producción de sonido, un órgano fonador, la laringe, y la recepción del sonido, un órgano receptor, el oído.

Gracias a nuestra inteligencia hemos conseguido integrar el lenguaje. Esto se consigue gracias a un mecanismo de retroalimentación (experiencia/error/rectificación) mediante el cual vamos memorizando y aprendiendo a hablar. El bebé poco a poco va reconociendo e integrando los sonidos del lenguaje y a lo largo de la infancia lo va desarrollando hasta su adquisición completa. Esta comunicación con el lenguaje se complementa con la vista y el tacto.

Los pacientes con deficiencia auditiva (denominados “hipoacúsicos”), sobre todo los prelocutivos, presentan serios problemas para la comunicación. La mayoría de la gente piensa que es peor ser ciego que sordo, el sordo de nacimiento no va a poder adquirir un lenguaje comprensible, y por o tanto va a tener problemas de aprendizaje, mientras que el ciego adquirirá lenguaje y todas las posibilidades de comunicación y transmisión de conocimientos. Generalmente nadie pregunta a una persona que use gafas si es que ve mal, sin embargo a las personas portadoras de audífonos frecuentemente se le pregunta es que oyes mal”.

Por ello a lo largo de la historia el hombre se ha preocupado de ayudar a aquellos individuos con deficiencia auditiva, ideando una serie de dispositivos para intentar amplificar el sonido, haciéndolo más audible por las personas con deficiencia auditiva y, por otro lado, desarrollando un lenguaje de signos que no se sistematiza hasta el siglo XVI, más o menos como lo conocemos hoy.

El estudio de los problemas auditivos y su rehabilitación, en los seres humanos, es una rama de las ciencias clínicas que se denomina “Audiología” (del latín – *audire*: oír y del griego – *λογία*: ciencia). Los instrumentos o aparatos para mejorar la audición de los hipoacúsicos se denominan “Dispositivos de Ayuda Auditiva”.

A lo largo de la historia han sido muchos los personajes, incluso de ficción, que, a pesar de su deficiencia auditiva, fueron capaces de aportar importantes hechos culturales, sociales, científicos, etc. Su capacidad intelectual les ha llevado a alcanzar cotas que otras personas

sin deficiencia auditiva no alcanzaron. Por eso les llamamos “Sordos Ilustres”.

Desde la Antigüedad hasta la Edad Media

Las evidencias más antiguas de la comunicación humana están en las pinturas rupestres del Paleolítico Superior (30000-15000 a.C.) y del Magdaleniense (10000 a.C.).

En los famosos papiros de Ebers (1550 a.C.) hay datos de la gestión de la pérdida de la audición e intentos terapéuticos. Hipócrates (460-377 d.C.) habla de trastornos de la audición y los relaciona principalmente con el clima y la dirección de vientos dominantes, describe el tinnitus y comenta un caso de pérdida auditiva relacionada con un traumatismo craneal. Las causas de hipoacusia eran desconocidas.

En los primeros años de nuestra era ya se empleaban cuernos vacíos a modo de amplificador del sonido, colocando el orificio más fino sobre el oído. Fue perfeccionado por Galeno (130-200 d.C.) quien observó el tímpano, pero desconocía la existencia del oído interno.

El primer Sordo Ilustre conocido es el emperador romano **Adriano** (138-76 a.C.) que colocaba su mano tras la oreja incluso en el campo de batalla.

En la antigua Pompeya, destruida por la erupción del Vesubio, en el año 70 d.C., se encontraron objetos, en forma de embudo, parecidos a los descritos a los descritos por Galeno.

Los médicos de los primeros siglos de nuestra era estimulaban los oídos con trompetas y campanas.

Contemporáneo con el esplendor de Pompeya tenemos otro Sordo Ilustre, el emperador romano **Claudio I** (10-54 d.C.), sordo, cojo y tartamudo y con diversas taras físicas. A pesar de parecer tonto fue un brillante gobernante y estratega, y el hombre más poderoso del mundo entonces conocido.

Excepto pequeñas referencias el periodo tardorromano y la Edad Media pasan prácticamente desapercibidos en la historia de la Audiología. Arnaldo de Villanova (1235-1312?)

hacía estornudar a sus pacientes mientras cerraba sus orificios nasales. Nicole Nicolai (1357-1430) succionaba el oído de sus pacientes con un tubo hecho para este propósito.

Siglo XVI

En el siglo XVI, John Riolamus (1580-1657) relata problemas de audición en las personas que viven junto a las cataratas del Nilo, siendo la primera referencia al traumatismo acústico.

En esta época destaca otro Sordo Ilustre, **Juan Fernández de Navarrete** (1526-1579), conocido como Navarrete el Mudo, sordo a los tres años, lo que le acarrió la incapacidad para aprender el lenguaje oral. Aprendió a leer y escribir y se expresaba mediante un lenguaje de signos. Pintor de Felipe II, pintó varios lienzos que decoran la Basílica de San Lorenzo del Escorial, siendo sus obras más relevantes “*El bautismo de Cristo*” (1565) y “*El Martirio de Santiago*” (1571).

Por aquel entonces se le atribuye a Fray Vicente de Santo Domingo (Domingo de Zaldo) como primer educador de sordo, siendo su alumno Juan Fernández de Navarrete.

Fray Pedro Ponce de León (Sahagún, 1508-1584) fue uno de los primeros educadores de sordos bien conocido. Ejerció en el Monasterio de San Salvador de Oña, en Burgos. Enseñada a los niños sordos la escritura mientras dibujaba en su mano izquierda las letras figuradas, al mismo tiempo que rotulaba los objetos con sus respectivos nombres.

Con respecto a la audiología, es en el siglo XVI cuando se descubre la transmisión ósea en el oído. Vesalio (1515-1564), Fallopius (1523-1562) y sobre todo Bartolomeus Eustachi (1514-1574) quien describe la anatomía del oído en su “*Opúscula Historia de la Audiología Anatómica*”, en 1564. Casi dos siglos más tarde, Giovanni Maria Lancisi publica, en 1714 “*Tabulae Anatomicae*”, 38 placas anatómicas atribuidas a B. Eustachi. Posteriormente Girolamo Cardano (1501-1576) y Giovan Ingrassia (1510-1580) completan el estudio de la vía ósea.

En este siglo Hieronymus Capivacci (murió

en 1589) demostró la vía aérea conectando los dientes de sus pacientes hipoacúsicos con las cuerdas de una cítara. Si el paciente oía achacaba el problema a la membrana timpánica. Si el paciente no oía concluía que la lesión correspondía al nervio auditivo.

Siglo XVII

En el siglo XVII encontramos Sordos Ilustres bien documentados. **Enmanuel Filiberto de Carignan** (Turín, 1630-1709), miembro de la familia real de Saboya, nació sordo, aprendió a leer los labios y balbuceaba en varios idiomas.

El primer abecedario para la lengua española en lenguaje de signos es desarrollado por Juan Pablo Bonet (1579-1633). Monje español dedicado a la enseñanza de sordos. En 1920 publica "*Reducción de las Letras y Arte para Enseñar a Hablar a los Mudos*", libro que contenía el alfabeto manual.

Manuel Ramírez de Carrión (Hellín, 1579-1623), maestro de sordos con alumnos miembros de la nobleza.

En el siglo XVII se desarrollan dispositivos para ayudar a los sordos. En 1657, el Dr. K.W. Berger menciona en sus escritos un instrumento denominado "servatana" en forma de embudo, mal conocido. En 1666, Williams Bull, trompetista extraordinario del rey Carlos II de Inglaterra fabrica "trompetas auditivas" para sordos.

Fray Etienne de Fay (1669-1747) está considerado el primer sordo educador de sordos. Sordo de nacimiento tuvo como alumno al considerado prodigio, también sordo, Azy d'Étigny, considerado el primer sordo capaz de adquirir lenguaje. Éste también fue alumno de Jacob Rodrigues Pereira (Berlenga, 1715-1780). Huyendo de la Inquisición española fundó una institución para sordos en Burdeos, reconocida por el rey Luis XV, en 1749. Gesticulaba las palabras con la boca mientras utilizaba con una mano el alfabeto de Juan Pablo Bonet. Publicó "*Observations sur les Sourds-Muets*", en 1772. El resultado de su método con Azy d'Étigny le valió su reconocimiento.

Siglo XVIII

En el siglo XVIII, el abate Charles-Michel de L'Épée (1712-1789) funda, en 1771, la "Institute Nationale des Sourds-Muets", en París, considerada la primera escuela pública para sordos. Desarrolla la Lengua de Señas Francesa aprendiendo de los niños sordos que recogió por las calles y otras señas de su invención. Por su trabajo la Asamblea Nacional de París declaró que los sordos tenían los mismos derechos enunciados en la Carta de derechos del Hombre y del Ciudadano, aprobada en 1789.

A lo largo del siglo XVIII se desarrollan una serie de Dispositivos de Ayuda a la Audición en forma de diversas trompetillas cada vez más sofisticadas que se continúan hasta el siglo XIX.

Pierre Desloges (Francia, 1747-1792), sordo a los siete años por la viruela, aprendió con el método de L'Épée. Considerado el primer sordo en escribir un libro: "*Observations de un Sourd et Muet sur un Cours Elementaire d'Education des Sourds et Muets*", en 1779.

En el siglo XVIII destacamos como Sordo Ilustre a nuestro paisano **Francisco de Goya y Lucientes** (Fuendetodos, 1746-1828). Famoso pintor, fue el artista más destacado de su tiempo, destacando las pinturas sobre la familia de Carlos IV, las escenas de la Guerra de la Independencia y los retratos de la Maja Desnuda y Vestida. En 1972 sufre una extraña enfermedad que lo deja completamente sordo, enfermedad que se exacerba en 1819 e influye en sus últimas macabras y terroríficas pinturas.

Ludwig van Beethoven (1770-1827), uno de los compositores más importantes de la historia de la música. Su sordera fue adquirida, llegando a no oír el piano. Para componer usaba una varilla que, colocada entre los dientes, apoyaba en el piano consiguiendo así oír las notas. Sordo compuso su famosa "*Novena Sinfonía*". Al terminar su primera representación los músicos le dieron la vuelta y lo colocaron de cara al público para que pudiera ver los aplausos de la gente que él no oía.

Siglo XIX

Una figura importante, en el mundo de los sordos, en el siglo XIX, es Thomas Hopkins Gallaudet (Philadelphia, 1787-1851). En 1814, conoció a Alice Cogswell (1805-1850), niña sorda y sin lenguaje que permanecía aislada del resto de los niños. Consiguió dibujando en un papel que la niña relacionara la palabra “sombrero” con el dibujo. Desde entonces se interesó por la enseñanza de los niños sordos, viajó a Inglaterra y Francia, donde conoció a Laurent Clero, maestro de sordos en la escuela de París, aprendiendo el método francés. De vuelta a USA con Clero, fundó en Hartford, en 1817, la primera escuela de sordos de Norteamérica, inicialmente con Alice Cogswell y otro seis niños. Una generación de estudiantes sordos con una lengua común, la “*American Sing Language*”. Tras su muerte, su hijo Edgar Miner Gallaudet fundó el primer colegio universitario para sordos, “Gallaudet Collage”, en 1857, origen de la Gallaudet University, Washington D.F. y que hoy es la única institución de estudios superiores en el mundo para personas sordas. En 1864 el Congreso de los Estados Unidos autorizó al Colegio Universitario Gallaudet a otorgar títulos académicos. En 1986, Ronald Reagan firmó la “*Ley de Educación para Sordos*”. Una escultura de Gallaudet y Alice se encuentra en el campus de la Escuela Americana para Sordos de Hartford.

La educación de sordos en España tiene, en este siglo XIX, un punto de inflexión con Lorenzo Hervás y Pandero (Horcajo de Santiago, 1735-1809). Este jesuita, expulsado de España por Carlos III, traslada su residencia a Roma donde contacta con la Escuela de Sordomudos de Silvestre y mariano y aprende el método de L'Épée. Vuelve a España y, en 1800, funda la Escuela Municipal de Sordomudos, de Barcelona. En 1801, publica su tratado “*Escuela Española de Sordomudos o Arte para Enseñarles a Escribir y Hablar el Idioma Español*” que supuso un esfuerzo en la integración de las personas sordas.

En el siglo XIX se inicia la exploración au-

diológica ya de una forma más objetiva. Hasta entonces la manera de explorar era con la acúmetría vocal. Se trataba de hablar, a una determinada distancia del paciente, con diferentes tonos de voz, desde susurrada a gritada.

Así mismo se desarrolla la Acúmetría Instrumental, inicialmente con instrumentos rudimentarios que producen sonidos con intensidades más o menos estables a una determinada distancia. Quizás los más exactos fueron el Acúmetro de Itard (1821) y el Otómetro de Politzier (1881).

Aunque es John Shore, músico y sargento trompetista de la corte, quien en 1711 inventa el diapasón, éste no se utiliza para la exploración audiológica hasta el siglo XIX por Koenig (1863), Conta (1864), Politzier (1870) y Lucae (1886). Son Bezold y Edelmann, en 1894, quienes desarrollaron un juego completo de 10 diapasones que denominaron “serie de tono continuo o de escala continua”, que completado con dos tubos de órgano y un silbato de Dalton logran estímulos entre 16 y 55.000 Hz.

A lo largo de este siglo se desarrolla la acúmetría con las pruebas de Weber (1834), Rinne (1855), Schwabach (1855), Bing (1891), etc que siguen estando vigentes en nuestros días.

Ferdinand Berthier (Louhans, Francia, 1803-1886) fundó la primera Asociación de Sordos en Francia, la Societé Centrale des Sourds-Muets, en 1834. Publicó, en 1836, “*Histoire et Statistique de l'Education de Sourds-Muets*”.

También en este siglo se desarrollan ingeniosos artilugios como Dispositivos de Ayuda a la Audición. El profesor G. Paladino, en 1875, en Nápoles, diseñó un bastón que apoyado en la garganta conducía las vibraciones al otro extremo colocado sobre el oído de la persona sorda, le llamó “sonífero”. La casa F.C. Rein, fundada en 1800, fabricó todo tipo de artilugios y cornetas auditivas disimuladas en pelucas, abanicos, etc. que incluso llegaron hasta 1940.

La invención del telégrafo por Wheatstone, Cooke y Morse introduce la corriente eléctrica

en la comunicación. Page y Bourseul y posteriormente, en 1860, Johan Ph. Reis utilizan la variación de la corriente eléctrica en la transmisión de sonidos que hacía variar la vibración de una membrana colocada en el extremo de una corneta, consiguiendo así reproducir la voz humana.

En 1876, Alexander Gram. Bell inventó el micrófono electromagnético que lograba cambios en la corriente similares a los acústicos. Este micrófono fue perfeccionado por T. Edison (1892), E. Berliner y H. Hunnings quien realizó la primera patente de un aparato auditivo eléctrico en Estados Unidos.

Thomas Alva Edison (Milan, Ohio, USA, 1847-1931) es nuestro próximo Sordo Ilustre. Expulsado de las aulas por su torpeza y falta de interés además de una hipoacusia contraída por la escarlatina. Aprovechó los granúlos de grafito para amplificar los sonidos débiles con el micrófono de granúlos de carbón por él patentado. Edison fue un gran inventor, entre ellos lámpara incandescente que acabó con las lámparas de gas.

Konstantin Eduardovich Tsiolkovsky (Kaluga, 1857-1935). Sordo Ilustre soviético. La escarlatina le produjo su sordera siendo niño. Obsesionado con los viajes espaciales ideó el cohete formado por módulos múltiples de propulsión. Publicó muchos trabajos, entre ellos “Consideraciones sobre la Tierra y el Espacio” (1895) y Exploración del Espacio Cósmico por medio de Aparatos a Reacción” (1903).

George Veditz (Baltimor, 1861-1937). Sordo desde la infancia se graduó en la Gallaudet Collage. Presidente de la National Association of Deaf (NAD) fue un gran defensor del lenguaje de signos y realizó las primeras filmaciones de la lengua de signos. Escribió:

“mientras haya gente sorda sobre la Tierra existirán las señas,... el más noble don que Dios ha dado a los sordos”.

William Ellsworth Hoy “Dummy”, (Houcktown Ohio, 1862-1961. primer jugador sordo de béisbol (1887). Las señas que ac-

tualmente se utilizan en béisbol como “out”, “safe” y “strike” se deben a él. Cuando hacía una jugada buena los espectadores agitaban vigorosamente los brazos y sombreros a modo de aplausos. La cancha de béisbol de la Universidad de Gallaudet lleva su nombre.

Laura Bridgman (1829-1889). Primera sordo-ciega que se comunica mediante signos de tacto.

Hellen Keller (Tuscumia, Alabama, 1880-1968). Sordo-ciega que consiguió un título universitario y hablar varias lenguas. Dio numerosas conferencias y escribió siete libros. Destaca su obra de teatro “*El milagro de Ana Sullivan*” (1960), dedicado a su educadora Anne Mansfield Sullican (1866-1933).

Victoria Alice Elizabeth Julia Marie von Battemberg (Londres, 1885-1969). Suegra de la reina Isabel II de Inglaterra y abuela del príncipe Carlos. Se dedicó a la caridad en Grecia al casarse con Andrés de Grecia y Dinamarca. Defensora de los judíos durante la II Guerra Mundial fue reconocida como “Justo entre las Tacones” en Vas Vashem.

Joseph Francis “Búster” Keaton (Pickway, 1895-1966). A los ocho años sufrió hipoacusia por un puñetazo dado por su padre. Conocido guionista, actor y director de cine.

Fue precisamente T. Edison quien se dio cuenta que las lámparas incandescentes se ennegrecía por una emisión desprendida del filamento. Introdujo un electrodo en forma de placa observando una corriente electrónica entre el filamento y el ánodo. Este efecto fue perfeccionado posteriormente por Richardson denominándose “efecto Edison-Richardson o termoiónico”. Este descubrimiento dio lugar posteriormente a la válvula electrónica que por constar de dos electrodos se denominó “diodo”.

Contemporáneo suyo fue Werner von Siemens (1816-1892) mejora la calidad de la transmisión telefónica con la incorporación de un imán en herradura en el receptor. Las personas con dificultad auditiva entendían mejor las palabras con este teléfono.

En 1880 se desarrolla el considerado primer audífono por Alfonso Miltmore con los tres

componentes fundamentales del audífono: micrófono (de carbono), auricular y batería, aunque ésta era muy grande.

Primera mitad del Siglo XX

Miller Reese Hutchison (1876-1944), ingeniero, interesado por la sordera que soporta su amigo Lyman Gouid, desarrolla el primer audífono eléctrico analógico, donde el micrófono de carbono actúa de transmisor, actúa de transmisor a un receptor quien lleva la señal al auricular. Era grande como una caja de zapatos y le denomina “Akoulathon”. En 1901, perfecciona su audífono con baterías más pequeñas haciéndolo así portátil, es el “Acousticon”. Tal es el éxito de este audífono que la Reina Alejandra de Dinamarca, hipoacúsica, lo invita a la coronación de su marido Eduardo VII del reino unido, en 1902.

En 1905, cede los derechos a Kelley Monroe Turner quien lo patenta como “Acousticon Model A – Carbon Hearing Aid”. A partir de aquí desarrolla numerosos modelos a lo largo de los años, mejorando la tecnología y con baterías de 4,5 voltios, hasta 1937.

Al mismo tiempo, Louis Weber, en 1913, ingeniero de Siemens & Halske, desarrolla par el banquero Carl Kloenne, amigo del gerente de la empresa Raps, el “Esha-Phonophor”. Se continuó fabricando con amplia gana de versiones hasta la mitad del siglo XX.

A finales del siglo XIX y principios del XX nace la audiometría. Los trabajos se inician con Hartmann, en Alemania, en 1871. Diversos autores, Blyth (1971), Risharson (1879), Wien (1903), Schaefer y Gruschek (1919) mejoran la medición de la audición.

Sin embargo se considera el primer audiómetro rudimentario, como hoy los conocemos, el “Audiómetro 1^a” (1922), un aparatoso dispositivo de complicado manejo construido con la ayuda de Fletcher, Fowler y Wegel por la Western Electric Company. Un poco más tarde se mejora el “Audiómetro 2A”, más simple y con ocho tonos en distintas ocho octavas.

William Morris “Billy” Hughes (Australia,

1864-1952). Contrajo una hipoacusia en la infancia achacada a las horas que pasó en aulas mal ventiladas y hacinadas. Fue Primer Ministro de Australia de 1915 a 1923 y se mantuvo en política hasta su muerte. Cuando quería hacer caso omiso de sus adversarios en el Parlamento Australiano apagaba su audífono.

Jaime de Borbón y Battenberg (La, Granja, Segovia, 1908-1975). Hijo de Alfonso XIII, sordo a raíz de una intervención quirúrgica por mastoiditis doble, a los cuatro años de edad, fue destituido de sus derechos sucesorios al considerarlo, su padre, discapacitado para ocupar el trono. Los derechos pasaron a su hermano Juan, abuelo del actual rey Felipe VI.

Antonio Magarotto (Vicenza, Italia, 1891-1966), sordo a los tres años por meningitis, promotor de la Federación Mundial de Sordos.

John Warcup Cornfort (Sidney, Australia, 1917-2013) prácticamente sordo a los 22 años por otosclerosis, Premio Nobel de Química en 1975).

En 1924 se celebraron los primeros Juegos Internacionales para Personas Sordas con la participación de nueve países y ciento cuarenta y ocho atletas. También se han denominado “Deafolympics”. En 1949 se celebran los primeros Deafolympics de invierno. A partir de 1966 se les llama Juegos Mundiales para Sordos y a partir del 2000 Juegos Olímpicos para Sordos. Para poder participar en los juegos se precisa:

- Hipoacusia superior a 55 dBs en el oído mejor.
- Prohibición del uso de audífonos, implantes, etc.
- Uso de banderas y luces, en vez de silbatos o disparos.
- Se usa la “ola” y la agitación de manos en vez de aplausos.
- Se celebran cada cuatro años.

Andrew Jackson Foster (Ensley, Alabama, 1925-1987). Impulsor de la educación de Sordos en el continente africano. Sordo a los 11 años por una meningitis fundó treinta y una escuelas para niños y adultos sordos africanos.

Eleanor “Nelly” Zabel Willhite (1892-

1991) primera mujer sorda con licencia de piloto, hizo su primer vuelo en solitario en 1928.

En 1933, Adolf Hitler promueve la “*Ley para la Prevención de Progenie con Enfermedades Hereditarias*” contra los discapacitados. Trece mil sordos fueron esterilizados e hizo abortar a las embarazadas sordas.

Durante la segunda Guerra Mundial, entre 1941 y 1945, el Frente Doméstico (USA) empleó a multitud de sordos, siendo considerados excelentes trabajadores.

Segunda mitad del Siglo XX

Nuevamente se produce un punto de inflexión en el desarrollo de dispositivos de ayuda a la audición, a mitad del siglo XX. En 1956, John Bardeen (1908-1991), Walter Houst Brattan (1902-1987) y William Bradford Shockley (1910-1989) obtienen el Premio Nobel de Física por el invento del transistor.

Este invento consigue la miniaturización de los aparatos de exploración de la audición (audiómetros). Así mismo se desarrollan otros métodos de estudio de la audición de forma objetiva sin precisar la colaboración del paciente, los potenciales Auditivos de Tronco, Las Otoemisiones Acústicas y los Productos de Distorsión. El avance tecnológico hace que estas pruebas sean mucho más sencillas de realización siendo, hoy día, imprescindibles en el diagnóstico de las hipoacusias.

La miniaturización que aporta la invención del transistor también llega a los dispositivos de ayuda auditiva. Aparecen, en 1953, el primer audífono de bolsillo diseñado por la casa Beltone el “*Mono-pac Model TR Transistor Body Hearing Aid*”. En 1954 se presenta la primera “*Audigafa*”, primer audífono colocado sobre la cabeza.

En 1956 aparece el primer audífono retroauricular (BTE) de la casa Zenit, el “*Diplomat Behind the Ear Hearing Aid*”, y casi al mismo tiempo el “*Unseen Ear 2 Behind the Ear Transistor Hearing Aid*”, de Auditone.

El avance tecnológico de la electrónica y la aparición de los circuitos impresos hace reno-

var constantemente el diseño de los audífonos llegando hoy a los intracanales y CIC (completamente intracanal) digitales, en 1995.

Aparecen progresivamente nuevos dispositivos de ayuda auditiva como:

- Los audífonos implantables de conducción aérea.
- Los audífonos Implantables de conducción ósea.
- Los implantes activos de oído medio.
- Los implantes cocleares.
- Los implantes de tronco cerebral.

Las malas condiciones que frecuentemente presentan las aulas y las salas de conferencias hace que se desarrollen tecnologías que mejoren la recepción e inteligibilidad de la conversación en las personas con deficiencia auditiva. En 1933 Edwin Horward Armstrong (1900-1954) inventa la frecuencia modulada para la propagación de ondas de radio. Basada en esta tecnología, con el empleo de un micrófono, un transmisor y un receptor, se genera un espacio dentro del cual las personas con deficiencia auditiva mejoran su inteligibilidad. También se emplean otras tecnologías como el bucle de inducción, la transmisión por infrarrojos, la transmisión digital y últimamente el bluetooth que puede poner en red diversos dispositivos (teléfono móvil, televisor, MP3, etc) con el audífono o los implantes activos.

En la segunda mitad del siglo XX se producen numerosos eventos relacionados con el mundo de los sordos.

En 1951, se celebra el I Congreso Mundial de la Federación Mundial de Sordos, en Roma.

En 1977, se inaugura la primera escultura dedicada a los sordos: La Estatua de los Tres Sordos, en Lisboa.

En 1978, nace la Confederación Española de Familias de Personas Sordas.

En 1978, se crea la Asociación de Padres de Niños con Problemas de Audición y Lenguaje (ASPANPAL), de Murcia.

En 1979 se funda la Asociación de Padres de Niños con deficiencia Auditiva (APANDA), de Cartagena.

En 1999, la Asociación Internacional de Gays y Lesbianas de Sordos, en Suecia.

En 2007, XV Congreso Mundial de la Federación Mundial de Personas Sordas, en Madrid.

En 2008, se celebra la Primera Peregrinación Internacional de Sordos a Roma.

En mundo de la comunicación nos permite conocer los Sordos Ilustres más recientes.

Petar Guberina (1913-2005), lingüista croata, sordo de nacimiento. Hablaba varios idiomas. Autor del método verbotoal para el aprendizaje del habla en niños sordos.

Louis Jude Ferrigno (1951-), más conocido como Lou Ferrigno. Actor con hipoacusia profunda a consecuencia de una infección siendo niño, sobre todo conocido por la serie de televisión “*El Increíble Hulk*”.

Juan Carlos de Borbón y Borbón (1938-), padre del rey Felipe VI, portador de audífonos.

Vinton “Vint” Grey Cerf (1943-), considerado uno de los padres de Internet. Su esposa sorda puede usar el teléfono.

Robert Weitbrecht (1920-1983), sordo norteamericano, inventa, en el año 1964, el teléfono de texto con impresora (TTY).

Marlee Matlin (1965-), sorda a los dieciocho meses por la rubeola. Actriz ganadora de un Óscar por la película “*Hijos de un Dios Menor*”.

Terence Parkin (1980-), ciudadano sordo de Zimbabue, medalla de plata en 200 m. mariposa en Sidney (2004). Plusmarquista mundial en varias modalidades en los Deafolympics Games.

Brenda Costa (1982-), brasileña y sorda de nacimiento, considerada una de las mejores modelos del mundo.

Linda Marie Bove, sorda de nacimiento, se graduó en la Escuela de Sordos de New Jersey, en 1963. Trabajó como “Linda”, personaje sordo del famoso programa de televisión estadounidense infantil “*Sesame Street*” (Barrio Sésamo).

Robert D. Dávila, sordo a los 8 años por meningitis. Subsecretario de la Oficina de Educación Especial y Servicios de Rehabilitación en el Ministerio de Educación, el más alto cargo gubernamental ostentado en USA por un sordo.

También durante la segunda mitad del siglo XX se desarrollan una serie de dispositivos de ayuda a la audición para ser utilizados en la vida cotidiana.

Despertadores con luces y almohadas vibrátiles.

Escuchabebés con luces y vibración.

Brazaletes para deportistas. **Celia Beron** inventa un brazaletes con vibración que se activa cuando el árbitro hace sonar el silbato (Ref for the Deaf).

Sistemas de alarma y ayuda auditivas, como timbres, alarmas de incendios, detección de ambulancias y policía, etc.

Husein Moein Yahromi, sorda iraní desarrolla un sistema de cuatro sensores que colocados en las esquinas del coche detecta el claxon de otros vehículos y avisa mediante luces en el cuadro de instrumentos.

Telefonía móvil con un convertidor de voz en texto y viceversa.

Otros Sordos Ilustres contemporáneos:

- Albert Ballin (1867-1933): Autor sordo, “*The Deaf Mute Howls*”.
- Valentín de Zubiaure (1879-1963): Pintor vasco sordomudo.
- José de Togores y Llach (1893-1970): Pintor sordomudo.
- Alicia McVan (1906-1970): escritora sorda.
- Heather Whitestone (1973-): primera Miss América sorda.
- Agustín Yanes Valero (1929-): Sacerdote sordo.
- Antonia Singla Contreras (1948-): Reconocida bailaora y sorda.
- Bernard Bragg (1928-): Mimo y dramaturgo sordo.
- Kit Tano (1938-): Campeón de España de boxeo y sordomudo.
- Edith Fitzgerald: Profesora sorda creadora de un código de colores.

En 1971 nace un gorila en cautiverio, “Koko”, que entrenado por su cuidadora, Francine Petterson, de la Universidad de Stanford, aprendió un vocabulario por señas de 1.000 palabras con las que se comunicaba.

Mister Apache Paint (2001), un caballo sordo, conocido como “Snoopy” perteneciente a la policía de Roanoke, Virginia, USA.

Karl, personaje hipoacúsico (portador de un audífono) de ficción animado, protagonista de la película “Up” (2009), Estados Unidos, dirigida por Pete Docter y Bob Peterson. Producción Pixar Animation Studios/Walt Disney Pictures.

Hemos dejado para el final a Willard J. Madsen (Peabody, Kansas, USA (1938-) conocido mundialmente como un maestro y profesor, poeta y experto en lenguaje de signos. Sor-do desde los dos años escribió el famoso poema “Tienes que ser sordo para comprenderlo”:

“¿Qué se asemeja a escuchar una mano?
Tienes que ser sordo para comprenderlo”.

Bibliografía

1. Choulant, L. *History and bibliography of anatomic illustration*. Trans. and annotated by Mortimer Frank. (New York: Hafner, 1962). Pp. 200-204. *Dizionario biografico degli italiani*. (Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana, 1960-). Vol. 43, pp. 531-536.
2. Roberts, K.B. “Eustachius and his anatomical plates” *Newsletter of the Canadian Society for the History of Medicine*, (1979) Apr.: 9-13.
3. Eustachi, Bartholomeo. *Opuscula Anatomica*, 1564. Citado por Choulant, L. y Roberts, K. B.
4. Eustachi, Bartholomeo. *Tabulae anatomicae*. (Romae: Ex *Typographia Pauli Junchi*, 1783). Citado por Choulant, L. y Roberts, K.B.
5. R. Fischer and H. Lane. *Looking Back: A Reader on the History of Deaf Communities and their Sign Languages*. Hamburgo (1993). *Signum* 558 págs. ISBN 3-927731-32-3
6. Fisher, R. *The dictionary of the Abbé de LiÉpée and his methodical sings*. Hamburgo: *Signum*. 2002.
7. Daniel López Aguado. *La Sordera de Beethoven. Sus Posible Causas*. Discurso para la recepción pública del Académico Electo, 2013
8. Ángel Alonso-Cortés. *Lorenzo Hervás y el Lenguaje de los Sordos*. *Círculo de Lingüística Aplicada a la Comunicación* 4, noviembre 2000. ISSN 1576-4737
9. Burgos Bordonau, E. *Aproximación histórica al estudio del Colegio Nacional de Sordomudos y Ciegos de España*. *Revista Complutense de Educación*, Vol. 16, Núm. 1 (2005) 183-193.
10. Héctor Vallés Valera. “Exploración subjetiva de la audición. La Acumetría”. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, Manuel Manrique Rodríguez y Jaime Marco Algarra, pág. 69-87, 2014.
11. Feldmann, H. HNO-Klinik. *History of the tuning fork. I: Invention of the tuning fork, its course in music and natural sciences*. Pictures from the history of otorhinolaryngology, presented by instruments from the collection of the Ingolstadt German Medical History Museum, Universität Münster. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 1997, 76(2):116-122
12. Gómez de la Mata. *Tratado de enfermedades de los oídos*, 1883. Citado por Héctor Vallés Valera.
13. Goldstein, M.A. *The Deaf Child. A Plea for Cooperation*. *The Laryngoscope*, Vol. XXIV (10): 23-27. 1914.
14. *Perforaciones del Tímpano*. *Revista de Sanidad Militar*, Año II (30): 265-261, 1888.
15. Feldmann, H. *The monochord, its path from Pythagorean musicology to testing the upper auditory tone limit*. Pictures from the history of otorhinolaryngology, represented by instruments of the Ingolstadt German Medical History Museum. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 1995 Aug; 74(8):519-23.
16. Roche, L.C. y Sanson, Sordera. L.J. *Nuevos Elementos de Patología Médico-Qui-*

- rúrgica o compendio teórico y práctico de Medicina y Cirugía, Tomo II. 3ª Ed., pág. 385. Madrid, 1836
17. **Feldmann, H.** *The Galton whistle and discovery of presbycusis*. Images from the history of otorhinolaryngology, exemplified by equipment from the collection of the Ingolstadt German Medical History Museum. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1995 May; 74 (5): 329-34.
 18. **Intrumentos Musicales. Teoría de la Práctica de su uso, construcción e interpretación.** PianoMundo.com.ar, 1999-2007.
 19. **Feldmann, H.** *History of the tuning fork. III: On the way to quantitative pure-tone measurement. Pictures from the history of otorhinolaryngology, represented by instruments from the collection of the Ingolstadt German Medical History Museum.* *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1995 Sep; 74 (9): 329-36.
 20. **Sullivan, T.** *Evolution of the tuning fork*, 2013 SozoSoundz – Sound Healing
 21. **Encrevé, F.** *Ferdinand Berthier, le Napoleon des sourds-muets. La Noétomaladie Historique.* Langue des Signes et Sourds. 2013
 22. **Quartararo, A.** *Celebrating Abbé de L'Épée's Birthday: Investigating Cultural Ritual in the French Deaf Community in the Early Twentieth Century.* Fisher y Vollhaber eds. Collage. Works on International Deaf History. 1996. Hamburgo: Signum, pág: 233-242.
 23. **González Salazar, L.** *Historia y Evolución de los Audífonos como Ayuda para las Personas con Pérdida Auditiva.* Escuela de Rehabilitación Humana. Universidad del Valle, Argentina.
 24. **Bourseul, C.,** “Transmission Électrique de la parole”, *L'illustration*, 24, 139, Paris, 1854
 25. **Johann Philipp Reis,** *Primeros años y educación, El teléfono, Últimos días, Reconocimiento y evaluación tecnológica, Controversias invención Teléfono.*
 26. **Alexandre Melville Bell.** *Visible Speech: The Science of Universal Alphabets or Self-Interpreting Physiological Letters, for the Writing of all Languages in One Alphabet.* Inaugural Edition. Simpkin Marshall & Co. London; N. Turner & Co. London And New York, 1867
 27. **Lawrence, S. Ritter.** *The Glory of Their Times: The Story of the Early Days of Baseball Told by the Men who Played it*, Published by Harpercollins, 1992.
 28. **Gitter, E.** *The Imprisoned Guest: Samuel Howe and Laura Bridgman, the Original Deaf-Blind Girl*, 2001. ISBN 0-374-11738-1
 29. **Larico Jallurani, R.H.** *Prototipo del Audiómetro Digital CON PIC 16F877A. Proyectos Electrónicos I.* Proyecto Fin de Carrera. Universidad Andina “Néstor Cáceres Velázquez”, 2013.
 30. **Wayne Staab.** *The Origin of Hearing Aid Manufacturing in Minneapolis/St. Paul.* <http://hearinghealthmatters.org/waynesworld/2011/the-origin-of-hearing-aid-manufacturing-in-minneapolis-st-paul/>
 31. **Wayne Staab.** *Trivia: History of Hearing Testing.* [matters.org/waynesworld/2013/trivia-history-hearing-testing/](http://hearinghealthmatters.org/waynesworld/2013/trivia-history-hearing-testing/)
 32. **Jones, I. and Knudsen, V.** *Functional Tests of Hearing.* *Laryngoscope*, Vol. XXXIV, N° 9, 1924.
 33. **L. F. Fitzhardinge.** *Australian Dictionary of Biography*, Vol. 9, 1983.

Discurso de presentación

del Dr. D. Diego Hellín Meseguer

✿ Carlos Sprekelsen Gassó ✿

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Hoy recibimos a un nuevo Académico Correspondiente en ésta Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Se trata de D. Diego Hellín Meseguer, murciano por los cuatro costados. Nace en la Senda de Granada, entonces plena huerta, estudia el bachiller en el colegio San José de Espinardo, y desde muy pequeño siente atracción por la medicina. En 1983 se licencia en la Facultad de Medicina de Murcia, con un brillante expediente académico. Sintiendo atraído por una especialidad médico-quirúrgica, escoge la Otorrinolaringología e inicia su formación en el programa MIR en 1985 en el Servicio de Otorrinolaringología de la Arrixaca, que dirige D. Juan Jiménez-Cervantes Nicolás, Académico de número que fue de ésta Real corporación.

En 1990 gana en propiedad la plaza de Facultativo Especialista de Otorrinolaringología en el Hospital de la Vega Baja Orihuela-Alicante.

En 1993 obtiene el Grado de Doctor, tras la defensa de la Tesis titulada “Contribución clínico-experimental sobre el transporte mucociliar nasal en humanos”, codirigida por el profesor Miguel Armengot de Valencia y por mí y calificada por unanimidad *cum Laude*.

En 1999 asciende en el Hospital de Orihuela a Jefe de Sección de Otorrinolaringología, con funciones de Jefe de Servicio, plaza que desempeña hasta finales de 2007, año en que viene al Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Y en 2013 es nombrado Jefe de Servicio del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

En su formación, aparte de asistir a numerosos cursos y talleres de la especialidad, realiza cursos sobre Gestión y sobre Dirección, y también un Máster de Trastornos de Audición y Lenguaje durante los cursos 1988-89 y 90-91 en la Universidad de Murcia.

Participa en proyectos de investigación de los Departamentos de Biofísica, de Biología Celular y de Farmacología de la Facultad de Medicina de Murcia, así como en el Instituto de Cirugía Experimental dirigido por el profesor Pascual Parrilla Paricio; y desde 2008 en la Unidad de Investigación de Análisis Clínicos de la Arrixaca. También pertenece al grupo de investigación de Biología Molecular y Translacional del reciente IBIM (Instituto de Investigación Básica de Murcia). Ha coordinado durante los últimos siete años el Banco de Tumores de Cabeza y Cuello de la Unidad de Investigación en Biología Molecular, coordinada por el profesor D. Juan Cabezas.

Recibe varios premios, y de ellos deseo mencionar el que le concede ésta Real Academia como mejor trabajo de investigación en 1984 y titulado “*Estudio sobre hematomas intraparenquimatosos cerebrales espontáneos*” realizado con el Servicio de Neurocirugía del HUVU durante los años 1983-84.

Es necesario destacar su producción científica, pues es autor de seis capítulos de libros de la especialidad de ORL, así como de 90 artículos publicados en revistas nacionales e internacionales, y 94 Comunicaciones a congresos españoles y extranjeros.

Es miembro de diversas Sociedades Otorrinolaringológicas, como la Española, la Hispano-Alemana, la Hispano-Lusa, y la de la Región de Murcia, de la que ha sido vicepresidente y vocal de la junta directiva. También es miembro de la Sociedad Española de Base del Cráneo y de la Sociedad Murciana de Tumores de Cabeza y Cuello (SOMTUCC).

En cuanto a su actividad docente, ha sido profesor colaborador de la Facultad de Medicina de Murcia durante los años 2007 hasta el 2014, y actualmente forma parte del equipo de profesores que imparte la asignatura Otorrinolaringología en la UCAM y ha creado recientemente un grupo de Investigación en dicha universidad, constituido por 10 profesionales.

Su discurso de ingreso como Académico Correspondiente trata de la evolución del tratamiento quirúrgico de la patología de la glándula parótida.

La parótida es la glándula salival de mayor tamaño situada a ambos lados de la cara, de unos 6 cm de longitud y de 3 a 4 cm de ancho y que fabrica saliva que se vierte en la boca y ayuda al proceso digestivo. Su abordaje quirúrgico requiere un exquisito ejercicio de disección anatómica, que exige un entrenamiento muy severo pues está atravesada por estructuras muy delicadas y vitales como la arteria carótida externa, los nervios facial y auriculotemporal y en ella tiene nacimiento la vena yugular externa.

Como explica el nuevo académico, el abordaje quirúrgico de la parótida puede ser realizado por varias especialidades fronterizas y su realización va a depender del lugar y entorno de trabajo, debiendo ser realizada por aquellos que tengan interés de obtener el mejor resultado para los pacientes. Y que sería ideal que todas las especialidades interesadas pudieran actuar de forma conjunta y complementaria, sumando todos los conocimientos.

Pero antes de concederle la palabra, quiero darle una afectuosa bienvenida en nombre de esta Real Academia, que en adelante podrá contar con su valiosa colaboración. Y también

deseo felicitar a su familia por compartir sus anhelos profesionales.

La evolución en el tratamiento quirúrgico de la patología de la glándula parótida

 **Diego Hellín Meseguer** 
Jefe de Servicio de Otorrinolaringología
del Hospital Universitario “Reina Sofía”

*Excmo. Sr presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia
Excmos e Ilustrísimos Señores Académicos
Queridos compañeros, familiares y amigos
Señoras y señores
Muy buenas tardes a todos*

Sentí una emoción especial en el momento que se me comunicó hace unos meses, por parte del Dr. Sprekelsen, la elección como Académico Correspondiente de esta noble y docta Institución que es la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia Alfonso X El Sabio. También he de decir que con gran sorpresa e incertidumbre sobre la valía de los méritos para recibir esta distinción.

Desde aquel momento aún sigo manteniendo la misma emoción, con un elevado orgullo y un grandísimo honor.

Quiero expresar mi agradecimiento a todos los Académicos de Número que han favorecido mi inclusión en esta Gran Institución murciana en la que nos encontramos.

Mi agradecimiento a todos mis maestros, entre los que cito al primero en esta profesión y más importante, que ya nos abandonó, al Dr. Juan Jiménez Cervantes

Mi agradecimiento a todos mis compañeros, por su apoyo, por aceptarme como soy, por su cariño y respeto y por todo lo que me han enseñado. De todos ellos siempre he aprendido, incluyendo por supuesto a los residentes.

A mi querido Dr.D. José Pernas Paz, al Dr. Luis Miguel Amorós y todos los miembros del

servicio de ORL de la Arrixaca, lugar donde me he formado. Después he estado 19 años muy cerca pero ya en otra comunidad (la Valenciana). Orihuela me ha acogido de forma muy exquisita y es donde he echado raíces pero, realmente, de forma espiritual y físicamente nunca he estado fuera de Murcia.

Si bien la Arrixaca ha sido mi primera escuela, el Hospital Vega Baja de Orihuela ha sido mi instituto, donde realmente me he consolidado en la formación como especialista en ORL. Allí he pasado unos años muy importantes de mi vida personal y profesional y, que sin duda alguna, han dejado una gran huella. Es el lugar donde se han criado mis hijos y en el que tenemos unos lazos personales muy familiares,

Quiero dar las gracias a todos mis compañeros de servicio del Hospital Vega Baja de Orihuela, por la confianza, amistad y cariño que siempre me han demostrado y que le han dado un alto valor añadido a esos 19 años de actividad profesional en dicho Centro.

A todos los miembros servicio de ORL del HRS de Murcia, mi nueva Casa durante estos 2 últimos años, que forman un equipo modélico y envidiable, que hacen muy fácil mi tarea y que el trabajo sea ameno y se disfrute por parte de todos,

Quiero dar las gracias a los muchos pacientes que he tratado en mi vida, que son los reales actores de todos los que nos dedicamos a esta profesión. Sin ellos, nada de todo esto tendría sentido.

Todos han aportado algo que ha contribuido a mejorar mi desarrollo personal y profesional. Los pacientes son los que te hacen disfrutar del arduo y exhaustivo trabajo diario, los que hacen que te emociones, los que hacen sentirte bien; a veces son aquellos con los que sufres. En definitiva, son la esencia de la profesión médica.

He tenido la suerte de tener muchos pacientes muy buenos. Me he sentido muy querido y me han sobrealorado profesionalmente, manteniendo un grado de conexión o “*feeling*” muy elevado con la mayoría de ellos, alguno de los cuales también ya nos ha abandonado.

A toda mi familia, a mis padres, a mi esposa Carmen y a mis hijos Diego y Elena, que son todo mi apoyo, aunque han vivido en alguna ocasión momentos de ausencia y de olvido obligadas por la actividad profesional y han tenido que “soportarme” alguna vez, cuando las cosas no han salido como uno esperaba.

A mi jefe y primer maestro, que lo sigue siendo aunque ya no esté con nosotros. Al Dr. Carlos Sprekelsen, al que le he consultado en los temas importantes y decisivos y que siempre ha estado ahí. Aunque no directamente, siempre ha sido un segundo jefe para mí.

A todos mis amigos. Tengo que significar de forma especial a mi amigo Pedro Enrique Rivera Amorós, hijo de dentista. Ya desde los 7 años, de edad, en el Colegio de San José, diseñábamos sobre dibujos del cuerpo cómo podíamos tratar lesiones imaginarias, supuestos cánceres, que pintábamos en nuestras libretas y discutíamos el razonamiento de las distintas técnicas quirúrgicas que, de una forma infantil, ya defendíamos cada uno como las mejores posibles.

Durante la carrera y en 6¼ curso, tuvimos la suerte de tener como profesor de neurocirugía a D. Máximo Poza Poza, quien nos abrió las puertas a la investigación clínica cuando ofreció en clase la posibilidad de hacer un estudio clínico sobre la hemorragia cerebral. Este trabajo, realizado en los años 1983-1984, hace ya algunos años, fue distinguido por esta noble institución con el Diploma Acreditativo

y Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia por la realización del Trabajo: “*Estudio sobre hematomas intraparenquimatosos cerebrales espontáneos*”, fallado con el lema *hounsfiel* y realizado en el servicio de Neurocirugía de la C. Sanitaria Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Siempre me inculcaron mis padres el valor del trabajo y el esfuerzo necesario para poder progresar y ser algo en la vida, y que sin esfuerzo nada se consigue y que lo que viene sin esfuerzo poco mérito tiene. Esta ha sido mi máxima hasta hoy y espero que la siga siendo para siempre.

El discurso elegido para este acto se centra en una patología que está a caballo entre varias especialidades, todas ellas con elevada capacidad para realizar el tratamiento en condiciones óptimas, pero que a mí siempre me ha resultado de un atractivo especial. Aunque no era propia en el servicio del HUVA, yo la aprendí en el año 90, en mi primer año tras acabar el MIR, ya en la Comunidad Valenciana, de la mano de Dr. Luis de la Fuente. Desde entonces considero que es una patología envolvente, que atrae, no se si quizá más atractiva por ese plus extra de peligrosidad y riesgo que entraña para el nervio facial.

Aunque el tratamiento de esta patología puede ser realizado por varias especialidades fronterizas y su realización por una u otra va a depender según el lugar de trabajo, creo que, sin ánimo de molestar a nadie, debe ser realizada por aquellos que tengan interés y las mejores condiciones para ser ejecutada, en aras de obtener siempre el mejor resultado para los pacientes, que son los que realmente importan. Sería ideal que todas las especialidades interesadas pudieran actuar de forma conjunta y complementaria, sumando el conocimiento de todos y la experiencia.

El título es “*La evolución del tratamiento quirúrgico de la patología la glándula parótida*”.

“En la vocación médica se entremezcla un gran amor al prójimo, con un deseo de curar o al menos de aliviar sus males, un afán de

investigar, de correr en pos de la verdad y el deseo de enseñar lo que se ha aprendido sobre el conocimiento del hombre”

Dr. Gregorio Marañón (1887-1960)

La parótida es la glándula salival de mayor tamaño. La saliva, su producto de secreción, ha sido utilizada de forma ancestral, desde hace millones de años, como remedio para aliviar los males humanos en todas las civilizaciones; quizá sea el remedio más antiguo del ser humano. La usaban los egipcios, la usaban los griegos clásicos (Aristóteles, Hipócrates, Galeno), la usan civilizaciones indígenas primitivas, quizá la usó Dios en el “*Soplo Divino*” mezclada con barro para la Creación y Jesús en alguno de sus milagros. Todavía se sigue usando en la actualidad como remedio para aliviar síntomas. Vemos a diario como los animales se lamen las zonas, como una madre toca con saliva la zona dolorida de su bebé, etc.

Hemos de dar valor a la sabiduría popular de la experiencia acumulada, aunque la acumule la ignorancia.

Hoy es mucho lo que aún ignoramos sobre el papel potencial que acumula la saliva. Los sumerios la equiparaban a la sangre. A pesar de la gran cantidad de investigaciones que se realizan, gracias a las cuales sabemos actualmente de su poder antiinflamatorio y analgésico debido a sus proteínas como las histonas, entre otras, todavía está casi todo por descubrir. Es posible que en breve tiempo, como decían los sumerios, y gracias a las numerosas investigaciones traslacionales que se llevan a cabo en todo el mundo y en las que nosotros hemos contribuido humildemente dando algún pequeño paso, podamos obtener información más precisa que la que obtenemos hoy con una muestra de sangre en lo que se refiere al diagnóstico y pronóstico de enfermedades sistémicas u oncológicas; quizá así también podamos justificar y entender, de una forma científica, el por qué del uso generalizado realizado por todas las civilizaciones como remedio para casi cualquier tipo de enfermedad, lo que se define como sialoterapia.

Cuánto desconocemos actualmente de toda la información que aún nos oculta este líquido simple sencillo, barato y tan fácil de obtener.

A pesar del uso generalizado de la saliva desde tiempos prehistóricos, considerada que formaba parte de los 4 humores clásicos, y cuyo desequilibrio era la causa de enfermedades para los griegos, su origen en las glándulas salivales ha sido ignorado hasta la llegada del siglo XVII.

Aunque los egipcios ya usaban técnicas de trasplante de tejido en el año 3500 a C. para reconstruir narices amputadas, tal como se refleja en el *Papiro de Ebers* (1500 a.C.) y en el de Edwin Smith, que son los documentos más antiguos que hacen referencia al cáncer y lesiones de cabeza y cuello, ni en ellos ni en los libros de los Vedas, literalmente conocimiento en sánscrito, (los 4 libros más antiguos de los hindúes y que contienen todo el conocimiento de la época), el texto sánscrito súsruta samjita, en ninguno de ellos se hace referencia a tratamientos de la parótida o de la región parotídea.

La primera referencia que encontramos a la patología de la parótida se le atribuye a Hipócrates (460-370 a C.), quien describe la parotiditis purulenta y no purulenta. En una de las 70 obras médicas del “*Corpus Hippocraticum*” (en latín), redactadas entre los siglos V y IV a C., titulado “*Epidemias*”, describe una epidemia de parotiditis entre los años 475-466 a C en la isla griega de Tasos. También describe la afectación testicular como una complicación (orquitis).

Hipócrates, considerado el padre de la medicina, separa la medicina de la religión y superstición que imperaba hasta entonces. Sus tratamientos eran pasivos. Consideraba que el cuerpo humano tenía recursos para curarse basado en los remedios de la propia naturaleza. Observaba los procesos y les daba valor pronóstico en función de la evolución clínica de procesos similares previos. De ahí sus famosos escritos sobre “*aforismos y sentencias*”, en los libros de “*Los apotemas*”, en los que

menciona repetidamente las parótidas, consideradas éstas como enfermedad, no como glándulas. Diferencia los procesos agudos que se resuelven espontáneamente (las parotiditis virales o paperas) de otros procesos que, si no supuran, acaban con la muerte (lo que conocemos como parotiditis bacterianas).

Uno de los remedios físicos muy utilizados era la esponja de mar, que impregnaban con productos naturales.

Las esponjas son animales marinos muy abundantes en el Mediterráneo y muy apreciados en esa época.

Hipócrates también describió las **ránulas**, a las que se atribuía una causa inflamatoria.

Los conocimientos anatómicos eran defecuosos pues se consideraba un tabú griego la disección con cadáveres.

Las enfermedades se producían por desequilibrio de los 4 humores, creando la teoría humoral de las enfermedades. Esta creencia perdurará a lo largo de toda la Edad Media.

En el siglo I, **Aurelio Cornelio Celso**, (25 a C-50 d C.) escribe su libro "*Re Medica*", "*De Medicinae*", que consta de 8 libros de medicina y es la primera obra reproducida. Perdida durante años, fue encontrada en el año 1.450 por el Papa Nicolás V. Describe la primera amigdalectomía con disección digital y la aplicación de vinagre en el lecho amigdalino. En el libro 6, Capítulo 16 de su obra, describe también la parotiditis, y en el libro 7 describe de nuevo la ránula, sin mención alguna de cirugía.

Galeno de Pérgamo (130 a 210 a C.), médico griego emigrado a Roma y representante de la escuela hipocrática, ilustró la brillante posición de la cirugía reparadora durante el esplendor de la Roma imperial, pero tampoco menciona la parótida en sus obras.

Galeno aplicaba la teoría humoral hipocrática. Como estaban prohibidas las disecciones en cadáver en la antigua Roma, se basó en disecciones sobre animales, monos y cerdos, con sus consecuentes errores anatómicos.

Consideraba que la sangre se filtraba por el cerebro, de modo que sus impurezas se eliminaban por la lámina cribiforme (*cribum*, en

latín, similar a un tamiz). Por ahí se filtraban las lágrimas, la saliva y la mucosidad. Reescribió algunos de sus libros tras un incendio en el año 191, al quemarse su biblioteca.

Durante el imperio bizantino y el mundo árabe, todos estos libros clásicos fueron la base del conocimiento médico durante toda la edad media.

Galeno daba detalles precisos para reconstrucciones quirúrgicas de cánceres de la nariz, orejas y la boca. Estas enseñanzas, mezcladas con supersticiones, quedaron consagrados y fueron causa de un retraso considerable en el progreso médico tras la caída del imperio romano. La llegada de los bárbaros llevó a Europa a la oscuridad de la cultura y el progreso médico. Hasta entonces no se conocía la existencia de las parótidas. El avance en el tratamiento de los tumores se estancó porque durante los siguientes siglos eran más acuciantes los problemas infecciosos, que generaban más mortalidad, como la tuberculosis y la sífilis, y por los problemas religiosos respecto a las disecciones anatómicas y operaciones quirúrgicas. Además, la cirugía se separa de la medicina y pasa a ser un oficio. Los encargados de las operaciones quirúrgicas eran los clérigos y estos tenían como ayudantes a los barberos. Los primeros barberos surgen en la antigua Grecia (cortaban el pelo las personas con más autoridad). Se pensaba que el alma de las personas residía en el pelo. En el siglo XII se prohíbe a los clérigos la práctica médica (la sangre se consideraba algo impuro) y toda la actividad queda en mano de los barberos. Por estos motivos, la cirugía sufre un estancamiento o retroceso, desde la época de Galeno, que va a durar unos 1500 años, hasta que se reincorporen las disecciones anatómicas en humanos, ya en el Renacimiento.

Hasta el siglo XVI se mantiene la doctrina y los conceptos médicos acuñados por Galeno.

Alexander, un médico romano del Segundo Siglo de nuestra Era describió: "*Una persona que escupió una piedra de su boca*".

Oribasius (325-400 d C), médico de Pérgamo y amigo y asesor del emperador Juliano

el apóstata, escribió unos 70 libros de los que se conserva un tercio. Describe en su texto las concentraciones calcáreas en la boca y el modo de eliminarlas.

La primera mención bibliográfica a una cirugía de la región parotídea se remonta al año 160 d C., pero el conocimiento de una glándula parotídea y su papel en la secreción de la saliva se va a retrasar durante toda la Edad Media y no se produce hasta el siglo XVII. Hasta inicios del siglo 19, como dice *Hyrtl*, el término parotídea se usaba para designar una enfermedad, no una estructura anatómica.

Avicena (980-1.037), médico árabe, oriundo de Persia, siguiendo los preceptos de Hipócrates, fue el autor de los primeros escritos médicos que se conservan sobre la parálisis facial. En el quinto libro de su "*Canonis Medicinæ*", escrito en el año 1020, describe esta parálisis. Distingue un tipo central y otra periférica y describe sus distintas etiologías, como son los traumatismos cerebrales, los tumores y la sección del nervio. Analiza datos pronósticos y ya indicaba que si la parálisis tenía una duración mayor de 6 meses no debía esperarse recuperación. Describió el modo de tratarlas, aplicando localmente plantas medicinales tropicales, con un efecto vasodilatador.

Gracias a la introducción sistemática de la disección humana en el siglo XVI por **Andreas Vesalius** (1514-1564), entre otros, se avanzó en el conocimiento de la anatomía en general y de las glándulas salivales en particular.

Vesalius basó sus estudios anatómicos en la observación directa de los cadáveres de asesinos prestados por un juez, plasmados en su obra de 7 libros: "*De humani corporis fabrica*". Modificó algunos errores que imperaban desde la descripción de Galeno. Mejoró la descripción hecha hasta la fecha del cerebro. Vesalius es **considerado el fundador de la anatomía moderna**.

Fue el primero que acuñó el término de glándulas salivares y consideraba que las amígdalas formaban parte de estas glándulas. A todas estas glándulas le asignaron los griegos el nombre de *pariathmia*.

Fue **Realdo Columbus** (1516-1559), con su "*De Re anatomica*", el primero que dedicó un libro, o más bien una monografía, sobre el tema de las glándulas en 1559. Consideraba que drenaban el líquido intracraneal. Pensaba que las amígdalas y "otras" también eran glándulas que filtraban el líquido del cerebro y así humedecían la boca y la faringe. Se creía que todas las glándulas actuaban como filtro de impurezas del cerebro y que funcionaban como auténticas esponjas.

Hasta el siglo XVII se pensaba que la glándula tiroidea y las amígdalas eran glándulas salivares. **Harvey** en 1614 describe las amígdalas palatinas como glándulas salivares, aunque no llegó a descubrir sus conductos de drenaje.

El descubrimiento del conducto de la glándula submaxilar se realiza por Wharton, que lo publica en 1656 en su "*Adenographia*", en una conferencia para ser candidato a la inclusión en el London College of Physicians. Le llamó inicialmente tiroidea a la glándula submaxilar. Es el primero que observa directamente la salida de saliva por el conducto de la glándula submaxilar en humanos.

Wharton diferenció los distintos tipos de secreción, como ya hizo William Harvey. Diferenciaban una secreción más viscosa, producida por las amígdalas, de otra más fluida y acuosa, que los griegos llamaban "*sialon*", con la calidad de agua, que es neutro "*apoiior*" (apoiios).

Las glándulas submaxilares se conocían desde mucho antes pero no su función. **Bartholomæus Eustaquio**, (1500-1574) ya las incluyó en sus disecciones, en su obra "*Anatomiae Tabulae*".

En el texto "*De voce et anhelitu*", **Galen**, 1562, traducido del griego original al latín, hizo referencia a unas glándulas en el cuello, sin conducto excretor, que son como esponjas. Sus disecciones las realiza con animales, no en humanos. Hasta el posterior descubrimiento de los conductos glandulares por Wharton, Stenon y Bartholin, se pensaba que las glándulas eran como auténticas esponjas.

Felix Platter (1536-1614), médico suizo

de Basilea, fue el primero que publicó la presencia de cálculos en la parótida de un noble alemán.

Los casos de sialolitiasis que se comunicaban en esta época eran anecdóticos. No se hace una descripción anatómica y científica más precisa de esta enfermedad litiásica hasta el posterior descubrimiento de los conductos salivares.

Jean Riolan, (1580-1657) fue el primero en identificar la masa o estructura anatómica de la glándula parótida. **Julius Casserius** (1561-1616) describió en su libro "*Pentaesthesia*" (1609) la apertura de la parótida en la cavidad oral.

Ambroise Paré (1510 - 1592), un cirujano francés, es considerado el padre de la cirugía moderna.

En esta época la cirugía tenía muy poco prestigio porque la mortalidad era muy alta.

Trabajó como cirujano de tercera categoría, así se consideraba a los que se llamaban cirujanos barberos, comentados anteriormente, que solo podían realizar tratamiento de heridas, cortar el pelo, afeitar y sangrías. Publicó tratados de medicina y, aunque fue rechazado por los cirujanos de "bata larga", al final fue aceptado por ellos, otorgándole el doctorado 6 años antes de su muerte.

En esta época, la cirugía ya empieza a profesionalizarse y se estudia en algunos centros europeos universitarios, y en latín, la lengua clásica.

Aunque destaca por sus textos sobre tratamiento de heridas de guerra, publicó en 1561 su "*Anatomie universelle du corps humain*", en la que consideraba a las parótidas como un órgano excretor del cerebro, por el que se filtraban las impurezas.

Su aforismo preferido era: "*Yo los cuido y Dios los cura*"

Hasta esta época, todas las actividades quirúrgicas realizadas por los cirujanos o barberos se realizaban con un gran dolor para los pacientes. Con frecuencia, este dolor les hacía perder la conciencia, pero esto estaba aceptado. Los remedios para el dolor eran limitados

en el siglo XVI: opio, beleño, mandrágora. Los procedimientos quirúrgicos se hacían, por este motivo, con mucha rapidez.

El introdujo la ligadura arterial en las amputaciones. Hasta entonces, las hemorragias se solucionaban cauterizándolas con un hierro candente, siendo mucho más dolorosas.

Paré inició una nueva corriente en la cirugía, dándole la mano a los pacientes y preocupándose por ellos con gran cuidado y dulzura para aliviarle el trance, datos que hasta entonces no se tenían en cuenta por los médicos de la época.

Thomas Bartholin (1616-1680), conocido también por su trabajo en la glándula sublingual, en su "*Anatomia Reformata*", pensó que el conducto parotídeo era un ligamento de una glándula preauricular.

Seuignal, en 1690, fue el primero que describió una glándula parótida agrandada por litiasis que obstruía el Conducto de Stenon.

El español **Dionisio Daza Chacón** (1510-1516) reformó la cirugía sobre la senda iniciada por Ambrosio Paré. Estudió en Valladolid y Salamanca. Era la figura médica europea de la época. Fue médico del emperador Carlos V, hijo de Felipe II, al que curó de un absceso en la cabeza por una caída accidental, junto con Vesalio, colega suyo.

En esta época los médicos españoles tenían el título de bachilleres en Medicina. Después comparecían ante el tribunal de Protomedicato para obtener el título y ejercer la profesión. Pero eran muy escasos los médicos y bien atendían solo a reyes o nobles o bien iban a América para atender a los conquistadores. El pueblo llano seguía atendido por los barberos.

De sus 3 libros, que versaban sobre todo de heridas de guerra, escribió uno de apóstemas sobre las enfermedades de las parótidas. Era un cirujano muy habilidoso en su época. Trató también a Cervantes. Recordamos aquí que el padre de Don Miguel de Cervantes, Don Rodrigo, era cirujano-barbero.

Hasta mediados del siglo 17 no hubo conocimiento sobre la anatomía de la glándula parótida, cuando se hace el descubrimiento

de su conducto excretor. Hasta este momento, los tumores de parótida habían despertado muy poco interés en la época clásica o medieval y se les consideraba como tumefacciones inflamatorias. Solo se diferenciaban los procesos agudos y crónicos. Esta falta de reconocimiento es sorprendente en vista del enorme volumen que alcanzaban algunos de estos tumores y de su larga evolución, de lo que no existen muchos testimonios. Estos se limitan a referencias históricas de la época medieval, representado por monumentos en piedra que se ubican actualmente en el Museo del Trocadero en París, en los que el autor representa, en el siglo XIII, una gárgola con la cabeza y el cuello de una mujer con un gran tumor en la parótida izquierda y con una parálisis facial.

También están documentados multitud de dibujos médicos por la artista china Lam Qua, que refleja imágenes de pacientes con enormes tumores de parótida en un Hospital chino, en la región del Cantón, en 1830.

Hasta el siglo XV, en Europa, los médicos tenían el derecho de supervisar y controlar a los cirujanos, a los que menospreciaban al elevar a los barberos casi al mismo nivel de los cirujanos, con la diferencia de que a los cirujanos se les enseñaba en latín y no realizaban tareas manuales como la sangría y extracciones dentales. La actividad quirúrgica en este siglo se limitaba al tratamiento de las heridas, úlceras y abscesos.

De 1650-1750, con la mejora en el conocimiento de la anatomía de las glándulas salivales, se desarrollaron algunas técnicas quirúrgicas refinadas, pero todavía estaban limitadas, todas ellas, al tratamiento exclusivo de ránulas y las litiasis, pues no se operaban los tumores de parótidas, a los que se consideraban como procesos inflamatorios crónicos.

Niels Steensen o *Nicolaus Steno*, en latín, (1638-1686), médico danés que sería beatificado después por el papa Juan Pablo II en 1986, describió el conducto de la parótida, encontrado durante la disección de la cabeza de una oveja. Hasta ese momento la función

de la glándula parótida era desconocida. Se le llamó *ductus Stenonianus*. Aparentemente no fue plenamente consciente de la conexión entre el conducto y la glándula parótida. Su fama como anatomista creció en toda Europa pero no ejerció porque llegó a la conclusión de que la mayoría de los tratamientos médicos tradicionales eran peor que inútiles. Se convirtió al catolicismo y murió como obispo misionero.

En esta época del Renacimiento, la anatomía era una ciencia nueva y excitante.

A principios del siglo XVIII París se convirtió en el centro de la enseñanza de la cirugía. Los cirujanos se separaron de los barberos y formaron su propia cofradía. La enseñanza de la cirugía se efectuaba en las Universidades, Hospitales docentes y escuelas privadas. Se desarrollaron las Sociedades Médicas científicas a finales del siglo XVIII.

En París se organizaron la Academie Royale de Chirurgie primero y después la Ecole pratique de Chirurgie, con los más ilustres cirujanos del siglo XVIII, quienes publicaron varios tratados médicos.

El concepto de la extirpación quirúrgica de un tumor de parótida se ha atribuido a *Ambroise Bertrandi* en 1802. Hasta este momento se realizaban muy escasas cirugías, que consistían en resecciones parciales, como era la mayoría de las cirugías realizadas entre los años 1600-1800.

La mayoría de los tratamientos aplicados consistían en remedios médicos heredados desde la época de la prehistoria, como es el caso de las esponjas marinas. Son innumerables las descripciones y aplicaciones médicas de estas esponjas marinas en las civilizaciones antiguas, en la medicina griega, romana y en la Edad Media hasta el s. XVIII. Estas esponjas eran muy abundantes en el Mediterráneo hasta la II Guerra Mundial, momento en el que fueron desapareciendo por la sobreexplotación pesquera y por la aparición comercial de las esponjas artificiales. Son animales marinos sin depredadores naturales.

En 1938 se capturaban 1.500 toneladas de esponjas al año. En 1948 solo se capturaba

un tercio y en la actualidad se trata de una actividad marginal.

Samuel Hahnemann, ((1755-1843), en su Tratado “*de Materia Médica*” indicaba:

“Miles de años tuvieron que pasar hasta que la medicina doméstica encontrara, entre las innumerables sustancias medicinales ensayadas en vano, un medicamento para tratar las paperas, pero la encontró en la esponja quemada”,

que se daba mezclada con pimienta, tocino, etc. a pequeñas dosis, a tamaño de uno o medio dracma.

Estas esponjas se usaban como remedios físicos y también para aplicar anestésicos desde la época de Hipócrates. Se consideraban como un remedio indispensable para cualquier enfermedad y, de forma especial, muy útil en el tratamiento de los lamparones (se refiere a adenopatías, tumores y bocios) y las escrófulas, referidas a los tumores de glándulas.

Hasta el año 1800 no se diferenciaba entre las paperas y las parotiditis bacterianas. Estas últimas tenían una mortalidad del 80%. Hasta inicios del 1900 apenas se realizaba drenajes de estos abscesos de parótida por el miedo a las frecuentes parálisis faciales.

Los grandes riesgos de la cirugía justificaban en muchos casos el consejo profesional del médico ilustrado, que era muy respetado en la época. Este consejo era dejar evolucionar hasta la muerte lenta del paciente en cama, mucho más duradera, pero infinitamente menos dolorosa que la muerte rápida pero tortuosa en una cirugía muy arriesgada.

En 1917, **Lilienthal** describió un tratamiento quirúrgico de los abscesos parotídeos, con incisiones verticales, similar al que usamos en la actualidad. Observó que las heridas curaban por segunda intención y dejaban escasa cicatriz. Les llamó abscesos de *parotiditis celiaca*, porque creía que estaban causados por metástasis de infecciones abdominales.

En los esfuerzos iniciales para el tratamiento de los tumores de la glándula parótida,

ya en el siglo XIX, los cirujanos se dedicaron fundamentalmente al tratamiento de la hemorragia. Los pacientes operados en esta época quedaban inevitablemente con desfiguración importante del rostro, si tenían la suerte de sobrevivir por una hemorragia durante la resección de la parótida.

Los que sobrevivían, además de la parálisis, con frecuencia presentaban abundantes fistulas salivares. Se describieron numerosas técnicas quirúrgicas mediante “hilos tutores” para intentar solucionar estas complicaciones.

La primera parotidectomía, revisando de forma exhaustiva la literatura, fue aparentemente realizada por el cirujano inglés **John Hunter** en 1785, que extirpó un gran tumor de 4 kilos de peso y con un instrumental muy rutinario. En el texto “*History of the Pennsylvania Hospital of Philadelphia*”, se describe lo que Hunter escribió al respecto:

“La operación fue realizada el lunes, 24 de octubre 1785. Duró veinticinco minutos y el hombre no gritó durante toda la operación”.

Al parecer, en 1805, **Physick** (Philip Lyng Physick), discípulo de Hunter en Inglaterra, tras volver a Filadelfia, extirpó un tumor de parótida, el famoso tumor en la mejilla de James Hayes (eran 2 tumores). La operación se realizó en la Navidad de 1805. El tumor más grande pesó 7 libras y se conservó en un frasco, formando hoy parte de las colecciones históricas del hospital. En 1924, ciento veinte años después, este tumor fue examinado microscópicamente por el Dr. **John R. Paul**, el entonces patólogo del hospital, con el diagnóstico de un mixto tumor de la glándula parótida. Parece ser esta la mayor demora en un informe patológico sin la protesta del cirujano.

Physick era conocido como el “Padre de la Cirugía de América”. Inventó material quirúrgico para la amigdalectomía y fue el primero que usó ligaduras de origen animal en la cirugía.

En 1850, Carl Ludwig descubrió el control nervioso de la secreción glandular, estimulando

do la cuerda del tímpano. En la segunda mitad del siglo XIX, el papel del sistema simpático y parasimpático en la secreción salivar fue objetivado por **Claude Bernard** y **John Langley**.

A pesar de las condiciones heroicas en las que se hacían estas cirugías de parótida, son varios los cirujanos que llevaron a cabo parotidectomías en la primera mitad del siglo XIX, como **Carmichael** en Irlanda, **Bérard** en Francia, **McClellan**, **Mott** y **Sweat** en Estados Unidos. La bibliografía olvida con frecuencia a ilustres cirujanos españoles que, aunque poco citados, se adelantaron a algunos de estos cirujanos más reconocidos en la literatura anglosajona y que vamos a comentar más adelante.

En 1860, **Brainard** ya revisó 91 parotidectomías realizadas por un total de 64 cirujanos.

Mc Coy escribió en 1844 que, por su relación anatómica, la extirpación de la parótida estaba fuera del alcance de la cirugía.

La técnica quirúrgica pronto iba a quedar establecida. **Jean Louis Faure** (1863-1944), describió 8 pedículos que debían ligarse y seccionarse para liberar la glándula y evitar hemorragia. El pedículo N° 5 es el estilomastoideo y está compuesto principalmente del nervio facial. Estas parotidectomías eran a menudo operaciones radicales, con la exéresis de varias porciones de las ramas nerviosas mandibulares, para así poder completar la exéresis de la porción profunda de la glándula.

Carmichael, Dublin, en 1818, describió una cirugía de parótida en un gesto que definió como un intento de salvar la vida del paciente que tenía un tumor de 14 años de evolución. Describe que:

“Encontraron una alarmante salida de sangre siguiendo la división de una gran arteria, tronco de la facial o la labial”.

La ligaron en 2 lugares mientras el ayudante Dr **Colles** usaba una esponja y el Dr **Todd** comprimía la carótida sin conseguirlo completamente. Cuando se logró la hemostasia, **Carmichael** quitó con los dedos la porción que se

fijaba la glándula a la mastoide y al proceso estilohioideo. Esto se hizo con mucha fuerza y se acompañó de gran dolor para el paciente, separando el tronco del facial de la masa tumoral, lo que le llevó a una parálisis facial.

Hasta esta época no se mencionaba la carótida en las descripciones quirúrgicas y se consideraba que su simple mención era una prueba de la autenticidad de la parotidectomía.

Colles significó la importancia de los ganglios linfáticos intraparotídeos y anticipó ideas modernas sobre el origen de un tipo de tumor, el adenolymphoma, y un tipo de enfermedad inflamatoria de la parótida, la tuberculosis.

A mediados del siglo XIX, el foco de atención se desplazó a la anatomía del nervio facial y las técnicas que permitían el acceso para la resección de la parótida con la preservación del nervio facial.

Pierre Beclard, en 1823, realizó una extirpación de la glándula parótida haciendo varias incisiones y recomendó que la cirugía debía evitarse salvo que el tumor creciese de forma rápida, dado los peligros de hemorragia y parálisis facial.

La primera parotidectomía total con preservación del nervio facial se ha descrito que fue realizada por **Codreanu**, en 1892. Otros autores atribuyen esta autoría a **Carwardine**, de Bristol, en 1906, en una parotidectomía a una chica de 18 años. Realizó una disección minuciosa y afirmaba que esta cirugía requería tiempo, en contra de la rapidez con la que se hacía hasta entonces y que consistía siempre en la simple enucleación tumoral. La paciente tuvo una parálisis facial que se recuperó después de 2 meses. Contribuyó de forma significativa a aumentar el interés por las técnicas de disección para conservar el facial

La parotidectomía, como técnica quirúrgica, fue publicada por primera vez en 1823 por **Bernard**.

Heyfelder fue capaz de evitar la parálisis facial en una parotidectomía realizada en 1825.

Velpeau, en 1835 publicó, en su libro *“Nouveaux elements de parotids operatoire”*, varios casos de cirugía de parótida y describió

una técnica para localizar el tronco del nervio facial siguiendo la arteria y vena temporal superficial hacia abajo hasta encontrar el nervio cruzando estos vasos, a la altura del cuello del cóndilo mandibular. Aquí ya se inició la consideración del nervio facial.

Erichsen, en 1869, destacó la importancia de evitar la porción dura del tronco del nervio facial en la cirugía e indicaba que las incisiones para la disección tumoral tenían que ser paralelas al tronco del facial y sus ramas delgadas.

Hasta esta época, estas cirugías se realizaban sin anestesia o bien usando alguno de los primitivos métodos anestésicos, con la única intención de inmovilizar a los pacientes.

Los asirios, en el año 3000 a C usaban la compresión de la carótida en el cuello para producir un estado casi comatoso por la isquemia cerebral, que aprovechaban para realizar la cirugía. Los persas usaron narcóticos vegetales como la adormidera, la mandrágora y el cannabis. Hipócrates usaba la “esponja soporífera”, que estaba impregnada en una preparación de opio, beleño y mandrágora. En 1564, Ambrosio Paré usaba como anestésico el enfriamiento o congelación local de la zona operatoria.

En esta época, los pacientes pobres se operaban en los hospitales, en salas habilitadas con anfiteatros para la enseñanza, no se usaban guantes y siempre se congregaba abundante público, que eran los alumnos de medicina. En cierto modo permitían que se experimentase nuevas cirugías en ellos. Estos anfiteatros, como los que se muestran en la presentación, persisten hasta el año 1940. Los pacientes ricos eran más afortunados y se operaban con menos público, normalmente en la mesa de cocina de sus propias casas.

William Thomas Green Morton (1819-1868, Nueva York) usó la anestesia general utilizando el éter como anestésico, administrado por inhalación (narcosis etérea). A pesar de este avance, la parotidectomía se realizaba, a partir de esta fecha, con menos frecuencia porque había otras enfermedades de mayor

interés y porque la cirugía de la parótida se seguía realizando “en vivo” bien por la costumbre, o con anestesia local más tarde, que se usaba casi de forma sistemática hasta la llegada de la segunda guerra mundial.

Rudolph Virchow (1821- 1902) fue quien inició el análisis histológico de los tumores y cambió el concepto existente hasta entonces respecto a su origen humoral, según la teoría hipocrática. Postuló erróneamente que “Los tumores se originarían en el tejido conectivo rompiendo hacia el epitelio”. En 1860 demostró que los nodos o ganglios linfáticos formaban una barrera para prevenir la diseminación de las células tumorales

La biopsia por congelación fue publicada por primera vez en el John Hopkins Bulletin en 1895 y popularizada por **Thomas Stephen Cullen** en 1900.

Entre 1885ñ1893 hubo un cambio de mentalidad en el uso de la anatomía patológica y los cirujanos ya empiezan a examinar las piezas operatorias, gesto impulsado principalmente por **Bilroth** y **Von Langenbeck**.

La Punción aspiración con aguja fina (PAAF), descrita por primera vez por **Kun** en 1847, fue revisada por **Martin** y cols en 1930 para el estudio de tumores de cabeza y cuello en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Este procedimiento fue ampliamente utilizado en los años 1950 y 1960 por el Instituto Karolinska en Estocolmo y el Instituto Curie en París. En 1960 se reconoce su utilidad, por **Mavec** y **Enerote**, en el diagnóstico de los tumores de glándulas salivales, teniendo un papel fundamental en nuestros días. Hoy se reconoce como una técnica fiable y fundamental, con la ventaja de ser barata, rápida, no provoca siembra tumoral, produce un mínimo traumatismo a los pacientes, y tiene con una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Minsen, en 1874, acuñó el nombre de tumor mixto, comprobando en el estudio de estos tumores operados que tenían una constitución epitelial y conjuntiva. Es el tumor parotídeo más frecuente.

Hilderbrand en 1895 describió el Adeno-

linfoma, que lo consideraba como un quiste cervical congénito. En 1929, Warthin revisó todos los tumores de parótida tratados en la universidad de Michigan y halló dos casos. Martin y Ehrlich, en 1944, lo denominaron tumor de Warthin, término más utilizado por los cirujanos. En su descripción también intervino Avelino Gutiérrez, cirujano santanderino emigrado a Argentina, que contribuyó significativamente al desarrollo de la parotidectomía. En la literatura europea se lo denomina más comúnmente adenolinfoma, mientras que los anatomopatólogos norteamericanos lo llaman cistoadenoma papilar linfomatoso. Actualmente es el segundo tumor de parótida más frecuente.

El Carcinoma adenoquístico fue descrito por primera vez por **Billroth** en 1859, quien lo denominó cilindroma. Representa el 3 a 6% de los tumores salivales.

Hasta los años previos a la **Segunda Guerra Mundial**, a pesar de los últimos avances científicos, la cirugía de la parótida se hacía de forma tímida, vacilante y cautelosa por varios motivos:

- No se conocía bien la historia natural de la patología salival en general ni de los tumores en particular.
- Tampoco se conocía bien la anatomía del nervio facial y había un gran temor a dañarlo.
- A pesar de los avances en anestesia y antisepsia a mitad del siglo XIX, la cirugía se realizaba en difíciles condiciones, la mayoría de veces con el paciente despierto, "en vivo". Existía un gran temor y miedo a disecar alrededor del facial. En esa época se consideraba que un nervio expuesto era un nervio dañado para todos los cirujanos generales. Solo los neurocirujanos habían adquirido recientemente el sentido de la disección cuidadosa de los nervios.
- Se pensaba que los tumores mixtos, la mayoría de tumores de parótida, eran tumores malignos de bajo grado, por la facilidad con la que recidivaban tras su enucleación.

Desde el inicio de esta cirugía, el método de elección para el tratamiento de los adenomas pleomorfos de la parótida era la enucleación tumoral.

Hasta la década del 1940, el manejo quirúrgico de los adenomas pleomorfos era muy insatisfactorio debido a la alta incidencia de parálisis facial permanente así como la tasa de recidivas, que oscilaban entre un 20% y un 45%. Algunos autores, entre los que destacan muchos españoles, aunque no se citen en la literatura inglesa y que veremos después, plantearon la identificación del tronco principal del nervio primeramente y después la disección del mismo con extirpación del lóbulo superficial y/o profundo de la glándula. Esta técnica fue establecida como la más efectiva para las lesiones benignas y malignas de bajo grado como por ejemplo los carcinomas mucoepidermoides. Esto contribuyó a un descenso significativo en los índices de recidiva y de las lesiones permanentes del nervio.

Patey (1940) demostró que las frecuentes recidivas se producían por una cirugía inadecuada (la enucleación tumoral). Este autor tiene un importante papel en la cirugía actual de la parótida. Describió 3 posibles planos en los que un tumor de parótida podía ser extirpado.

1. Podría abrirse la delicada cápsula tumoral y vaciar su contenido tumoral.
2. El tumor podía ser enucleado, en un plano pericapsular.
3. El tumor podía ser extirpado con un margen de tejido glandular periférico al tumor, cortando por fuera o a través del tejido glandular. Este procedimiento implica casi la necesidad de cortar algunas ramas o todas del facial, dependiendo de la cantidad de glándula extirpada.

Bailey (1941) fue el primero en el Reino Unido en practicar la disección formal del nervio facial en la cirugía de tumores benignos de la parótida. **Redón** (1945), en Francia, defendía la realización de una parotidectomía total con conservación del nervio facial, por-

que pensaba que los adenomas pleomorfos eran multicéntricos.

Se reconoce y acredita a este autor la descripción de la parotidectomía como la realizamos hoy, al introducir pequeñas mejoras técnicas comparadas con las descripciones previas realizadas por Adson y Ott.

Bailey usaba lo que él llamaba incisión modificada de Blair. Eleva un colgajo y lo disecciona hacia delante. No está claro como identifica el facial. Su mayor contribución está en el énfasis que aplicó en conseguir la completa parotidectomía superficial o total en lugar de la enucleación habitual.

El tratamiento quirúrgico de los tumores de la parótida sería sencillo si no fuese por la presencia del nervio facial en medio del parénquima glandular. Hasta la descripción de Bailey, son muchos los autores que contribuyeron a la conservación quirúrgica del facial, entre los que incluimos a autores españoles. Desde las sugerencias iniciales de **Thomas Carwardine** en 1907, **Sistrunk**, **Adson** y **Ott**, hasta la escuela francesa de cirugía con **Duval** y **Redon**, todos contribuyeron grandemente a la identificación y preservación del nervio facial. **Duval** realizó en 1914 la identificación y preservación de las ramas superiores del nervio facial en los tumores benignos, eliminando la porción inferior del proceso mastoideo e identificando el nervio antes de su división.

Charles Lenormant, resume la gran dificultad de esta cirugía en su artículo "*Extirpation de la glande parotide. In Chirurgie de la tete et de du cou.* Eds: Masson, Paris; Pps: 198-204. 1919", con el siguiente comentario en francés:

L'ablation de la parotide est une opération grave, d'exécution difficile, dangereuse à cause de l'hémorragie qui l'accompagne lorsqu'elle n'est pas faite méthodiquement, entraînant fatalement une paralysie faciale définitive.

En 1916, **Barbat** describió un caso en el que identificó la rama marginal mandibular y realizó una disección retrógrada del tron-

co del nervio facial antes de quitar el tumor. Esta publicación apenas se cita y sin embargo sí se cita una técnica idéntica realizada por **Sistrunk** en 1921 y **Adson** y **Ott** en 1923, a quienes se acredita esta técnica de disección. **Sistrunk** usaba la enucleación la mayoría de veces pero en algunos tumores profundos, o en recidivas, podía salvar el nervio con el procedimiento de disección retrógrada descrito, localizando primero la rama mandibular a nivel del ángulo de la mandíbula.

Adson y **Ott**, en su artículo publicado 2 años más tarde, recomendaban la identificación del nervio mandibular y disecciona el nervio facial en todas las cirugías de la parótida. Estos trabajos tuvieron un gran reconocimiento.

Saltstein publicó un caso usando esta técnica en el año 1936.

Benedict y **Meigs** en 1930 revisaron 225 tumores de parótida operados y concluyeron que:

1. los tumores mixtos son esencialmente benignos, pero recurren con gran frecuencia.
2. Los tumores mixtos son raramente malignos, en contra de lo que se pensaba hasta la fecha.
3. la radiación es beneficiosa en algunos casos, pero el tratamiento de elección es la cirugía.

El debate sobre estos 3 puntos que ya se planteaba en el año 1930 continuó hasta la década de los años 80. Los trabajos que apoyaban la enucleación, a pesar de las afirmaciones de **Bailey**, continuaron hasta esta década.

Contribución española a la cirugía de la parótida

La cirugía se vio favorecida en España por la Reforma Ilustrada. La creación de los colegios de cirugía abrió una etapa completamente nueva en la preparación profesional de los cirujanos y, como consecuencia, en su posición social. La unificación de los colegios de Medicina y Cirugía se produjo en la segunda mitad del siglo XIX.

La contribución de nuestros cirujanos, aunque poco conocida, fue muy significativa y adelantada respecto a aportaciones posteriores realizadas por cirujanos europeos o americanos, más reconocidas en la literatura inglesa.

Diego Argumosa y Obregón (1792-1865) fue militar en la Guerra de la Independencia y el cirujano más notable de la época. Fue el primero que utilizó en España la anestesia por inhalación en el año 1847, solo 3 meses después de su descubrimiento por Morton en Boston.

Ocupó la cátedra de cirugía en la facultad de Medicina de la Universidad de Madrid. Ingresó después en el Colegio de Cirugía de San Carlos de Madrid, actual edificio del Museo Nacional Centro de Arte Reina Sofía

Fue un gran renovador de la técnica quirúrgica general. Cambió la posición en la que se operaba a los enfermos, tumbados en vez de permanecer sentados, como se hacía hasta aquel momento, para que los pacientes soportaran mejor el dolor

En su libro “Resumen de Cirugía” publicado en 1858, destaca sus procedimientos de extirpación de la parótida, de la blefaroplastia y de queiloplastia. Realizaba atrevidas cirugías radicales antes que muchos de los grandes cirujanos de Europa.

Respecto a las técnicas de extirpación de la parótida, en la página 38 de su citado libro escribe:

“La parótida se extirpa con menos frecuencia de lo que comúnmente se cree, pues los tumores tenidos por parotídeos son muchas veces ganglionares, desarrollados sobre la glándula, basta el punto de suplantarla perfectamente”.

Realizaba esta operación con una incisión cutánea en forma de cruz, en cuyo colgajo superior y posterior quedaba comprendida la oreja.

Antonio Mendoza y Rueda (1811-1872). Fue catedrático de Anatomía Quirúrgica, Operaciones, Apósitos y Vendajes de la Facultad de Medicina de Barcelona, y un cirujano agre-

sivo. Era considerado como el profesor de cirugía de mentalidad científica más avanzada y rigurosa en la España del reinado de Isabel II.

Realizó muchas operaciones sobre la región maxilofacial y del cuello, incluyendo numerosas parotidectomías.

José María Santucho relataba, en 1857, la extirpación de un tumor localizado en la región parotídea con todo lujo de detalles. Describe su localización, cómo levanta la oreja y alcanza la mandíbula y el cigoma, descendiendo hasta la región media del cuello. Respecto a la anestesia en esta cirugía realiza el siguiente comentario:

“No usé anestésico alguno, confiando en el valor y decisión del paciente. Temí confundir en un momento dado, con la anestesia, la muerte súbita que pudiera haber ocurrido si desgraciadamente se abriese la vena yugular interna y no podía impedir la casual introducción de aire”

Melchor Sánchez Toca (1804-1880), discípulo de Argumosa, a quien sucedió en la cátedra de Cirugía en Madrid. Fue uno de los primeros cirujanos más interesados por la cirugía del área maxilofacial. Realizó gran número de operaciones sobre los maxilares, pero su interés quirúrgico estuvo muy polarizado en la extirpación de la glándula parótida, en la que fue maestro indiscutible. La técnica por el propuesta es de gran meticulosidad, comprendiendo 6 etapas perfectamente regladas:

1. Incisión de la piel. Variable según las circunstancias. Incisión en cruz con cuatro colgajos.
2. Disección de los colgajos: circunscripción y levantamiento de la porción superior de la glándula.
3. Sección de la arteria carótida externa entre dos ligaduras.
4. Disección y extirpación de la porción supradigástrica de la glándula o porción parotídea propiamente dicha.
5. Disección y extirpación de la porción infra-digástrica de la glándula submaxilar.

6. Reconocimiento de la cavidad que ocupaba la glándula parótida y extirpación de todos los apéndices de las partes circunyacentes, realizando incisiones en el sentido de las mismas.
7. Reunión de la herida por puntos de sutura o algún procedimiento autoplástico conveniente.

Juan Creus y Manso (1828-1897). Ocupó la cátedra de Patología Quirúrgica en la Universidades de Granada y Madrid. Realizó abundantes cirugías en la región de cabeza y cuello, incluidas muchas parotidectomías, aunque no las menciona en su libro *“Tratado de Anatomía Medicoquirúrgica”*, que fue declarado de texto en las facultades de Medicina, publicado en 1861 y reeditado en 1872.

Fue uno de los grandes cirujanos españoles. Aunque cirujano general, se dedicó con especial intensidad a la cirugía del campo de la otorrinolaringología y del área maxilofacial. Se considera el precursor de la taurotraumatología, por sus escritos sobre heridas por asta de toro, que hasta entonces nadie había tratado de forma científica.

Federico Rubio Galí (1827-1902) fue otro de los grandes maestros de la cirugía española de la mitad del siglo XIX.

Entre otras numerosas cirugías del área maxilofacial, extirpaba la parótida con un método propio, abordándola por la parte posterior y traccionando de la glándula y el tumor hacia arriba y adelante, con la pretensión de localizar por detrás vasos y nervios y hacer la operación menos sangrante, gesto similar al que realizamos en la actualidad.

Estuvo exiliado en París en el 1859. En los Hospitales parisinos más antiguos de Europa, el Hotel Dieu, fundado en el año 605 y el Hospital de la Pitié, que atendían a las personas más deprimidas, mejorando sus conocimientos quirúrgicos.

En España creó en 1868 la Escuela Libre de Medicina y Cirugía en Sevilla, en una época con abundantes enfermedades epidémicas como la tuberculosis, sarampión, difteria, vi-

ruela, tífus, e cólera y la sífilis, que producían una mortalidad muy elevada, sobre las que Federico Rubio insistía en la profilaxis y el aseo personal como único remedio, pues sus distintos tratamientos aparecieron más tarde.

José Ribera Sans (1852-1912) fue discípulo de Creus y una de las figuras quirúrgicas más importantes de su época. Catedrático de Cirugía en Madrid. Aunque pionero en las técnicas de cirugía abdominal en España, trabajó intensamente en el campo de la cirugía maxilofacial, destacando por su técnica de extirpación de la parótida sin ligar la carótida externa.

Fue el primer cirujano pediátrico. Operaba sin guantes, pero ponía especial énfasis en el lavado de las manos, que hacía durante unos veinte minutos, obligando a sus ayudantes a esa asepsia tan concienzuda. Inicia su actividad como cirujano pediátrico en enero de 1878, formando parte del primer Cuerpo Facultativo del Hospital del Niño Jesús de Madrid que fundara la duquesa de Santoña unos meses antes e inaugurado por el rey Alfonso XII. En este año se inaugura en España el sorteo del Niño, que sirvió como medio de financiación del Hospital, ubicado en la calle del Laurel.

En su libro *«Estudios Clínicos de Cirugía Infantil»* escribía una frase muy significativa:

“La cirugía infantil no será una especialidad pero sí es muy especial la cirugía en los niños”.

En esta época se pensaba que la única diferencia entre los niños y los adultos era la edad. Recordemos que hasta el año 1977 (noventa años más tarde) no reconocería la Administración a la Cirugía Infantil como una especialidad.

Respecto a las parálisis faciales tan habituales en las cirugías de la parótida, Ribera pensaba que había una compensación muscular que producía el cierre del ojo espontáneamente tras quedar el párpado abierto en una parálisis facial.

En esta época, la mayoría de cirugías se realizaban sin anestesia o con anestésicos muy

superficiales, las llamadas semianestesia, que producían un leve grado de narcosis y con la única intención de que el paciente no se moviese, importando menos el dolor que sufriera el paciente.

No obstante, y a pesar de todos estos inconvenientes, nuestros cirujanos escribieron una página brillante en la historia de la cirugía en general y de la parótida en particular, pues mientras la mayoría de los cirujanos europeos de la segunda mitad no aceptaban intervenciones como la parotidectomía, la mayoría de los autores españoles comentados realizaron arriesgadas operaciones adelantadas en su época, aunque estas técnicas perfectamente delimitadas fuesen reproducidas y reconocidas más tarde a autores europeos.

En España también se introdujo la anestesia local, por **José Guedea Calvo** y **Bernardino Landete**, usando la novocaína desde el año 1909. La cirugía “en vivo” y más tarde la anestesia local era el método habitual utilizado en la cirugía en España hasta la Guerra Civil. A partir de 1939 se introduce en España, de forma sistemática, la intubación traqueal.

Aunque la parótida era operada por cirujanos generales, el interés por el área de cabeza y cuello facilitó la creación en España la especialidad de Otorrinolaringología, entre los años 1885 a 1896, año en el que se hizo oficial su constitución, al celebrarse en Madrid el 1º Congreso Nacional de la especialidad.

La cirugía maxilofacial es de más reciente creación, favorecido por las numerosas heridas de guerra producidas en las guerras mundiales.

Cirugía de la parótida. Época más reciente

A comienzo de la década de los 50 se experimenta un cambio de actitud que mejora las condiciones quirúrgicas junto a mejoras técnicas, volviéndose a la anestesia general con intubación traqueal y relajación con curare.

En la actualidad, habitualmente realizamos la disección del nervio facial de forma anterógrada, tal como la hacía Janes en 1940,

de la universidad de Toronto, que realizó la primera descripción de la identificación del tronco facial y disección anterógrada de sus ramas. Con frecuencia quitaba la punta de la mastoides con un osteotomo para facilitar su acceso. Exponía el tronco por disección roma en su salida por el agujero estilomastoideo. Una vez expuesto el tronco del nervio ya es relativamente fácil seguir las ramas, salvo en presencia de tejido inflamatorio o de lesiones infiltrativas o malignas.

Aunque sin duda Janes fue el primero en describir la técnica, en un artículo posterior declaró, con gran modestia, que la primera parotidectomía con identificación del tronco facial y disección anterógrada fue realizada en 1935 por sí mismo en Canadá, por Redón en París y por Bailey en Inglaterra.

Redon en 1945, Mrshall y Miles en 1947, Clausen y Henley en 1948, Klopp y Winship y Brown en 1950, Hayes Martin y Louis Byars en 1952 describieron una técnica similar, con excepción de la extirpación de la punta mastoidea, tal como la realizamos en la actualidad.

Realizaban una técnica conservadora. Si era preciso eliminan el lóbulo profundo, realizando una parotidectomía total o subtotal. Esta técnica fue rápidamente aceptada por Finochietto, entre otros autores. Con frecuencia solo se cita la publicación de 1941 de Bailey, siendo raramente mencionado Janes como pionero.

Patey, en 1968 publica y acredita los 3 grandes hombres de la cirugía de la parótida: McFarland, Bailey y Redon, sin mencionar a Janes.

La disección anterógrada del facial se convierte en la técnica estándar en cirugía de la parótida, aunque algunos cirujanos aún realizan disecciones retrógradas, siguiendo la descripción del procedimiento descrito por State en 1949.

En la actualidad no realizamos las simples enucleaciones en los tumores benignos. **Janes** y después **State** y **Redon** condenaban la biopsia de parótida y la enucleación tumoral, basados en la creencia de la existencia de tu-

mores mixtos multicéntricos. Defendían la parotidectomía total como rutina terapéutica en el tumor mixto, actitud aún seguida hoy por cirujanos franceses.

Patey y **Thackray** observaron que los tumores mixtos tienen una cápsula que microscópicamente es incompleta y que el tumor emite prolongaciones microscópicas a esta cápsula y que estas prolongaciones son más frecuentes en los tumores de tamaño pequeño. Concluyeron que los tumores pequeños no debían operarse y que la cirugía, en esos casos, debía ser más amplia.

Ya se sabía, y hoy aún mejor, que las recurrencias de los tumores mixtos de parótida podían verse, a menudo, hasta 10-20 e incluso 30 años tras la cirugía inicial. **R.W. Utendorfer**, en 1956, afirmaba en su artículo que la suerte de un paciente intervenido de adenoma pleomorfo de parótida depende del cirujano que opera la primera vez.

A partir del año 1950 se generalizó el uso de la parotidectomía superficial como procedimiento mínimo, así como la parotidectomía total, consiguiéndose un descenso progresivo en el número de recidivas. Esta tendencia se generaliza hasta los años 80.

En vista a la elevada frecuencia de recidivas en los tumores mixtos de las primeras series publicadas, se propuso la radioterapia a dosis bajas, como terapia adyuvante desde los años 20, administrada bien como Radioterapia externa, como curiterapia con implante de radio o ambas asociadas. Aunque los resultados no demostraron que con ella disminuyeran las recurrencias, y varios autores no recomendaban su uso o estaban en contra, se siguió usando hasta la década de los 90.

Litiasis

Kuttner en 1901, fue el primero en describir el cálculo parotídeo como una rareza y el primero en mencionar el valor de la radiografía para su diagnóstico.

La primera sialografía acreditada fue realizada por el Dr. **Arcelin**, médico francés, que

inyectaba en 1912 un conducto submandibular con una solución de bismuto y radio.

La sialolitiasis es la principal causa de enfermedad obstructiva de las glándulas salivares. Aunque tiene su mayor incidencia en la glándula submaxilar, también se observa en la parótida, probablemente con más frecuencia de la que diagnosticamos, ya que tiene una forma de presentación y un diagnóstico probablemente más complejo.

En la actualidad, aunque aún poco introducida en España, la sialoendoscopia permite la visualización directa del árbol excretor glandular, la localización de la patología intraductal y el tratamiento definitivo en algunas situaciones, que de otra manera requerirían exéresis de la glándula parótida, con una mayor morbilidad incluso que en la cirugía tumoral.

En 1995, el profesor **Marchal** desarrolló una técnica para introducir una fibra óptica en los conductos salivales, en colaboración con la empresa Karl Storz. Junto con la Escuela Politécnica Federal de Lausana, se creó el centro Europeo de Formación en sialoendoscopia, a principios del año 2000, desde donde se divulga la técnica en Europa.

Con esta técnica se consigue eliminar la mayoría de cálculos con un diámetro menor de 5 milímetros.

La eficacia del tratamiento de la litiasis salivar con esta técnica está avalada por la guía de excelencia **NICE** en 2007, con un nivel de evidencia II A, que avala y recomienda el uso de este procedimiento.

Actualmente hay tres opciones principales para el tratamiento de las piedras de las glándulas salivales: *litotricia, cirugía y la sialoendoscopia*.

La litotricia es un procedimiento que utiliza ondas de sonido de forma precisa con el fin de fragmentar las piedras. Este procedimiento se considera experimental y sólo se utiliza en algunos centros de Europa y con resultados muy variables. La FDA no ha aprobado actualmente litotricia para su uso en los Estados Unidos por las dudas sobre su eficacia y las complicaciones potenciales, como posibles

hematomas o “suelta” de fragmentos calcáreos que produzcan obstrucción completa de la glándula y que obligue a una cirugía de exéresis glandular. La extirpación de la glándula completa es el procedimiento estándar actual pero, como hemos dicho, está más expuesto a complicaciones.

Infecciones

En 1923, **Blair y Padgett** de San Luis afirmaban en un artículo que el drenaje quirúrgico precoz de la glándula parótida con infección era seguro y con frecuencia salvaba vidas. Ya se conoce que el germen responsable más frecuente es el estafilococo aureus. Este nuevo enfoque terapéutico de los abscesos parotídeos, que se había iniciado en 1917 por **Lilienthal**, supuso un descenso de la mortalidad desde un 80% en los años 1900 a un 30% a partir del año 1930. Hasta el año 1900 apenas se hacían drenajes quirúrgicos en la glándula, por el miedo a la parálisis facial.

Desde la década de 1930 hasta la década de 1960, se popularizó el tratamiento de la parotiditis bacteriana con radioterapia externa a baja dosis durante 4-5 días.

A partir de 1960, con la mejora en el uso de antibióticos, el mayor número de drenajes quirúrgicos y, sobre todo, la mejora en la higiene oral y la ingesta de líquidos como terapia, disminuyó significativamente la frecuencia de la parotiditis bacteriana y sus complicaciones.

Síndrome de Frey

La sudoración gustatoria fue descrita por primera vez por el cirujano francés **Duphenix** en 1757 a raíz de una herida en la parótida producida por un accidente de caza. Pensó erróneamente que el fluido de la mejilla era saliva.

Posteriormente fue descrita por **Dupuy** en 1816, y **Baillager** en 1853, quien atribuyó el síndrome a una obstrucción del conducto de Stenon tras describir 5 casos. Otros describieron pacientes con sudoración gustatoria tras drenar abscesos parotí-

deos, heridas de bala y otras lesiones traumáticas de la región parotídea.

Bassoe publicó en 1932 el primer caso de Síndrome de Frey tras parotidectomía y lo llamó Síndrome Auriculotemporal, siendo reconocido por primera vez como secuela de la parotidectomía.

Aunque la neuróloga polaca **Lucja Frey** (1889 ñ 1942) no describió el primer caso de hiperemia facial gustatoria y sudoración, mereció darle su nombre al síndrome, no solo por su descripción, sino por relacionar la sudoración facial con la estimulación gustatoria alimentaria. Lucja Frey fue asesinada en el gueto por los Nazis, junto a toda su familia.

El síndrome aurículo-temporal, también conocido como sudoración gustativa o síndrome de Frey, es una entidad caracterizada por sudoración y enrojecimiento de la piel del territorio inervado por el nervio aurículo-temporal que se produce durante las comidas.

La fisiopatología del cuadro fue descrita poco después por **Andre Thomas** como una reinervación aberrante por parte de las fibras parasimpáticas colinérgicas que normalmente inervan la glándula parótida. Tras la cirugía de la parótida, estas fibras postganglionares que inervaban la glándula son seccionadas y en su regeneración contactan con los vasos de la piel y con las glándulas sudoríparas de la piel. Se cree que es necesario una agresión sobre las fibras simpáticas, cuyo neurotransmisor paradójicamente es también la acetil colina (ACh) y que en condiciones normales inervaban estos vasos cutáneos y las glándulas sudoríparas cutáneas para facilitar la reinervación aberrante.

La estimulación de estas fibras aberrantes, que en condiciones normales sinaptarían con el parénquima glandular, libera su neurotransmisor (ACh) en la dermis, produciendo vasodilatación cutánea e hiperhidrosis, que es el síntoma principal del síndrome aurículo-temporal (**Laskawi**

y cols, 1999). Esta teoría, aunque no ha sido demostrada de forma objetiva, es la aceptada como explicación fisiopatológica actual del cuadro descrito, ya que en ambos receptores postganglionares funciona como neurotransmisor la acetilcolina (Ach).

El síndrome de Frey lo consideramos hoy probablemente como una secuela inevitable en la cirugía de la glándula parótida, aunque la molestia clínica para los pacientes suele ser poco percibida. Una vez que se presenta el cuadro se perpetúa durante toda la vida si no se realiza tratamiento. Si realizamos el clásico test de Minor tras la parotidectomía, se observa que es positivo en el 100% de los casos. El 50% de los casos son sintomáticos, percibiendo la sudoración durante las comidas, y solo alrededor de un 15% consideran sus síntomas graves. Realmente no se precisa de este test clásico para establecer el diagnóstico ni para documentar el área geográfica a tratar mediante la inyección subcutánea de la toxina botulínica, que, entre otros muchos descritos, es el tratamiento más eficaz descrito. Habitualmente es suficiente una cantidad de toxina botulínica entre 50 y 100 unidades en cada tratamiento

Los síntomas descritos son variables y así desde un cuadro de dolor aislado en la zona, eritema aislado, acompañado o no de hiperemia local, hasta cuadros de sudoración de variable intensidad.

Incisiones

En las primeras cirugías de la parótida se realizaba una incisión directa sobre la zona tumoral para permitir una enucleación. Otras veces, en tumores más grandes, las incisiones eran múltiples o se hacían incisiones en cruz, como la describió Diego de Argumosa.

Berard en 1823 también introdujo varias incisiones cruzadas, pero se atribuye a Gutiérrez, médico santanderino emigrado a Buenos Aires (1864-1945), quien realizó en el año 1903 la primera incisión más específica y di-

señada para esta cirugía. Siempre ha sido este un tema debatido y aún sigue planteándonos algunas controversias.

Vilray Blair creó en el Hospital de Washington el primer servicio de cirugía plástica. Realizó en 1912 una incisión vertical, popularizada en 1928 y posteriormente modificada por Bailey en 1947, que es la incisión que de forma mayoritaria utilizamos en la actualidad.

Janes, en 1940, recomendaba una incisión vertical sobre la mastoides, limitada a tumores pequeños localizados en la cola de la parótida. En tumores grandes o malignos se hacía una segunda incisión delante del pabellón. Ambas se unían inferiormente como una Y. Ya señalaba que el ángulo de confluencia de ambas debía ser obtuso para evitar necrosis cutánea.

Bailey recomendaba en 1947 que la incisión transversa debía ser abandonada, porque no puede saberse que tipo de operación se necesita hasta que no se ha liberado toda la glándula y propuso una incisión en "J", iniciando en el arco cigomático, baja por delante oreja y curva el lóbulo hasta la mastoides, pero se quedaba corta y en estos caso la prolongaba al cuello. Señalaba que la cicatriz que dejaba era muy discreta.

Para evitar la cicatriz cervical y la deformidad local se han propuesto de forma más reciente otras incisiones, como la incisión de lifting o ritidectomía para el abordaje parotídeo, propuesta por Appiani en 1967 y posteriormente por Cohen en 1988. Consiste en una incisión que se inicia en la zona preauricular, hacia el lóbulo de la oreja y acaba en la raíz capilar occipital (representadas en exposición).

Shemen (2006) propuso una modificación de la incisión de ritidectomía que incluye sólo una incisión preauricular y postauricular sin extensión al cuello ni a la línea del pelo occipital.

La incisión de Blair, 1912, que fue un pionero cirujano plástico americano, con una gran experiencia sobre las heridas faciales adquirida en la primera Guerra Mundial, y modificada por Bailey en 1941, sigue siendo la incisión estándar actualmente.

Complicaciones

El elevado porcentaje de parálisis facial postquirúrgico ya comentado hasta la mitad del siglo XX se reduce de forma significativa con las mejores condiciones quirúrgicas posteriores. En nuestra época actual continúa siendo frecuente la parálisis facial transitoria, con una frecuencia muy variable según la extensión de la cirugía, desde un 10% en cirugías pequeñas o muy limitadas a un 70% en cirugías más agresivas (Mra, 1993; Yamashita, 1993; Giannone, 2008), véase exposición.

La parálisis facial permanente tiene unos porcentajes mucho menores, normalmente por debajo del 5%, Rodríguez-Bigas (1991).

El *Síndrome de Frey* es una de las complicaciones tardías más frecuentes de la parotidectomía, si se puede llamar complicación. Es la secuela más significativa a los 5 años de la cirugía. (Sanabria, 2011).

Bushara y Park (1994) confirmaron que el uso de la toxina botulínica intradérmica bloqueaba la neurotransmisión de acetilcolina y desde entonces se utiliza con éxito como tratamiento de este síndrome tras la parotidectomía y cuando los síntomas son relevantes.

En nuestra experiencia sólo ha sido necesario realizarlo en 2 ocasiones, sobre un total de 160 casos operados.

Los primeros intentos de injertos de nervio facial se iniciaron a partir de la década de 1950 por **Karsten Kettel** (1899-1973), reflejados en la publicación de *Peripheral Facial Palsy: Pathology and Surgery*, Copenhagen. Munksgaard, 1958.

Han sido multitud las técnicas descritas para la reanimación facial tras las secuelas de una parálisis facial irreversible, incluyendo las técnicas estáticas de cirugía estética facial (pesas de oro, blefaroplastias, etc), como las técnicas dinámicas mediante el uso de mioplastias y neurotizaciones, a las que contribuyen de forma significativa los avances recientes en microcirugía y el uso de colgajos libres vascularizados, pero que escapan al interés de esta presentación.

Parotidectomía Ampliada

El tratamiento ideal de los tumores malignos de parótida siempre ha estado sometido a discusiones y aún no está resuelto de forma definitiva. Hoy se conoce mejor la biología de los distintos cánceres de parótida. En ocasiones, en tumores malignos agresivos, la parotidectomía requiere la exéresis de estructuras vecinas y, con mayor frecuencia, se requiere además la realización de un vaciamiento cervical si hay metástasis ganglionares asociadas.

En 1962 **Oswaldo Suarez**, profesor de la Universidad de Córdoba en Argentina diseñó la exéresis ganglionar cervical sin el compromiso de estructuras anatómicas cervicales: el vaciamiento linfoganglionar cervical funcional, introducido en Europa por **Ettore Bocca** en Italia y **César Gavilán** en España.

La primera comunicación en inglés fue publicada en 1967 por Ettore Bocca (1914-2003), de ahí que en la literatura de habla inglesa se le conozca de forma errónea como *Disección Funcional de Bocca*.

Posteriormente Calero y Teatini describieron la técnica quirúrgica con mucho mayor detalle.

En España, Gavilán introdujo y divulgó el aprendizaje del vaciamiento funcional que realizamos hoy la mayoría de otorrinolaringólogos en los cuellos N0 o N (+) positivos sin rotura capsular (según la clasificación TNM), para tratar el cáncer epidermoide de cabeza y cuello.

Hasta esta época se realizaba la exéresis de adenopatías cervicales mediante el vaciamiento cervical ideado por **Crile** en 1906, con la consiguiente deformación anatómica y secuelas funcionales cervicales. Este autor realizaba dicho vaciamiento radical en un segundo tiempo, para evitar la frecuente aparición de sepsis y hemorragias secundarias, que eran complicaciones muy frecuentes hasta el descubrimiento posterior de la penicilina.

Neuroestimulación

La primera publicación científica sobre la mo-

nitorización del VII par se describió hace más de cien años por el Dr. Fedor Krause en 1898, durante una sección nerviosa coclear en un paciente con tinnitus.

En 1912 Frazier utilizó con éxito la corriente galvánica para localizar el facial durante una neurectomía vestibular por enfermedad de Meni re.

Hasta que la electromiografía facial intraoperatoria fue introducida en 1979 por Delgado TE y cols, la *lex artis* para evaluar la contracción muscular visible de la cara era la técnica de estimulación directa sobre el nervio facial.

Hoy disponemos de la monitorización intraoperatoria del VII par craneal, que se considera primordial en cirugía de base de cráneo por su potencial riesgo de lesión inadvertida sobre el VII par durante la cirugía, tanto en su trayecto intracraneal, óseo-temporal como extracraneal.

No hay consenso actual sobre la necesidad de usar la monitorización durante la parotidectomía. Nosotros hemos realizado esta monitorización del facial en 12 casos.

Se considera una herramienta de ayuda y que puede ser de valor inestimable en situaciones particulares de mayor dificultad. Evidentemente cobra mayor importancia desde el punto de vista legal, pero sin olvidar que nunca se puede confiar toda la responsabilidad de los gestos quirúrgicos a esta monitorización, pues incluso el estímulo repetido en alguna de las ramas del facial puede causar una parálisis.

La utilización de la monitorización neurofisiológica intraoperatoria, incluso para cirujanos con gran experiencia es de inestimable ayuda para identificar y preservar el VII par cuando el nervio se encuentra desplazado por neoformaciones próximas o, simplemente, por variaciones anatómicas en su trayecto.

Creemos que la monitorización del facial en una parotidectomía sí es obligatoria cuando se hace cirugía de reintervención o en grandes tumores malignos de parótida, al menos desde el punto de vista legal, para disminuir la posibilidad de parálisis facial no justificada oncológicamente.

Clasificación tumoral

Las glándulas salivales son uno de los órganos con mayor variedad histopatológica tumoral del organismo.

Se han utilizado muchas clasificaciones para etiquetar los tumores salivares, con terminología variable y que está sometida a continuo cambio. Hoy se acepta como válida la última clasificación de la OMS del año 2005.

Hay 10 tipos de tumores epiteliales benignos, siendo los más frecuentes los ya comentados adenoma pleomorfo y el tumor de warthin. Actualmente se incluyen 24 tumores epiteliales malignos, pero son solo 5 los tipos más frecuentes y entre ellos, el más frecuente, es el carcinoma mucoepidermoide.

En 2008, el Atlas de Patología Tumoral del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas modifica la última clasificación de la OMS al considerar el sialoblastoma como un tumor maligno. Aquí desaparece el término de tumor mixto maligno y se conserva la denominación de adenoma pleomorfo.

Tipos de cirugías

En la actualidad continúa existiendo una gran confusión en los distintos términos utilizados para describir las regiones anatómicas de la parótida y el tipo de cirugía realizada y así poder uniformar estudios basados en tratamientos quirúrgicos y comparar resultados.

Patey, en 1957, ya propuso la división de la parótida en una glándula suprafacial y otra porción subfacial.

En el año 2009, Quers propone una clasificación anatómica de la glándula parótida en 5 segmentos, para así facilitar la descripción quirúrgica de la cirugía parcial realizada en la exéresis tumoral. Los segmentos I y II corresponden a la parótida lateral al nervio facial y el segmento V corresponde al lóbulo accesorio de la glándula, aunque sólo está presente en el 15% de los casos aproximadamente.

La parotidectomía superficial también se le

denomina parotidectomía extrafacial, suprafacial, lateral y externa.

La parotidectomía parcial superficial, que es la técnica más generalizada en la actualidad para tratar el adenoma pleomorfo, es una técnica más conservadora que la parotidectomía superficial. En esta técnica se incluye el tumor junto con un rodete suficiente de tejido parotídeo peritumoral, después de la identificación del tronco principal del facial y las ramas adyacentes al tumor, como gesto inicial en la disección, para evitarla lesión inadvertida de alguna de las ramas del nervio facial.

Cirugía de parótida habitual. Época actual

Tras la clásica incisión modificada de Blair se diseca la porción pretragal, a través de la fascia temporoparotídea de Loré, hasta descubrir la apófisis digital del trago, también llamado pointer o puntero cartilaginosa descrito por Conley en 1978, que es una constante y excelente referencia que nos señala la salida del tronco del nervio facial por el agujero estilomastoideo.

Otra importante referencia actual, y que nosotros utilizamos siempre, es la disección de la inserción del vientre posterior del músculo digástrico en la ranura de la apófisis mastoideas.

En la disección del colgajo cervicofacial consideramos que son pocas las veces en las que puede conservarse la división anterior del nervio auriculotemporal y que, independientemente de esto, se produce una anestesia auricular durante una temporada más larga en el tiempo de lo que se describe en la literatura.

Habitualmente realizamos la disección del tronco del nervio facial de forma anterógrada, salvo situaciones anatómicas especiales o localizaciones tumorales particulares.

A pesar de las múltiples técnicas descritas para evitar el riesgo del síndrome de Frey creemos que la interposición de injerto muscular del esternocleidomastoideo o *smas* (sistema músculo aponeurótico superficial) es de poca utilidad, al igual que también tiene poco papel

en minimizar el hundimiento local producido, que habitualmente se rellena parcialmente con tejido y no constituyendo un problema estético para el paciente.

Aunque ha estado sometido a discusión y aún no está resuelto del todo, consideramos que en la actualidad, la mínima cirugía de exéresis en los tumores benignos es una resección tumoral con tejido sano periférico en el adenoma pleomorfo y una parotidectomía superficial más amplia en el tumor de Warthin, por su posibilidad de origen multifocal.

La monitorización del nervio facial no la utilizamos de forma sistemática.

Aunque se propone realizar la parotidectomía sin ningún tipo de drenaje, en la mayoría de casos operados nosotros dejamos un drenaje aspirativo tipo redón, con salida del mismo por la región retroaural durante 24 horas. Cursamos el alta hospitalaria en 24 horas en más del 90% de los casos.

Resumen

La parotidectomía es una de las más desafiantes de todas las cirugías faciales y tiene como objetivos: la extirpación del tumor primario, prevenir los posibles déficits funcionales y evitar los defectos cosméticos. Habitualmente se indica solo en patología tumoral.

La cirugía moderna de la parótida comenzó a principios del siglo XX, pero el transcurso las 2 guerras mundiales supuso un obstáculo en su desarrollo.

Algunos de los problemas que se planteaban en los años 30 aún no están resueltos hoy.

El adenoma pleomorfo aún sigue planteando, en ocasiones, dilemas diagnósticos a los patólogos.

Se acepta que el tumor mixto o adenoma pleomorfo es un tumor benigno, pero la extensión de la cirugía primaria aún es discutido en la actualidad. Sabemos que, dejados los adenomas pleomorfos evolucionar durante años, estos tumores pueden evolucionar a la malignización.

La importancia y frecuencia de las complicaciones de parotidectomía han disminuido

mucho, pero aún siguen produciéndose y son pocas las técnicas que han evolucionado para disminuir estas secuelas o complicaciones.

En el diagnóstico y tratamiento de la litiasis parotídea continúa la incertidumbre respecto a la técnica más idónea.

El manejo intraoperatorio del nervio facial en los distintos tumores malignos de la parótida aún sigue siendo tema de debate.

Los tumores de la parótida se tratan con cirugía. Aunque los tumores malignos son poco sensibles a la radioterapia y la quimioterapia, no existe consenso sobre el beneficio en los mismos de estas terapias complementarias. 40

Bibliografía

- Utendorfer, R.W. *Total parotidectomy for mixed tumors*. Am J Surg 91: 159-163. 1956.
- Olsen, K.D.; Daube, J.R. *Intraoperative monitoring of the facial nerve: an aid in the management of parotid gland recurrent pleomorphic adenomas*. Laryngoscope. 1994; 104: 229-232.
- Martin, H. *The operative removal of tumors of the parotid salivary gland*. Surgery. 1952; 31: 670-682.
- Columbo, R. *De Re Anatomica*. Bruxelles. Belgium: *Impression Anastaltique, Culture et Civilisation*. 1983 (1ª edic. 1559).
- Patey, D.H. *The treatment of mixed tumours of the parotid gland*. Brit J Surg. 1940; 28: 29-38.
- Patey, D.H.; Ranger, I. *Some points in the surgical anatomy of the parotid gland*. Brit J Surg. 1957; 45: 250-258.
- Patey, D.H. *Risk of facial paralysis after parotidectomy*. Brit Med J. 1963; 1100-1102.
- Monte Pucelli, F. *Exposure of the facial nerve in parotid surgery: a study of the use of the tympanomastoid suture as a landmark*. Am Surg. 1963; 29: 657-659.
- Marco, J. *Patología de la parótida*. Symposium. Departamento de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. 1980.
- Naumann, M.; Zellner, M.; Toyka, K.V.; Reiners, K. *Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin*. Ann Neurol. 1997; 42: 973-975.
- Lancisius, JM. 1714. Bartholomeus Eustachius “*Tabulae Anatomicae*”, Ex Officina Typographica Francisci Gonzagae in Via Lata, Romae .
- McFarland, J. *Three hundred mixed tumors of the salivary glands, of which sixty-nine recurred*. Surg Gynecol Obst. 1936; 63: 457-468.
- Patey, D.H.; Ranger, I. *Some points in the surgical anatomy of the parotid gland*. Brit J Surg. 1957; 45: 250-258.
- Argumosa, D. *Resumen de cirugía*. Imprenta y estereotipia de Don José María Alonso. Madrid, 1958.
- Redon, H. *Discussion on the surgical treatment of parotid tumours*. Proc Roy Soc Med. 1953; 46: 1013-1020.
- Shah, F.D. et als. *A Review on Salivary Genomics and Proteomics Biomarkers in Oral Cancer*. Ind J Clin Biochem. 2011; 26(4): 326-334.
- Mendoza, A. *Memorias de las Clínicas*. Imp. del Ministerio de Gracia y Justicia. Madrid, 1854.
- Laurie, S.A. *Salivary gland tumors: Epidemiology, diagnosis, evaluation, and staging*. 2014. UpToDate.
- Saltztein, H.C. *Total removal of parotid gland with preservation of facial nerve*. Ann Surg. 1936; 103: 635-638.
- Katz, P. *New techniques for the treatment of salivary lithiasis: sialoendoscopy and extracorporal lithotripsy: 1773 cases*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2004; 121(3): 123-132.
- Santucho, J.M. *Tumor osteoide de la región auriculoparotídea izquierda*. El Siglo Médico. 1857; 5: 334.
- Ribera, J. *Extirpación total de la parótida en tumores malignos*. Rev. Med. Cir. Práct. 44: 13-24. 1899.
- Rubio y Galí. *Gran neoplasma situado en la región cervical derecha*. Extirpación. El

- Compilador Medico 3: 544-47, 577-80, 1867-68.
- Anónimo. *Tumor escrofuloso en la región parotídea. Extirpación. Curación.* El Correo Médico Quirúrgico 1: 84-86, 1859.
 - Sistrunk, W.E. *Mixed tumors of the parotid gland.* Minnesota Medicine. 1921; 4: 155-160.
 - Marchal, F.; Becker, M.; Dulguerov, P.; Lehmann, W. *Specificity of parotid sialoendoscopy.* Laryngoscope; 111: 264-271.
 - Batsakis, J.G. *Tumors of the major salivary glands. Tumors of the head and neck: clinical and pathological considerations.* 2000, New York: Williams and Wilkins: 1-37.
 - Ellis, G.L.; Auclair, P.L. *Tumors of the salivary glands.* 3rd ed. Armed Forces Institute of Pathology: Washington; 1996.
 - Donovan, D.T.; Conley, J.J. *Capsular significance in parotid tumor surgery; reality and myths of lateral lobectomy.* Laryngoscope, 1984; 94: 324-329.
 - Landete, B. *Anestesia regional.* España Médica 106: 7-8, 1914.
 - Franco, A.; Cortés, J.; Vidal, M.; Álvarez, J. *Los cirujanos españoles y su actitud ante el descubrimiento, introducción y asimilación de la anestesia.* Acta Anesthesiol Reanim 2: 271-282, 1992.
 - Lyons, A.S.; Petruccelli, R.J. *Historia de la medicina.* Barcelona. Mosby/Doyma. 1994.
 - A Palau y Dulcet. *Manual del librero hispanoamericano.* Bibliografía general española e hispanoamericana, IV, 314, 2ª edic, Barcelona, 1951.
 - Quer, M.; Pujol, A.; León X y cols. *Parotidectomías en tumores benignos: clasificación "Sant Pau" de la extensión de la resección.* Acta Otorrinolaringológica Española. 2010; 61(1): 1-5.
 - State, D. *Superficial lobectomy and total parotidectomy with preservation of the facial nerve in the treatment of parotid tumors.* Surg Gynecol Obst. 1949: 237-241.
 - Witt, R.L. *The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma.* Laryngoscope. 2002; 112: 2141-54.
 - Hellín, D.; Pelegrín, J.P. et als. *Resultados en el tratamiento de los tumores benignos de glándula parotídea.* Revisión de 104 pacientes. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla León, Cantab. La Rioja. 2014; 5(4): 34-43.
 - Nahlieli, O.; Nakar, L.H.; Nazarian, Y.; Turner, M.D. *Sialoendoscopy: A new approach to salivary gland obstructive pathology.* J AM Dent Assoc. 2006; 137: 1394-400.
 - Fritsch, M.H. *Sialoendoscopy and lithotripsy: literature review.* Otolaryngol Clin North Am. 2009; 42: 915-926.
 - Lydiatt, D.D.; Bucher, G.S. *The historical evolution of the understanding of the submandibular and sublingual salivary glands.* Clinical Anatomy. 2012; 25: 2-11.
 - Tessier, P. *Le SMAS, s'apetite histoire.* Ann Chir Plast. 1981; 26: 191-192.
 - López, M.; Quer, M.; León X.; Orús, C.; Recher, K.; Vergés, J. *Utilidad de la monitorización del nervio facial en la cirugía de la glándula parotídea.* Acta Otorrinolaringol Esp 2001; 52: 418-421.
 - Gete P, Almodovar C, García G, Rodríguez MI, Cerván F. *Tumores parotídeos: correlación entre la punción aspiración con aguja fina y los hallazgos histopatológicos.* Acta Otorrinolaringol Esp 2006;57:279-282.
 - M. Boyd Gillespie, MD, MSc. *Extracapsular Dissection for Benign Parotid Tumors: A Meta-Analysis.* Laryngoscope, 122: 1954-1960, 2012.
 - Patel, N.; Har-El, G.; Rosenfeld, R. *Quality of life after great auricular nerve sacrifice during parotidectomy.* ArchOtolaryngol Head NeckSurg. 2001; 127: 884-8.
 - Cheng, Y.F.; Khoo, M.L.; Heng, M.K.; Hong, G.S.; Soo, K.C. *Epidemiology of Warthin's tumor of the parotid gland in an asian population.* Br J Surg. 1999; 86: 661-664.
 - Hellín, D.; Melgarejo, P.; Ruíz, J.A. *Regresión total de un tumor de Warthin tras citopunción aspirativa.* Anales ORL Iber.-Amer. 1997; 24 (5): 499-504.

- Appiani, A. *Surgical Management of parotid tumors*. Rev Arg Cir. 1967; 21: 236-239.
- Treves, F. *Surgical applied anatomy*. London, Cassell. 1907.
- Nanson, E.M. *Tumours of the salivary glands*. Hunterian Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England, July 10th 1959.
- Utendorfer, R.W. *Parotidectomy for mixed tumors*. Am J Surg. 1956; 91: 159-163.
- Morales, J.M. *Estudio histopatológico de los tumores benignos de glándulas salivales*. Tesis doctoral, 2012. Universidad de Granada.
- Strkalj, G. *Niels Stensen and the discovery of the parotid duct*. Int J Morphol. 2013; 31(4): 1491-1497.
- Persaud, T.V.N. *A History of Anatomy: The Post-Vesalian Era*. Springfield, Charles -C. Thomas, 1997.
- Wharton, T. *Adenographia. Siva glandularum totius corporis description*. Amsterdam, Sumpitibus Joannis Ravesreini. 1659.
- Kardel, T.; Maquet, P. *Nicolaus Steno: Biography and Original Papers of a 17th Century Scientist*. Heidelberg, Springer, 2013.
- Frey, L. *Le syndrome du nerf auriculo-temporal*. Rev Neurol 1923; II: 97-104,
- Kirkup, J. *John Hunter's surgical instruments and operative procedures*. Vesalius. 1995; 1,1: 22-26.
- Calearo, C.; Pastore, A.; Storchi, O.F.; Polli, G. *Parotid gland carcinoma: analysis of prognostic factors*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998; 107: 969-73.
- Spiro, R.H. *Salivary neoplasms: overview of a 35 year experience with 2.807 patients*. Head Neck Surgery. 1986; 8(3): 177-184.
- Gutiérrez, A. *Tumores de la glándula parótida. Su extirpación*. Rev Cirugía 1923; 3: 23-27.
- www.historiadelamedicina.org/argumosa.html
- Álvarez Sierra, José (1924). *Los Médicos Españoles en el siglo XIX. La Medicina Ibera*.
- Sornivalls, Guillermo (1970). *La obra quirúrgica de Diego de Argumosa*. Científico Médica.
- Herrera Casado, A. *Vida y obra del doctor D. Juan Creus y Manso (una página para la historia de la Otorrinolaringología española)*, Guadalajara, Excmo. Diputación Provincial, 1978.
- Salamero, F. *Tratamiento de las fistulas del conducto de Stenon*. Comunicación presentada a la Real Academia de Medicina de Barcelona el 24 de abril de 1951.
- Adson, A.W.; Ott, W.O. *Preservation of the fascial nerve in the radical excision of the parotid tumors*. Arch Surg 1923; 6: 739-746.
- Bassoe, P.N. *The auriculotemporal syndrome and other vasomotor disturbances about the head*. Med North Am 1932; 16: 405-412.
- Blair, V.P. *Surgery and diseases of the mouth and jaws*. St Louis, C.V. Mosby. 1912.
- Cocke, E.W. *Preservation of the facial nerve in recurrent mixed tumor of the parotid gland*. Laryngoscope. 1978; 88: 2032-2034.
- Brown, J.S.; Ord, R.A. *Preserving the great auricular nerve in parotid surgery*. Br J Oral Maxillofac Surg. 1989; 27: 459-466.
- Barton, J.; Slevin, N.J.; Gleave, E.N. *Radiotherapy for pleomorphic adenoma of the parotid gland*. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1992; 22: 925-928.
- Martin, H. *Operative removal of tumors of the parotid salivary gland*. Surgery 1952; 31: 670-677.
- Carmichael, R. *An account of the extirpation of a tumour of the neck engaging the parotid gland*. Trans Assoc Fell Licentiates Kings Queen Coll Physicians. 1818; 101-113.
- Minor, V. *Ein neues verfahren zu der klinischen untersuchung der schweissabsonderung*. Dtsch Z Nervenheilkd, 1927; 101: 302.
- Duval, P. *Conservation des rameaux supérieurs (fronto-palpebraux) du facial dans l'extirpation totale de la parotide en dehors du cancer*. Rev Chir. 1914; 49: 132-136.
- Duval, P.; Redon, H. *Extirpation totale ou subtotale de la parotide avec conservation de la branche supérieure du facial dans les tu-*

- meurs dites mixtes de la glande. Resultats cliniques. *J Chir*. 1932; 39: 801-808.
- Conley, J.J. *Search for and identification of the facial nerve*. *Laryngoscope*. 1978; 88: 172.
 - Eneerth, C.M. *Mixed tumors of major salivary glands: prognostic role of capsular structure*. *Ann Otol*. 1965; 74: 944-953.
 - Barbat, J.H. *Complete removal of the parotid gland without injury of the facial nerve*. *California State J Med*. 1916; 14: 115-116.
 - Yu, L.T.; Hamilton, R. *Frey's syndrome: Prevention with conservative parotidectomy and superficial musculoaponeurotic system observation*. *Ann Plast Surg* 1992;29:217.
 - Faure, J.L. *Etude anatomique sur l'extirpation de la parotide et la resection preliminaire du bord posterieur de la mâchoire*. *Gazette des Hôpitaux*. 1895; 68: 353-362.
 - Brainard, D. *Notes relating to the extirpation of the parotid gland*. *Chicago Med J*. 1860; 17: 569-581. **Avaleta, D.** *Parotida. Su extirpation con conservación total del nervio facial*. *Revista Medica Municipal (Rio de Janeiro)*. 1941; 2: 790-803.
 - Cawardine, T. *Excision of the parotid gland with preservation of the facial nerve*. *Lancet*. 1907; ii: 892.
 - Horner, F. *Ueber eine Form von Ptosis*. *Klin Monatsbl Augenheilk*. 1869; 7: 193-198.
 - Lacomme, Y. *Les recidives des adenomes pleomorphes de la parotide*. *Rev Laryngol (Bordeaux)*. 1988; 109: 17-24.
 - Lawson, H.H. *Capsular penetration and perforation in pleomorphic adenoma of the parotid salivary gland*. *Brit J Surg*. 1989; 76: 594-596.
 - Burrows, A.; Douglas, W.R. *Notes on the treatment of recurrent endotelioma of the parotid gland*. *Acta Radiol*. 1926; 6: 217-220.
 - Infante, P. *Estudio de la parálisis del nervio facial en la cirugía del adenoma pleomorfo de la glándula parótida. Adaptación y validación del índice de discapacidad facial*. Tesis doctoral. 2012. Universidad de Sevilla.
 - Duphenix, M. *Observations sur les fistules du canal salivaire de Stenon. Sur une plaque compliquée a la ione ou le canal fut de chine*. *Mem Acad R Chir* 1757; 3: 431-439.
 - Janes, R.M. *The treatment of tumours of the salivary glands by radical excision*. *Can Med Assoc J*. 1940; 43: 554-559.
 - Maynard, John. *Historical and Pathological curiosities of parotid disease*. *Guy's Hospital Report*. 1972; 121: 45-49.
 - Gregoire, R. *Le nerf facial et la parotide*. *J Anat Physiol (Paris)*. 1912; 48: 437-447.
 - Patey, D.H. *The treatment of parotid tumours considered in historical perspective*. *Irish Journal of Medical Science*. DOI: 10.1007/BF02951251.
 - Toledo, H. *Philip Syng Physick: Father of American Surgery*. *Journal of Investigative Surgery*. 2003; 16: 123-124.
 - Malone, D. Ed. *Dictionary of American Biography*. Vol. XIV. New York: Charles Scribner's Sons; 1934: 554-555.
 - Andrés Amado Zuno Arce. *Qué cura la saliva y porqué*. Texto remitido por el autor. 2008.
 - Lenormant, C. *Extirpation de la glande parotide*. In *Chirurgie de la tete et de du cou*. Eds: Masson, Paris; Pps: 198-204. 1919.
 - Treves, F. *Surgical applied anatomy*. London, Cassell, 1907.
 - Adson, A.W.; Ott, W.O. *Preservation of the facial nerve in the radical treatment of parotid tumors*. *Arch Surg* 1923; 6: 739-746.
 - Appiani, A. *Abordaje para la parotidectomía y trasplante muscular*. *Pren Med Argent* 1967; 54 (25): 1242-1243.
 - Bailey, H. *Parotidectomy: indications and results*. *Br Med J* 1947; 2: 404-407.
 - Bailey, H. *The treatment of tumors of the parotid gland with special reference to total parotidectomy*. *Brit J Surg* 1941; 28: 337-346.

Síndrome del Everest y procedimientos innecesarios en otorrinolaringología y patología cervico-facial

✿ Francisco M. Piqueras Pérez ✿
Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital
Universitario "J. M^a. Morales Meseguer"

*A los residentes,
para que no cometan los errores
de quienes les precedimos,
y a los pacientes,
colectivo del que todos formamos parte,
cuyo interés es nuestro principal objetivo.*

Introducción

El Síndrome del Everest está ligado a George H.L. Mallory, alpinista inglés que participó en las tres primeras expediciones al Monte Everest a principios de la década de 1920, siendo el único expedicionario que tomó parte en los tres eventos^{1,2}.

En la primera expedición, llevada a cabo en 1921, se cartografió la zona del Everest¹ y se determinaron posibles vías de acceso a la cumbre³.

La segunda expedición, emprendida en 1922, tenía por objetivo alcanzar la cima. Se realizaron tres intentos que resultaron infructuosos, saldándose el último de ellos con la muerte de 7 porteadores bajo un alud, de lo que algunos miembros del equipo culparon a Mallory que comandaba el grupo². Allí se inició la cuenta de muertes por escalada en el Everest², que actualmente supera los 280 fallecidos⁴.

Durante una conferencia celebrada en Nueva York en 1923 para promocionar la tercera expedición, preguntaron a Mallory por qué quería escalar el Everest. La contestación que recogió el reportero del New York Times

fue: "Porque está ahí" ("Because it's there")⁵. Aunque ante la repregunta del periodista Mallory matizó su respuesta aludiendo al reto que suponía el hecho de que el Everest fuese la montaña más alta del mundo y que nadie lo hubiese escalado hasta ese momento⁵, la frase original de "porque está ahí" alcanzó un gran impacto y ha pasado a la historia como "las tres palabras más famosas en el alpinismo"⁶.

Al año siguiente, en la tercera expedición al Everest de 1924, Mallory y su compañero Andrew Irvine desaparecieron durante un intento de escalada, tras ser vistos por última vez a unos 250 metros de la cumbre¹. Si alcanzaron o no la cima antes de morir sigue siendo un tema de especulación e investigación¹. El cadáver de Mallory fue encontrado 75 años después, pero el de Irvine todavía no ha sido hallado¹.

Los interesados en esta emocionante historia disfrutarán con los documentales en relación con ella^{7,8}.

Retomando la frase de Mallory "because it's there", John F. Kennedy aludió a ella durante el discurso de 1962 dirigido a promover la carrera espacial y la llegada del hombre a la luna⁹. Esta frase ha sido usada también en otros muchos contextos con objetivo de promover acciones complicadas, con frecuencia de interés para quien las propone pero de cuestionable utilidad práctica para quien las realiza¹⁰.

Sin embargo, aplicando el sentido común, deberíamos concluir que el motivo que dio Mallory para escalar el Everest de “porque está ahí” no constituye en sí mismo un argumento razonable para emprender tal acción. Razonomientos simplistas y faltos de argumentos juiciosos de este tipo valdrían para justificar cualquier cosa.

Inspirado en la anecdótica respuesta de Mallory, Maddux introdujo en 1984 el término de Síndrome del Everest para referirse a la tendencia de los profesores a usar ordenadores en clase, simplemente por el hecho de que se dispone de ellos, sin analizar críticamente cuál es la mejor forma de usarlos^{11,12}.

Por extensión, podríamos hablar de Síndrome del Everest para referirnos a cualquier acción emprendida por motivos que, aunque puedan parecer obvios a quien los emplea, no justifican racionalmente la conducta adoptada e ignoran otros argumentos que contribuirían a una toma de decisiones más sensatas, provocando actuaciones innecesarias.

El Síndrome del Everest se da en cualquier actividad humana. En medicina es muy común y afecta tanto a los usuarios de la sanidad como a los profesionales que la prestan, aunque quienes más sufren sus consecuencias son los pacientes y la sociedad en general. Su manifestación es la puesta en práctica de procedimientos clínicos innecesarios, sometiendo al paciente a los inconvenientes y riesgos propios de la práctica realizada, sin provecho alguno y ocasionando gastos superfluos.

Objetivo

Nuestro propósito es revisar la literatura con respecto al Síndrome del Everest y los procedimientos innecesarios en Medicina en general y particularmente en Otorrinolaringología, con el fin de determinar su incidencia, describir sus consecuencias, establecer sus posibles motivos, concretar las medidas dirigidas a su prevención, ilustrar su existencia en Otorrinolaringología con casos concretos y concienciar a los profesionales de la sanidad de la relevancia de este asunto.

Material y método

Para determinar la referencia a este síndrome en la literatura médica hemos realizado búsquedas tanto en Google^{13,14} como en PubMed¹⁵.

Ante la ausencia de resultados en PubMed, hemos continuado nuestra búsqueda utilizando el término Mesh “Unnecessary Procedures”[Mesh]¹⁶, introducido en 1997, cuya definición (procedimientos diagnósticos, terapéuticos o de investigación prescritos o realizados por los profesionales de la salud, cuyo resultado no justifica los beneficios y riesgos a que se somete el paciente, ni los costos del procedimiento)¹⁷ equivale al concepto de Síndrome del Everest.

En la versión no abreviada se detallan las distintas estrategias de búsqueda.

Durante la revisión bibliográfica destacó la autoría de numerosos artículos por el doctor Juan Gérvas, Médico Generalista español fundador del grupo CESCA, con quien nos pusimos en contacto y amablemente nos suministró abundante información propia con respecto a los procesos innecesarios.

Resultados

- La búsqueda en Google del “Síndrome del Everest” en español no arroja ningún resultado que encaje con el concepto que aquí exponemos¹³.
- Por el contrario, la búsqueda en Google de “Everest syndrome” en inglés ofrece 1.670 resultados¹⁴. Si limitamos esta búsqueda añadiendo la palabra “Medicine” aparecen 669 referencias¹⁸, entre las que tras revisar 30 entradas se constata su relación con la medicina en 6 de ellas^{19, 20, 21, 22, 23, 24}, para referirse a “la realización de un procedimiento médico porque existe un síntoma, un signo o simplemente porque tal procedimiento está disponible, sin considerar si su puesta en práctica beneficia o no al paciente”. Así pues, estimamos que en Google hay unas 134 referencias en inglés al Síndrome del Everest en

Medicina tal y como aquí lo hacemos. De las referencias consultadas, al menos la de Kane de 1978 es anterior a la descripción del síndrome atribuida a Maddux²³.

- La búsqueda en PubMed con las palabras clave “Everest syndrome” no produce ninguna referencia directa o indirecta al Síndrome del Everest¹⁵, mientras que con el término Mesh “Procedimiento Inecesario” (“Unnecessary Procedures” [Mesh]) 17 aparecen 3.994 artículos¹⁶.
- De los 13,386.174 artículos indexados en PubMed desde 1997²⁵ y de los 323.210 artículos indexados en relación con la Otorrinolaringología y/o su ámbito de actuación²⁶, 3.994²⁷ y 109²⁸ respectivamente lo fueron bajo el término “Procedimientos Inecesarios”. Es decir, sólo el 0,03% del total de los artículos que recoge PubMed, o si se prefiere aproximadamente 1 de cada 3.000 artículos hace referencia a procedimientos innecesarios, tanto a nivel en general como en Otorrinolaringología. Admitiendo que puede haber problemas de indexado que haga que estos datos no sean del todo exactos, creemos que se trata de una buena estimación, que da idea del escaso interés prestado al tema en la literatura médica. Esta exigua atención podría justificarse “*a priori*” considerando que los procedimientos médicos innecesarios son algo trivial, cuya incidencia es marginal y/o su transcendencia insignificante.
- Sin embargo, a pesar de que lo habitual es que los procedimientos clínicos innecesarios pasen desapercibidos a los actores implicados y no contamos por tanto con registros ni datos veraces que cuantifiquen su existencia en medicina, a través de diversos estudios realizados en Estados Unidos sobre la variabilidad del gasto económico entre distintas regiones, se estima que al menos un 30% del desembolso se debe a prácticas que no tiene impacto en

la calidad asistencial^{29,30,31,32,33}. Aunque no todo este gasto sanitario innecesario es debido a procedimientos innecesarios exclusivamente médicos y varios estudios han identificado diversas categorías de despilfarro como burocracia, fraude, mala gestión de precios, falta de medidas preventivas y fallos de coordinación asistencial^{34, 35}, conviene recordar que el médico es el responsable directo de más del 80% del gasto sanitario³⁶. Por tanto ya tenemos una estimación de la cuantía de la transgresión que representan los procedimientos innecesarios, al menos el 30%, y un posible responsable, el médico.

- La práctica de Procedimientos Inecesarios en el sistema sanitario tiene importantes consecuencias como:
 1. Notables costos económicos²⁹Wennberg, 30Orszag, 31Delaune, 32McKinsey, 33Skinner. Se estima que en Estados Unidos el costo de procesos innecesarios supuso en 2008 aproximadamente el 5% del PIB (unos 700.000 millones de dólares al año)³⁰Orszag. A este dispendio hay que añadir unos costos de oportunidad³⁷ incalculables, como consecuencia de la no inversión de este dinero despilfarrado en acciones más productivas y la pérdida de productividad de los actores implicados (pacientes, familiares, sanitarios, etc.).
 2. Molestias para el paciente y su entorno. El recurrir a la atención sanitaria implica en la inmensa mayoría de los casos una disposición del paciente y de sus allegados que interfiere notablemente en su rutina diaria. Además, buena parte de los procedimientos médicos son en sí mismos molestos o dolorosos para el paciente.
 3. Riesgos y daños para el paciente. A nadie se le escapa que la gran mayoría de los procedimientos médicos entrañan riesgo de complicaciones y/o secuelas que pueden causar daños para los

usuarios de la sanidad^{38,39}. Algunos de estos daños pueden ser evidentes y tangibles, como reacciones medicamentosas graves, infecciones nosocomiales, lesión iatrogénica, etc., e incluso en casos extremos la muerte. En un estudio publicado en 2003 se estima que 164 millones de estadounidenses son sometidos al año a procedimientos innecesarios, con un riesgo de reacciones medicamentosas graves del 2.1%, de infección nosocomial del 5-6%, de errores médicos del 17% y de lesión iatrogénica del 4-36%, calculando que los procedimientos innecesarios causaban 37.136 muertes al año^{40, 41}. Sin embargo, otros daños son velados, no bien conocidos y/o aparecen a largo plazo, resultado por tanto imponderables, como por ejemplo los riesgos derivados de la exposición a la radiación con desarrollo de cánceres^{42, 43}, aunque hay evidencias de un notable incremento de la incidencia de neoplasias, particularmente de tiroides, en pacientes sometidos a TC de cabeza y cuello^{44, 45} y algunos predicen que constituirá un problema de salud en el futuro⁴⁶, estimando otros que el 2% de los cánceres se deberán al uso del TC⁴⁷. Como anécdota de impacto, un radiólogo considera que 5 TC en personas jóvenes tiene los efectos cancerígenos que sufrieron los supervivientes de las bombas de Hiroshima y Nagasaki⁴⁸.

4. La ausencia de beneficio y/o los daños secundarios a la práctica de procedimientos innecesarios pueden conllevar lógicamente insatisfacción, decepción, desconfianza y descredito del paciente hacia los profesionales implicados y/o los servicios de salud pública^{38, 39}To Err Is Human.
5. La práctica de procedimientos innecesarios puede conllevar problemas morales, psicológicos, legales y económicos para los profesionales, así como un

menoscabo financiero para el sistema sanitario y la sociedad en concepto de indemnizaciones^{38, 39}To Err Is Human, 49, 50.

- La aplicación de procedimientos innecesarios en medicina se debe a múltiples causas, que con frecuencia actúan de manera sinérgica. Entre ellas distinguimos:
 1. Incapacidad de los pacientes para valorar su condición sanitaria y/o sus problemas relacionados con la salud, demandando acciones para el remedio de determinadas situaciones, e imposibilidad de juzgar con precisión las consecuencias de los procedimientos médicos emprendidos, con la expectativa de que este resultarán beneficiosos²³ Kane,51.
 2. La descentralización y fragmentación de la asistencia con múltiples proveedores^{38, 39}To Err Is Human, que en su afán bien intencionado de dar solución a las condiciones, inquietudes o problemas relacionados con la salud de los pacientes, muestran una tendencia a la sobreactuación ante el riesgo de “quedarse corto”⁵¹Keckley, 52, 53.
 3. La ignorancia de la medicina y los médicos sobre múltiples procesos⁶³Birnbaum, 54, a lo que hay que sumar la debilidad de lo que creemos que sabemos⁵¹Keckley, en base a sesgos de publicación por parte de los autores o las revistas, al desarrollo de una inadecuada metodología y a una clara tendencia a publicar resultados favorables o espectaculares en detrimento de los resultados negativos o menos llamativos, lo que implica una grave distorsión de la realidad⁵⁵. Por ejemplo, dos revisiones sistemáticas sobre el control del vértigo en la enfermedad de Ménière mediante descompresión del saco endolinfático recogen resultados contradictorios: El primero, una revisión sistemática de la Cochrane con una metodología rigurosa, concluye que no hay evidencia de

beneficio⁵⁶; El segundo, con una metodología más laxa, afirma que la cirugía del saco es efectiva⁵⁷.

4. La imposibilidad de una puntual puesta al día de los profesionales dada la gran cantidad de información publicada^{51Keckley, 58}, la renuncia por parte de algunos a siquiera intentarlo, la falta de actitud crítica y la resistencia al cambio, poniendo en práctica procedimientos que carecen de eficacia o no merece la pena instaurar.
 5. El interés y fascinación de muchos pacientes^{68Dunnick} y sobre todo de profesionales por aplicar nuevas tecnologías, la llamada tecnolatría^{59,60}.
 6. La gran cantidad de información generada por exploraciones complementarias, con frecuencia inútil para el manejo del paciente, que hace cada vez más complejo su encaje en algoritmos de decisiones^{51Keckley}.
 7. El interés de instituciones o empresas en realizar determinados procedimientos, por motivos económicos, laborales o de otro tipo^{51Keckley, 58Cassel, 68Dunnick}.
 8. El interés del personal sanitario, particularmente los médicos, en practicar determinados procedimientos, por motivos económicos, laborales o personales^{51Keckley, 61, 68Dunnick}.
 9. La realización de procedimientos con dudoso interés clínico aludiendo a motivos de protección médico-legales, lo que se conoce como medicina defensiva^{54Dunnick, 62, 63}.
 10. Falta de conciencia, información y transparencia sobre la existencia de procedimientos médicos innecesarios^{51Keckley}.
- Las medidas preventivas para evitar procedimientos médicos innecesarios recogidas de nuestra revisión bibliográfica son:
 1. Concienciar a los usuarios y sobre todo a los profesionales de las consecuencias negativas de los procedimientos

médicos innecesarios^{53Gérvás}. Como caso anecdótico, el *The Wall Street Journal* tiene una sección llamada “*Secrets of the System*” donde se informa a la ciudadanía sobre procedimientos médicos innecesarios y casos de fraude^{51Keckley, 64}. La página <http://www.xrayrisk.com/index.php>, dirigida a sanitarios y usuarios, calcula el riesgo de cáncer por exposición a radiación en estudios por imágenes, que por ejemplo determina que el riesgo de padecer un cáncer inducido en una niña de 4 años sometida a una TC de cabeza y cuello es 1/189.

2. Fomentar entre los profesionales el pensamiento crítico, el análisis de los efectos adversos de los procedimientos adoptados^{62De Vito}, el desarrollar una cultura de seguridad con respeto al principio “*Primum Non Nocere*”^{62De Vito, 38, 39To Err Is Human, 65, 66, 67}, con mantenimiento de una red estandarizada de recogida de errores para su análisis, aprendizaje y monitorización^{38, 39To Err Is Human, y la puesta al día}.
3. Basar las decisiones clínicas en la evidencia científica para determinar si un determinado procedimiento es razonable, necesario, seguro, efectivo, eficiente y apropiado^{30Orszag, 51Keckley}, con especial atención a Ensayos Clínicos Aleatorizados, Meta-análisis, Revisiones Sistemáticas, Guías de Práctica Clínica y Sumarios de Evidencia (UpToDate, etc.).
4. Desarrollo de estudios comparativos sobre la efectividad y eficiencia de procedimientos alternativos^{30Orszag, 53Gérvás, 60Schuller, 62De Vito}.
5. Establecer protocolos, guías y vías clínicas de actuación clínica basados en las mejores evidencias científicas y el sentido común^{30Orszag} (en Anestesia, después de la adopción de las normas, la tasa de mortalidad se redujo a alrededor del 5 por millón de encuentros, en comparación con promedios superiores a 100 por millón durante

- periodos anteriores), 54Dunnick, 62De Vito, 67Gérvas, 68, para eludir la improvisación, combatir la variabilidad y avalar buenas conductas en caso de reclamaciones⁶⁹.
6. Cuando existan dudas entre diversas alternativas debido a que las evidencias no sean concluyentes, informar adecuadamente al paciente de las opciones y sus consecuencias para que sea él quien decida⁷⁰.
 7. Resistir a los intereses de corporaciones profesionales, tecnológicas y farmacéuticas y a las modas sin rigor científico difundidas desde diversos ámbitos, exigiendo pruebas de la efectividad de lo que nos proponen (invertir el cargo de la prueba), resistiendo incluso a los mismos pacientes, consumidores de esa información^{38, 39}To Err Is Human, 62De Vito.
 8. Promoción y liderazgo por parte de los responsables de las Instituciones, Servicios u otras personas comprometidas con la tarea de evitar procedimientos innecesarios^{38, 39}To Err Is Human, 51Keckley, y promoción y acreditación por parte del Sistema Sanitario de Centros de Excelencia²⁹Wennberg, 38, 39To Err Is Human.
 9. Información y transparencia sobre las prestaciones de cada profesional, centro y Sistema de salud⁵¹Keckley, y comparación de su eficacia y eficiencia.
 10. No retribuir los procedimientos innecesarios y penalizar a los profesionales que los realizan con contumacia³⁰Orszag, 51Keckley, 66Flemons.

Como los mandamientos, estas 10 medidas podrían resumirse en dos:

1^a. empatizar con el paciente y 2^a. tratarlo como nos gustaría que nos trataran a nosotros mismos si estuviésemos en su lugar.

En los últimos 15 años han surgido muchas iniciativas en varios países para crear listas de procedimientos innecesarios basados en evidencias científicas^{71, 72, 73, 74, 75, 76, 77}. Entre ellas destacan:

- Las NICEís “do not recommendation” en

Inglaterra⁷⁸, con 987 recomendaciones de procedimientos a no realizar, 21 en relación con la Otorrinolaringología y 11 de ellas sobre la otitis seromucosa⁷⁹.

- La campaña Choosing wisely⁵⁸Cassel, 80, en la que las Sociedades científicas de buena parte de las especialidades médicas norteamericanas determinaron cada una de ellas 5 procedimientos innecesarios por especialidad. Actualmente cuenta con 440 recomendaciones⁸¹, a las que la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello ha contribuido con 10 recomendaciones^{82, 83}.
- En España, en 2013 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad puso en marcha el proyecto “*Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España*”, con la participación de 48 Sociedades de Especialidades Sanitarias, de las que 22 (no la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial) han determinado 5 recomendaciones de procedimientos a “no hacer”, con un total de 110 recomendaciones⁸⁴.
- Como en cualquier especialidad médica, en Otorrinolaringología el síndrome del Everest y los procedimientos innecesarios son muy frecuentes. Sin afán de ser exhaustivo, citaré aquellos casos más comunes, demostrativos y/o relevantes sobre los que hay claras evidencias de su inutilidad o escaso beneficio de su uso en contraposición a sus riesgos e ineficiencia, a los que seguro que cualquier profesional crítico será capaz de añadir algunos más.

I. Procedimientos diagnósticos innecesarios:

A. Estudios por técnicas de imagen:

1. Rx de cavum para valorar el grado de hipertrofia adenoidea.

La endoscopia es más eficiente⁸⁵ y evita la radiación.

2. Radiografía simple de senos paranasales⁸²Roberson, 86, 87.
Pobre correlación clínico-radiológica e inútil para el manejo del paciente que depende de la clínica.
 3. Radiografía de huesos propios en caso de traumatismo nasal.
Carece de interés para el manejo del paciente que se basa en el aspecto de la pirámide nasal^{88, 89, 90}.
 4. Rx de tórax para cribado de metástasis pulmonares o segundos tumores pulmonares en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello^{91, 92, 93, 94, 95, 96}.
Baja sensibilidad y ausencia de beneficio sobre la supervivencia.
 5. TC de tórax para cribado de metástasis pulmonares y TC de baja dosis para cribado de segundos tumores pulmonares en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello^{95, 97, 98}.
Aunque reduce la mortalidad por cáncer, entraña daños por el gran número de falsos positivos y no está claro que sea costo-efectivo, así que no está cubierto por el CMS Americano.
 6. Abuso de TC, RM y PET-TC⁴⁶Brenner, 48Birnbaum, 54Dunnick, 99.
Indicado cuando se tenga claro que es lo que estamos buscando y sí los hallazgos van a condicionar realmente el manejo posterior del paciente. Respecto a la TC en niños, casi es mejor quedarse corto que pasarse.
- B. Otras exploraciones complementarias:*
7. Impedanciometría del oído medio rutinaria con la audiometría (A+I).
Resultados previsibles en la mayor parte de los casos y sin beneficio para el manejo clínico del paciente.
 8. Rinomanometría¹⁰⁰.
Limitada correlación entre el grado de obstrucción del paciente y los resultados objetivos de la rinomanometría¹⁰¹.
 9. Endoscopia faringolaríngea y fluoroscopia para el estudio de la disfagia¹⁰².
Ausencia de evidencias sobre su beneficio frente a la prueba como el test de volumen viscosidad.
 10. Analítica sanguínea para determinar el hemograma de pacientes con infecciones de vías aero-digestivas altas no complicadas.
Carece de interés para el manejo del paciente¹⁰³.
 11. Prescribir estudios preoperatorios de rutina como análisis sanguíneos, EKG y/o Rx de tórax ante una intervención quirúrgica sin una adecuada valoración clínica de su pertenencia^{4, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113}.
No tienen beneficio para el manejo del paciente, son molestos y constituye una práctica ineficiente. La no petición de pruebas preoperatorias antes de su valoración por Anestesiología es una práctica que se realiza ya en la cirugía de cataratas, con pacientes mayoritariamente añosos y pluripatológicos¹¹⁴.
- C. Sobrediagnóstico: Es el diagnóstico que provoca más daños que beneficios. El sobrediagnóstico es un diagnóstico cierto que conlleva más daños que beneficios e implica problemas clínicos, éticos y sociales¹¹⁵. Particularmente frecuente en el cribado de cáncer, especialmente en el de próstata^{116, 117}.*
12. Cribado auditivo en anciano para la detección de presbiacusia¹¹⁸.
Cuyo objetivo es vender audífonos.
- ## II. Procedimientos terapéuticos innecesarios:
- D. Procedimientos farmacológicos innecesarios:*

13. Antibióticoterapia sistémica para el tratamiento de pacientes inmunocompetentes con infecciones no complicadas como otitis externa^{119,120}, otitis media aguda (OMA)¹²¹, rinosinusitis aguda^{122, 123, 124, 125} y crónica¹²⁶ y faringo-amigdalitis agudas (FAA)^{127, 128}, si bien puede que estén indicados en niños menores de 6 meses con OMA^{129, 130} y o en caso de FAA con evidencia de infección por *Streptococo β hemolítico del grupo A*^{131, 132}, los antibióticos entrañan efectos adversos como vómitos, diarrea o rash en el 7%¹³³ y no hay diferencia entre el tipo de antibiótico administrado ni su pauta¹³⁴.
14. Autovacunas para prevenir infecciones respiratorias de vías altas.
Ausencia de evidencias sobre su beneficio tras varias décadas de uso, molestas y caras.
15. Fármacos hemorrológicos, vasodilatadores o vasoactivos (Cinarizina, extracto de *Ginkgo biloba*, etc.), antioxidantes, melatonina y cámara hiperbárica para el tratamiento de vértigos, acúfenos e hipoacusias neurosensoriales.
Ni una sola evidencia de su beneficio^{135, 136, 137, 138}.
16. Administración de antiácidos e IBP.
Evidencias contradictorias sobre su eficacia en el tratamiento de parestesias faríngeas y/o reflujo faringolaríngeo^{139, 140, 141}, la toma de antiácidos e IBP a largo plazo tiene efectos secundarios.
Inútiles para gastroprotección en pacientes tratados con corticoides¹⁴².
- E. *Procedimientos quirúrgicos innecesarios:*
17. Recomendar un drenaje transtimpánico en un paciente con otitis seromucosa sin tener bien en cuenta la intensidad y repercusión de su sintomatología y la evolución del proceso¹⁴³.
Las guías de práctica clínica ofrecen indicaciones al respecto.
18. Proponer una timpanoplastia ante una bolsa de retracción timpánica asintomática, autolimpiable y no complicada¹⁴⁴.
Implica una “cirugía estética” de la membrana timpánica, con riesgos y sin beneficio para el paciente.
19. Aconsejar una miringoplastia por el hecho que un paciente presente una perforación timpánica, sin considerar la sintomatología asociada a dicha perforación y las características del paciente.
Implica una “cirugía estética” de la membrana timpánica, con riesgos y sin beneficio para el paciente.
20. Plantear una septoplastia por la existencia de una desviación septal no sintomática o por síntomas no claramente relacionados con ella como patología tubárica, cefalea^{145,146} o apnea de sueño¹⁴⁷.
Ausencia de beneficio para el paciente, con molestias y exposición a riesgos.
21. Turbinectomía ante una hipertrofia de cornetes insuficientemente documentada o no previamente tratada por medios conservadores o para asegurarnos un buen resultado ventilatorio en el curso de otras intervenciones¹⁴⁸.
Escaso o dudoso beneficio para el paciente con riesgo de síndrome de nariz vacía a—os después^{149, 150}.
22. Proponer una cirugía endoscópica nasosinusal ante una poliposis nasal sin obstrucción ni complicaciones, una algia facial o una TC con un quiste de seno maxilar o una ocupación parcial de senos parana-

- sales, en un paciente asintomático o paucisintomático¹⁵¹.
- Ausencia de beneficio para el paciente, con molestias y exposición a riesgos.
23. Taponamiento nasal tras septoplastia o cirugía endoscópica nasosinusal.

Muy incómodo, sin beneficio para el paciente^{152, 153} y con riesgos¹⁵⁴.
 24. Adenoidectomía sin la existencia de una hipertrofia obstructiva para otitis media seromucosa^{77Elshaug, 155, 156} o rinorrea¹⁵⁷.

No beneficio y riesgos.
 25. Proyectar una amigdalectomía dudosa eficacia

Pendiente de argumentar.
 26. Cirugía del síndrome de apnea obstructiva del sueño.

No hay evidencias claras de su eficacia^{159, 160, 161, 162, 163, 164, 165}. De llevarse a cabo debe hacerse en el contexto de un ensayo clínico bien diseñado para sacar conclusiones válidas.
 27. Exéresis de nódulos¹⁶⁶.

No hay evidencia de su beneficio y la recidiva suele ser la norma.
 28. Adenectomía cervical para catalogar linfomas sin considerar previamente la BAG.

La BAG tiene una alta fiabilidad, con menos riesgos y es más barata¹⁶⁷.
 29. Vaciamiento cervical en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello N0.

Cautela en su indicación, ya que no está claro que sea beneficioso y sí que se asocia a secuelas^{168, 169, 170, 171}.
 30. Vaciamiento de las áreas IIb del cuello en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello N0.

Si se hace vaciamiento en el N0, pueden preservarse el área IIb y V, cuya disección entraña más riesgo de lesión espinal y del plexo cervical profundo^{172, 173, 174, 175, 176, 177}.
 31. Estudio del ganglio centinela en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Sin evidencia clara de beneficio para el paciente¹⁷⁸.
 32. Vaciamiento de cuello en pacientes con metástasis cervical tras respuesta completa a RT asociada o no a QT.

Ausencia de beneficio para el paciente, con molestias y exposición a riesgos^{179, 180}.
 33. Drenaje tras tiroidectomía¹⁸¹.

No previene hematomas, aumenta la tasa de infección, prolonga la estancia y resulta molesto. Aunque no hay estudios, por extensión podría evitarse el drenaje en adenectomías, exéresis de quistes tirogloso o branquial, submaxilestomía, parotidectomía y vaciamientos selectivos.
 34. Vendajes compresivos de oído o cuello.

Es molesto, carece de utilidad para prevenir hematoma y/o sangrado, no previene ni ayuda al cierre de las fistulas faringocutánea y entraña riesgo^{182, 183}.
- F. Otros procedimientos innecesarios:
35. Prolongado ayuno preoperatorio (nada las 12 de la noche del día anterior) y postoperatorio (4 o 6 horas).

Preoperatoriamente pueden tomarse líquidos claros hasta 2 horas antes (agua, zumo sin pulpa y té o café sin leche), leche materna hasta 4 horas antes y otras comidas sólidas hasta 6 horas antes^{184, 185}. En el postoperatorio, si no hay contraindicación específica, dieta libre en cuanto el paciente recupere el estado de alerta y lo pida¹⁸⁶.

36. Ingresos hospitalarios por deficiencias organizativas (toma de decisiones por personal inexperto, para guardar la cama en caso de cirugía al día siguiente, para el estudio o tratamiento de pacientes en los que el procedimiento podría hacerse ambulatoriamente (CMA), para agilizar la realización de pruebas complementarias, etc.), para tratar pacientes con patologías que no tienen tratamiento efectivo, como en el caso de la sordera brusca^{137A-garwal, 138Bennet, 187, 188, 189, 190, 191} o porque el facultativo responsable del alta no puede o no quiere hacer el preceptivo informe (en cuyo caso a veces se solicita alguna prueba superflua).

Discusión

A mi juicio el concepto de Síndrome del Everest ayuda a comprender mejor las causas por las que se llevan a cabo prácticas innecesarias en medicina que el término de procedimiento innecesario. El Síndrome del Everest implica que los actores en la toma de decisiones creen tener motivos obvios para realizar determinadas prácticas, a pesar de que a la luz del sentido común (razón, evidencias científicas, etc.), los argumentos dados no justifican dichas decisiones.

Que en medicina se realicen procedimientos innecesarios no debería sorprender a nadie, ya que es en lo que más nos hemos prodigado a lo largo de la historia brujos, chamanes u otro tipo de curanderos y a partir de la edad media médicos, cirujanos y otros profesionales sanitarios dedicadas a curar a los enfermos. Tampoco debería sorprender que los procedimientos innecesarios aplicados sean con frecuencia molestos, arriesgados, dañinos o tengan consecuencias funestas, ya que estos efectos adversos están en la esencia de cualquier práctica sanitaria.

Un ejemplo que ilustra muy bien las ideas anteriores es el caso de George Washington. El

13 de diciembre de 1799, el primer presidente de Estados Unidos comenzó con dolor de garganta. El cuadro empeoró progresivamente y en la madrugada del día siguiente despertó con dificultad respiratoria. Tres prominentes médicos fueron llamados a consulta. Los tratamientos aplicados fueron gárgaras con vinagre, cloruro de mercurio y ácido tartárico por vía oral y rectal, friegas en el cuello con escarabajos desecados (cantáridos o “*Spanish fly*”), cataplasmas de salvado de trigo y sucesivas sangrías con extracción de 3,75 litros de sangre. A las 22:10 del 14 de diciembre, unas 36 horas después del inicio del cuadro, Washington falleció. Aunque la causa más probable de los síntomas fue una supraglotitis, la causa casi segura de su muerte fue el shock hipovolémico que seguro le sobrevino a la extracción de más de la mitad de su volumen sanguíneo¹⁹².

Lo verdaderamente sorprendente es que a pesar de los grandes avances médicos realizados desde finales del siglo XIX y particularmente en las últimas décadas, los procedimientos médicos innecesarios sigan siendo tan frecuentes en la práctica sanitaria, posiblemente mucho más comunes de las estimaciones del 30% recogidas aquí. Como prueba del abuso de procedimientos innecesario considérense los siguientes ejemplos sobre el manejo de las afecciones más frecuentes en la esfera otorrinolaringológica, las infecciones de vías respiratorias altas como otitis, rinosinusitis y faringo-amigdalitis que engloban los procedimientos clínicos más frecuentes, y la otitis seromucosa que representa el procedimiento quirúrgico más común:

1. Numerosos estudios sobre la adherencia a las recomendaciones clínicas con respecto a las limitaciones de uso de antibióticos en infecciones respiratorias altas indican que no se siguen las indicaciones del 50 al 89% de los casos, dando como resultado un abuso de la antibioticoterapia^{193, 194, 195, 196, 197, 198}.
2. Dos estudios sobre con amplias muestras de niños con otitis seromucosa sometidos

a drenaje transtimpánico objetivaron la existencia de un sobreuso de cirugía, no siguiéndose las recomendaciones en dos de cada tres casos^{199, 200}.

Así pues, considerando los ejemplos anteriores sobre el manejo tanto clínico como quirúrgico de las afecciones más comunes en otorrinolaringología, cualquier observador objetivo podría concluir que en el mejor de los casos los procedimientos innecesarios afectan a 2/3 de los casos. Y si esto ocurre con afecciones tan comunes y bien conocidas, ¿qué pasará con aquellas menos frecuentes, en las que su manejo es todavía más variable? Por tanto, a tenor de estos datos, solo un recalcitrante optimista se atrevería a decir que los procedimientos innecesarios tanto en el área otorrinolaringológica como en el resto de la medicina son inferiores al 70%.

Y lo más sorprendente aún es que con las consecuencias tan negativas que tienen los procedimientos médicos innecesarios, exista una falta de conciencia tan notable, tanto entre la ciudadanía como entre los profesionales, y que las medidas adoptadas sean tan tibias. Contraponga el lector la alarma creada en torno a escándalos financieros, de corrupción, problemas sociales, etc., con la respuesta a los procedimientos médicos innecesarios, aun cuando los primeros resultan triviales en comparación en relación con los segundos. El atentado de las torres gemelas en el que murieron 2.977 personas²⁰¹, llevo a un gran estado de alerta, con suspensión del tráfico aéreo durante varios días, rigurosas normas de seguridad en los aeropuertos, pérdida de libertades civiles y de la privacidad de los ciudadanos, tensiones religiosas y raciales, invasión de Afganistán por la OTAN para deponeer al Régimen Talibán que daban soporte a al-Qaeda y capturar algunos de sus miembros que todavía siguen recluidos en Guantánamo, desestabilización de Oriente Medio e invasión de Iraq por Estados Unidos²⁰². La estimación de muertes al a—o atribuidas a procedimientos médicas innecesarios en Estados Unidos es de 37.136, 12 veces más de las acaecida en las

Torres Gemelas, lo que equivale a un ataque mensual con la misma cuantía de pérdidas humanas.

Por paradójico que parezca, la sanidad y los profesionales dedicados a ella, representan un grave problema de seguridad y eficiencia para la sociedad, con décadas de retraso en relación con otras actividades humanas de riesgo^{38, 39}To Err Is Human.

Un dicho japonés afirma que el descubrimiento de un defecto o problema de calidad es un tesoro, ya que nos brinda la posibilidad de mejorar, porque si errar forma parte de la naturaleza humana, también es parte de la misma afrontar los problemas y enfrentarse a los retos, para encontrar mejores alternativas e instaurar soluciones^{38, 39}To Err Is Human.

Conclusiones

Los procedimientos médicos innecesarios son una infracción muy común, tanto en Otorrinolaringología como en el resto de las prácticas sanitarias, que tiene como consecuencias una mala prestación sanitaria, con problemas para los usuarios y ocasionalmente para los profesionales, y una malversación de erario público.

Dado que la obligación de cualquier profesional de la sanidad es ofrecer a la sociedad la mejor sanidad posible, con las menores molestias y los menos riesgos posibles para los usuarios y al menor costo posible, nuestro deber es evitar los procedimientos médicos innecesarios y luchar activamente por ello.

Referencias

- 1 Wikipedia, the Free Encyclopedia: George Mallory. Disponible en http://en.wikipedia.org/wiki/George_Mallory, consultada el 27/09/2015.
- 2 Wikipedia, the Free Encyclopedia: 1922 British Mount Everest expedition. Disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/1922_British_Mount_Everest_expedition, consultada el 27/09/2015.
- 3 Wikipedia, the Free Encyclopedia: 1921 British Mount Everest reconnaissance expedition. Disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/1921_British_Mount_Everest_reconnaissance_expedition.

- org/wiki/1921_British_Mount_Everest_reconnais_sance_expedition*, consultada el 27/09/2015.
- 4 Wikipedia, the Free Encyclopedia: List of people who died climbing Mount Everest. Disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_people_who_died_climbing_Mount_Everest, consultada el 27/09/2015.
 - 5 The New York Times. March 18, 1923. Disponibles en <http://query.nytimes.com/gst/abstract.html?res=950DE-6D91630E333A2575BC1A9659C-946295D6CFhttps://explorers.org/pdf/mallory1923NYT.pdf>, consultadas el 27/09/2015.
 - 6 *Hazards of The Alps*. New York Times, 29 August 1923.
 - 7 **Firstbrook, Peter**. Lost on Everest: The Search for Mallory & Irvine. BBC World-wide rep, 1999. Disponible en <https://www.youtube.com/watch?v=Z7KyVKop3sc>, consultada el 27/09/2015.
 - 8 **Geffen, Anthony**. The Wildest Dream: Conquest of Everest. 2010. Disponibles en: <http://putlocker.is/watch-the-wildest-dream-online-free-putlocker.htmlhttp://tunemovie.is/watch/the-wildest-dream-episode-Full-online-free-tunemovie/42158.html>, consultada el 27/09/2015.
 - 9 **John F. Kennedy** Moon Speech - Rice Stadium. Disponible en <http://er.jsc.nasa.gov/seh/ricetalk.htm>, consultada el 27/09/2015.
 - 10 **Rolexís Campaign**. Disponible en <http://blog.perpetuelle.com/baselworld/baselworld-2010-rolex-teaser-03-15-2010/>, consultada el 27/09/2015.
 - 11 Wikipedia: "Everest Syndrome". Disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/Everest_Syndrome, consultada el 27/09/2015.
 - 12 **Maddux, C.D.** (1984). Breaking the Everest syndrome in educational computing: An interview with Gregory Jackson and Judah L. Schwartz. *Computers in the Schools*, 1984 1(2), 38-39.
 - 13 Google: "Síndrome del Everest". Disponible en <https://www.google.es/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espy=2&ie=U-TF-8#q=%22Sindrome+del+everest%22>, consultada el 27/09/2015.
 - 14 Google: "Everest Syndrome". Disponible en https://www.google.es/?gws_rd=ssl#-q=%22Everest+syndrome%22, consultada el 27/09/2015.
 - 15 PubMed: "Everest Syndrome". Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Everest+syndrome%22>, consultada el 27/09/2015.
 - 16 PubMed: "Unnecessary Procedures"[-Mesh]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Unnecessary+Procedures%22%5BMesh%5D>, consultada el 27/09/2015.
 - 17 MeSH: "Unnecessary Procedures". Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=%22Unnecessary+Procedures%22>, consultada el 27/09/2015.
 - 18 Google: "Everest Syndrome" Medicine. Disponible en <https://www.google.es/search?tbm=bks&hl=es&q=%22everest+syndrome%22+medicine#q=%22everest+syndrome%22+medicine&hl=es>, consultada el 27/09/2015.
 - 19 **Jeff, J.; Clawson, J.J.** The Maximal Response Disease: "Red Lights and Siren" Syndrome in Priority Dispatching. *Journal of Emergency Medical Services (JEMS)*, January 1987. Disponible en <https://www.emergencydispatch.org/articles/maximalresponse1.htm>, consultada el 27/09/2015.
 - 20 **Cox, C.E.** Intensive Medical Therapy Thwarts Asymptomatic Carotid Disease. TCTMD, Wednesday, December 16, 2009. Disponible en <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=88112>, consultada el 27/09/2015.
 - 21 **Duckett, S.** Will ageing bankrupt the health system? If not, why not? Presentation at School of Public Health University of Alberta to BOOMERANGST: Myths and Realities about health care for an aging population. February 22 2011, CHSPR Policy Conference Vancouver. Disponible en http://www.chspr.ubc.ca/sites/default/files/file_upload/hpc/2011/Slides/DuckettCHSPRFebruary2011printed-version.pdf, consultada el 27/09/2015.

- 22 **Robert M. Herndon.** Handbook of Neurologic Rating Scales, 2nd Edition. Demos Medical Publishing, New York, 2006, 445 pp. Disponible en https://books.google.es/books?id=w1yPmehSZ2c-C&pg=PA80&lpg=PA80&dq=%22everest+syndrome%22+medicine&source=bl&ots=Vlycl5gF6s&sig=cON91L4cUxL2_loCGyBN177YlDA&hl=es&sa=X&ved=0CGIQ6AEwCWoVChMI7q-SI6PzxxwIVRC4aCh07NwUn#v=onepage&q=%22everest%20syndrome%22%20medicine&f=false, consultada el 27/09/2015.
- 23 **Kane, R.L.** Iatrogenesis: Just What the Doctor Ordered, 1978, 18 pp. Disponible en <http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/papers/2008/P6125.pdf>, pag 12, consultada el 27/09/2015.
- 24 **Prather, I.** Medical ethics lecture. 2013. Disponible en <http://txnmhospice.org/docs/2013Conference/F-1%20Irene%20Prather%20Medical%20ethics%20lecture%20B.pptm%20C%20definitive.pdf>, consultada el 27/09/2015.
- 25 PubMed: 1997:2016[dp]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1997%3A2016%5Bdp%5D>, consultada el 27/09/2015. 19
- 26 PubMed: 1997:2016[dp] (“Otolaryngology”[Mesh] OR ear OR nose OR throat OR pharynx OR larynx OR neck). Disponible en [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1997%3A2016%5Bdp%5D+\(%22Otolaryngology%22%5BMesh%5D+OR+ear+OR+nose+OR+throat+OR+pharynx+OR+larynx+OR+neck\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1997%3A2016%5Bdp%5D+(%22Otolaryngology%22%5BMesh%5D+OR+ear+OR+nose+OR+throat+OR+pharynx+OR+larynx+OR+neck)), consultada el 27/09/2015.
- 27 PubMed: 1997: 2016[dp] “Unnecessary Procedures” [Mesh]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1997%3A2016%5Bdp%5D+%22Unnecessary+Procedures%22%5BMesh%5D>, consultada el 27/09/2015.
- 28 PubMed: 1997:2016[dp] (“Otolaryngology”[Mesh] OR ear OR nose OR throat OR pharynx OR larynx OR neck) AND “Unnecessary Procedures”[Mesh]. Disponible en [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1997%3A2016%5Bdp%5D+\(%22Otolaryngology%22%5BMesh%5D+OR+ear+OR+nose+OR+throat+OR+pharynx+OR+larynx+OR+neck\)+\(%E2%80%9CUnnecessary+Procedures%E2%80%9D%5BMesh%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1997%3A2016%5Bdp%5D+(%22Otolaryngology%22%5BMesh%5D+OR+ear+OR+nose+OR+throat+OR+pharynx+OR+larynx+OR+neck)+(%E2%80%9CUnnecessary+Procedures%E2%80%9D%5BMesh%5D)), consultada el 27/09/2015.
- 29 **Wennberg, J.E. et al.** Geography and the Debate Over Medicare Reform. Health Aff (Millwood).2002 Jul-Dec; Suppl Web Exclusives:W96-114. Disponible en <http://content.healthaffairs.org/content/early/2002/02/13/hlthaff.w2.96.full.pdf>, consultada el 27/09/2015.
- 30 Congressional Budget Office. Statement of Peter R. Orszag “Increasing the Value of Federal Spending on Health Care” before the Committee on the Budget U.S. House of Representatives July 16, 2008. Disponible en <http://www.cbo.gov/sites/default/files/cbofiles/ftpdocs/95xx/doc9563/07-16-healthreform.pdf>, consultada el 27/09/2015.
- 31 **Delaune, J.; Everett, W.** New England Healthcare Institute. Waste and Inefficiency in the U.S. Health Care System. 2008. Disponible en http://www.nehi.net/writable/publication_files/file/waste_clinical_care_report_final.pdf, consultada el 27/09/2015.
- 32 **McKinsey Global Institute.** Accounting for the Cost of US Health Care: A New Look at Why Americans Spend More. 2008. Disponible en http://healthcare.mckinsey.com/sites/default/files/MGI_Accounting_for_cost_of_US_health_care_full_report.pdf, consultada el 27/09/2015.
- 33 **Skinner, J.; Fisher, E.S.** Reflections on Geographic Variations in U.S. Health Care. The Dartmouth Institute for Health Policy & Clinical Practice, March 31, 2010. Disponible en http://www.dartmouthatlas.org/downloads/press/Skinner_Fisher_DA_05_10.pdf, consultada el 27/09/2015.
- 34 **Berwick, D.M.; Hackbarth A.D.** Eliminating Waste in US Health Care. JAMA. 2012; 307 (14): 1513-1516. Disponible en <https://>

- www.icsi.org/_asset/y74dr/eliminatingwaste-ushelathcare2012.pdf, consultada el 27/09/2015.
- 35 **Smith et al** (Committee on the Learning Health Care System in America, Institute of Medicine of The National Academies). Best Care At Lower Cost. The Path to Continuously Learning Health Care in America. The National Academies Press, Washington, D.C., 2013. Disponible en <http://iom.nationalacademies.org/Reports/2012/Best-Care-at-Lower-Cost-The-Path-to-Continuously-Learning-Health-Care-in-America.aspx>http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13444 <http://www.nap.edu/read/13444/chapter/1>, consultada el 27/09/2015.
 - 36 **Crosson, F.J.** Change the microenvironment: delivery system reform essential to controlling costs. Modern Healthcare and The Commonwealth Fund. April 27, 2009. Disponible en <http://www.commonwealthfund.org/publications/commentaries/2009/apr/change-the-microenvironment>, consultada el 27/09/2015.
 - 37 Wikipedia: Coste de oportunidad. https://es.wikipedia.org/wiki/Coste_de_oportunidad consultada el 27/09/2015.
 - 38 Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To Err Is Human. Building a Safer Health System. NATIONAL ACADEMY PRESS, Washington DC, 2000. Disponible en http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=9728, consultada el 27/09/2015.
 - 39 Institute of Medicine. To Err Is Human. Building a Safer Health System. NATIONAL ACADEMY, Report Brief, Nov 1999. Disponible en <http://iom.nationalacademies.org/~media/Files/Report%20Files/1999/To-Err-is-Human/To%20Err%20is%20Human%201999%20report%20brief.pdf>, consultada el 27/09/2015.
 - 40 **Null, G. et al.** Death by Medicine. Journal of Orthomolecular Medicine, 2005, 20, 1:21-34. Disponibles en <http://www.orthomolecular.org/library/jom/2005/pdf/2005-v20n01-p021.pdf> y en <http://www.webdc.com/pdfs/deathbymedicine.pdf>, consultadas el 27/09/2015.
 - 41 **Gary Null.** Death by Medicine. Praktikos Books, 2011, 238 pp.
 - 42 **Lam, D.L. et al.** Communicating Potential Radiation-Induced Cancer Risks From Medical Imaging Directly to Patients. AJR Am J Roentgenol. 2015 Aug 21:1-9.
 - 43 **Colagrande, S. et al.** CT exposure in adult and paediatric patients: a review of the mechanisms of damage, relative dose and consequent possible risks. Radiol Med. 2014 Oct; 119(10): 803-10.
 - 44 **Chen, J.X. et al.** Risk of malignancy associated with head and neck CT in children: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Oct; 151(4): 554-66. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470427/pdf/nihms696487.pdf>, consultado el 28/09/2015.
 - 45 **Zhang, Y. et al.** Diagnostic radiography exposure increases the risk for thyroid microcarcinoma: a population-based case-control study. Eur J Cancer Prev. 2015 Sep; 24(5): 439-46.
 - 46 **Brenner, D.J.** Should we be concerned about the rapid increase in CT usage? Rev Environ Health. 2010 Jan-Mar; 25(1): 63-8.
 - 47 **Crownover, B.K.; Bepko, J.L.** Appropriate and safe use of diagnostic imaging. Am Fam Physician. 2013 Apr 1; 87(7): 494-501.
 - 48 **Birnbaum, S.** CT Scanning: Too Much of a Good. BMJ, 2007, 334, 7601, 1006.
 - 49 **Delbanco, T.; Bell, SK.** Guilty, Afraid, and Alone ó Struggling with Medical Error. N Engl J Med. 2007 Oct 25; 357(17):1682-3. Disponible en <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp078104>, consultada el 27/09/2015.
 - 50 **Panella, M. et al.** [Second victims of medical errors: a systematic review of the literature]. Ig Sanita Pubbl. 2014 Jan-Feb; 70(1): 9-28.
 - 51 **Keckley, P. et al.** Medical Necessity and Unnecessary Care – The Full Story. Navigant Center for Healthcare Research and

- Policy Analysis. January 26, 2015. Disponibles en: <http://www.navigantrhp.com/medical-necessity-unnecessary-care-full-story/> y http://www.navigantrhp.com/wp-content/uploads/2015/01/HC_PulseWeekly012615_NSL_0215.pdf, consultadas el 27/09/15.
- 52 **Fisher, E.** More Care Is Not Better Care. Regional differences show that spending more does not improve – and may hurt ó patients. More accountability can help. National Institute for Health Care Management, Expert Voices, Issue 7, January 2005. Disponible en <http://www.nihcm.org/pdf/ExpertV7.pdf>, consultada el 27/09/2015.
 - 53 **Gérvas, J, Pérez Fernández, M.** [Limits to the power of medicine to define disease and risk factor, and quarternary prevention]. [Article in Spanish]. Uso y abuso del poder médico para definir enfermedad y factor de riesgo, en relación con la prevención cuaternaria. *Gac Sanit.* 2006; 20(Supl 3): 66-71. Disponible en file:///C:/Users/hp/Downloads/13101092_S300_es.pdf, consultada el 27/09/2015.
 - 54 **Dunnick, N.R. et al.** The inappropriate use of imaging studies: a report of the 2004 Intersociety Conference. *J Am Coll Radiol.* 2005 May; 2(5): 401-6.
 - 55 **Thornton, A.; Lee, P.** Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol.* 2000 Feb; 53(2): 207-16.
 - 56 **Pullens, B. et al.** Surgery for Méniéris disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28; 2: CD005395.
 - 57 **Sood, A.J. et al.** Endolymphatic sac surgery for Méniéris disease: a systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol.* 2014 Jul; 35(6): 1033-45.
 - 58 **Cassel, C.K.; Guest, J.A.** Choosing wisely: helping physicians and patients make smart decisions about their care. *JAMA* 2012, 307: 1801-1802. Disponible en http://www.cms.org/uploads/jvp120007_1801_1802.pdf, consultada el 27/09/15.
 - 59 **Sitges-Serra, A.** Tecnología o tecnolatría: ¿A dónde van los cirujanos? *Cir Esp.* 2012 Mar; 90(3): 156-61. Disponible en http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pid=articulo=90101447&pid_usuario=0&pcontactid=&pid_revista=36&ty=8&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=36v90n03a-90101447pdf001.pdf, consultada el 27/09/2015.
 - 60 **Schuller, D.E.** Why are more costly and more dangerous surgical procedures being developed? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Jun; 138(6): 539-40.
 - 61 **Simpson, K.R.; Thorman, K.E.** Obstetric “conveniences”: elective induction of labor, cesarean birth on demand, and other potentially unnecessary interventions. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2005 Apr-Jun; 19(2): 134-44.
 - 62 **De Vito, E.L.** [Quaternary prevention, a term not yet included in the Medical Subject Heading (MESH)]. [Article in Spanish] *Medicina (B Aires).* 2013; 73(2): 187-90. Disponible en <http://www.medicinabuena.com/PMID/23570772.pdf>, consultada el 27/09/2015.
 - 63 **Jiang, Z.Y. et al.** Medicolegal concerns among neurotologists in ordering MRIs for idiopathic sensorineural hearing loss and asymmetric sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2011 Apr; 32(3): 403-5.
 - 64 **The Wall Street Journal:** “Secrets of the System”. Disponible en <http://topics.wsj.com/subject/S/secrets-of-the-system/6281>, consultada el 27/09/2015.
 - 65 **Jamouille, M.** Quaternary prevention. First do not harm. P4 final draft. Brazilia, Friday, June 24, 2011. Disponible en http://docpatient.net/mj/P4_Brasilia2011_en.pdf, consultada el 27/09/2015.
 - 66 **Flemons, W.W.; Davies, J.M.** Patients are harmed (again), fingers point. What is wrong? *CMAJ.* 2011 Mar 8; 183(4): 520. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3050960/pdf/1830520.pdf>, consultada el 27/09/2015.
 - 67 **Gérvas, J.** Prevención Cuaternaria, una Ac-

- tualización del Viejo Primum Non Nocere. En: Alberto Ortiz Lobo. Hacia una Psiquiatría Crítica. EDITORIAL GRUPO 5, 2013. Disponible en <http://equipocesca.org/wp-content/uploads/2014/02/PQ-salud-mental-Alberto-2012.pdf>, consultada el 27/09/2015.
- 68 **Oluwasanmi, A.F.; Pinto, A.L.** Management of nasal trauma—widespread misuse of radiographs. *Clin Perform Qual Health Care.* 2000; 8(2): 83-5.
- 69 **Ruhl, D.S.; Littlefield, P.D.** Updates in medical malpractice: an otology perspective. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Oct; 23(5): 348-54.
- 70 **van den Bergh, R.C. et al.** Psychological aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol.* 2012 May; 22(3): 237-42.
- 71 American Board of Internal Medicine Foundation; ACP-ASIM Foundation; European Federation of Internal Medicine. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med.* 2002; 136(3): 243-246.
- 72 **Ruano Raviña, A.; Velasco González, M.; Varela Lema, L. et al.** Identification, prioritisation and assessment of obsolete health technologies. Methodological guideline. Santiago de Compostela: Galician Health Technology Assessment Agency, 2009.
- 73 **Ibargoyen-Roteta, N. et al.** Guiding the process of health technology disinvestment. *Health Policy* 2010; 98: 218-226.
- 74 **Brody, H.** Medicine's ethical responsibility for health care reform: the Top Five list. *N Engl J Med.* 2010;362(4):283-285.
- 75 **Grady, D. Redberg, R.F.** Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med.* 2010; 170(9): 749-750.
- 76 Good Stewardship Working Group. The "top 5" lists in primary care: meeting the responsibility of professionalism. *Arch Intern Med.* 2011; 171(15): 1385-1390.
- 77 **Elshaug, A.G. et al.** Over 150 potentially low-value health care practices: an Australian study. *Med J Aust.* 2012 Nov 19; 197(10): 556-60. Disponibles en https://www.mja.com.au/system/files/issues/197_10_191112/els11083_fm.pdf, y Appendix https://www.mja.com.au/sites/default/files/issues/197_10_191112/els11083_Appendix.pdf, consultadas el 27/09/2015.
- 78 **Garner, S.; Littlejohns, P.** Disinvestment from low value clinical interventions: NICE done? *BMJ* 2011; 343: d4519.
- 79 NICE National Institute for Health and Care Excellence. Home > NICE Guidance. Disponible en <http://www.nice.org.uk/savingsAndProductivity/collection?page=1&page-Size=2000&type=Do%20not%20do&published=&impact=Unclassified&filter>, consultada el 27/09/2015.
- 80 Choosing Wisely, at initiative of the ABIM. Disponible en <http://www.choosingwisely.org/>, consultada el 27/09/2015.
- 81 Choosing Wisely, at initiative of the ABIM. Disponible en <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/01/Choosing-Wisely-Recommendations.pdf>, consultada el 27/09/2015.
- 82 **Robertson, P.J. et al.** Choosing wisely: our list. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Apr; 148(4): 534-6.
- 83 **Choosing Wisely**, at initiative of the ABIM. Disponible en <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/AAO-HNSF-Choosing-Wisely-List.pdf>, consultada el 27/09/2015.
- 84 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: "Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España". Disponible en http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_ssc.htm, consultada el 27/09/2015.
- 85 **Baldassari, C.M.; Choi, S.** Assessing adenoid hypertrophy in children: X-ray or nasal endoscopy? *Laryngoscope.* 2014 Jul; 124(7): 1509-10.
- 86 **Rosenfeld, R.M. et al.** (American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation), Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Apr; 152(2 Suppl): S1-S39.
- 87 **Peters, A.T. et al.** (Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American

- Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology). Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Oct; 113(4): 347-85.
- 88 Logan, M. et al. The utility of nasal bone radiographs in nasal trauma. *Clin Radiol.* 1994 Mar; 49(3): 192-4.
- 89 Oluwasanmi, A.F.; Pinto, A.L. Management of nasal trauma-widespread misuse of radiographs. *Clin Perform Qual Health Care.* 2000; 8(2): 83-5.
- 90 Peterson, B.E.; Doerr, T.D. Utility of computed tomography scans in predicting need for surgery in nasal injuries. *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2013 Dec; 6(4): 221-4.
- 91 Engelen, A.M. et al. Yearly chest radiography in the early detection of lung cancer following laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1992; 249(7): 364-9.
- 92 Buwalda, J. et al. [Annual chest X-ray in patients after treatment for laryngeal or oral cancer: only a limited number of second primary lung cancers detected]. [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999 Jul 17; 143(29): 1517-22.
- 93 Shah, S.I. Applebaum EL. Lung cancer after head and neck cancer: role of chest radiography. *Laryngoscope.* 2000 Dec; 110(12): 2033-6.
- 94 Warner, G.C.; Cox, G.J. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol* 2003 Apr; 32(2): 107-9.
- 95 Manser, R. et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 21; 6: CD001991.
- 96 Madana, J. et al. A survey on pulmonary screening practices among otolaryngology-head & neck surgeons across Canada in the post treatment surveillance of head and neck squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb 4; 44: 5.
- 97 Humphrey, L. et al. Screening for Lung Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Jul. Report No.: 13-05188-EF-1.
- 98 Woolf, S.H. et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer: how strong is the evidence? *JAMA Intern Med.* 2014 Dec; 174(12): 2019-22.
- 99 Davies, H.E. et al. The risks of radiation exposure related to diagnostic imaging and how to minimise them. *BMJ.* 2011 Feb 25; 342: d947.
- 100 Andre, R.F. et al. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol.* Dec 2009; 34(6): 518-525.
- 101 Andre, R.F. et al. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol.* Dec 2009; 34(6): 518-525.
- 102 Bours, G.J. et al. Bedside screening tests vs. videofluoroscopy or fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing to detect dysphagia in patients with neurological disorders: systematic review. *J Adv Nurs.* Mar 2009; 65(3): 477-493.
- 103 Bird, J.H. et al. Controversies in the management of acute tonsillitis: an evidence-based review. *Clin Otolaryngol.* 2014 Dec; 39(6): 368-74.
- 104 Richards, S.E. et al. A Clinical Process Change and Educational Intervention to Reduce the Use of Unnecessary Preoperative Tests. *J Grad Med Educ.* 2014 Dec; 6(4): 733-7.
- 105 Böhmer, A.B. et al. Preoperative risk assessment—from routine tests to individualized investigation. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Jun 20; 111(25): 437-45; quiz 446.
- 106 Mitka, M. Evidence fails to support ECG screening for those without heart disease symptoms. *JAMA.* 2011 Nov 16; 306(19): 2080.

- 107 **Chopra, V. et al.** Perioperative practice: time to throttle back. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 5; 152(1): 47-51.
- 108 Health Technology Inquiry Service. Routine pre-operative chest-xray. CADTH, 2010. Pre-operative chest x-rays result in few changes to patient management.
- 109 Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery, European Society of Cardiology (ESC) et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2009 Nov; 30(22): 2769-812. Disponible en <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/30/22/2769.full.pdf>, consultada el 30/09/15.
- 110 **Schwaab, M. et al.** [Are blood tests prior to ear operations in children necessary? -A retrospective analysis]. *Laryngorhinootologie.* 2009 Jan; 88(1): 23-7.
- 111 **Schwaab, M. et al.** [Significance of blood tests prior to adenoidectomy]. *Laryngorhinootologie.* 2008 Feb; 87(2): 100-6.
- 112 **Joo, H.S.; Wong, J.; Naik, V.N.; Savolde-lli, G.L.** The value of screening preoperative chest x-rays: a systematic review. *Can J Anaesth.* 2005 Jun; 52(6): 568-74. Due to the low prevalence of abnormalities detected in patients under 70 years of age, routine pre-operative chest x-rays are not necessary for this population in the absence of risk factors.
- 113 **López-Bastida, J. et al.** [Cost analysis and potential savings related to the use of preoperative tests in the hospitals of the Canary Islands [Spain]]. *Gac Sanit.* 2003 Mar-Apr; 17(2): 131-6.
- 114 **Revenaugh, P.C. et al.** Utility of preoperative cardiac evaluation in pediatric patients undergoing surgery for obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Dec; 137(12): 1269-75.
- 115 **Gérvás, J.; Pérez Fernández, M.** Sobre-diagnóstico, un problema clínico, ético y social. *FMC.* 2014; 21(3): 137-42. Disponible en <http://equipocesca.org/wp-content/uploads/2014/04/FMC-sobrediagn%C3%B3stico-2014.pdf> consultada el 30/09/2015.
- 116 **Klotz, L. et al.** Cancer overdiagnosis and overtreatment. *Curr Opin Urol.* 2012 May; 22(3): 203-9.
- 117 **Heleno, B. et al.** Quantification of harms in cancer screening trials: literature review. *BMJ.* 2013 Sep 16; 347: f5334.
- 118 **Rolfe, A.; Burton, C.** Reassurance after diagnostic testing with a low pretest probability of serious disease: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 Mar 25; 173(6): 407-16.
- 119 **Goguen, L.A.** External otitis: Treatment. UpToDate. Literature review current through: Sep 2015 | This topic last updated: Sep 04, 2015.
- 120 **Rosenfeld, R.M et al.** Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Feb; 150(1 Suppl): S1-S24. Erratum in *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Mar; 150(3): 504.
- 121 **Pinto, S. et al.** [Analysis of the Cochrane Review: Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD000219]. [Article in Portuguese] *Acta Med Port.* 2013 Nov-Dec; 26(6): 633-6.
- 122 **Wald, E.R.** Acute bacterial rhinosinusitis in children: Microbiology and treatment. UpToDate. Literature review current through: Sep 2015 | This topic last updated: Sep 16, 2015.
- 123 **Peter, H.; Hwang, P.H.; Zara, M.; Patel, Z.M.** Acute sinusitis and rhinosinusitis in adults: Treatment. UpToDate. Literature review current through: Sep 2015 | This topic last updated: May 26, 2015.
- 124 **Sng, W.J.; Wang, D.Y.** Efficacy and side effects of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Rhinology.* 2015 Mar; 53(1): 3-9.
- 125 **Ahovuo-Saloranta, A, et al.** Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 11; 2: CD000243.

- 126 **Rimmer, J. et al.** Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD006991.
- 127 **Spinks, A. et al.** Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 5; 11: CD000023.
- 128 **Alves Galvão, M.G. et al.** Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 18; 2: CD007880.
- 129 **Klein, J.O.; Pelton, S.** Acute otitis media in children: Treatment. UpToDate. Literature review current through: Sep 2015 | This topic last updated: Sep 18, 2015.
- 130 **Damoiseaux, R.A et al.** Primary care based randomized, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ.* 2000 Feb 5; 320(7231): 350-4.
- 131 **Pichichero, M.E.** Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis. UpToDate. Literature review current through: Sep 2015 | This topic last updated: Jul 23, 2015.
- 132 **Jan, E.; Drutz, J.E.** Sore throat in children and adolescents: Symptomatic treatment. UpToDate. Literature review current through: Sep 2015 | This topic last updated: Aug 17, 2015.
- 133 **Venekamp, R.P. et al.** Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 23; 6: CD000219.
- 134 **Thanaviratananich, S. et al.** Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 13; 12: CD004975.
- 135 **Miroddi, M. et al.** Clinical pharmacology of melatonin in the treatment of tinnitus: a review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Mar; 71(3): 263-70.
- 136 **Savage, J.; Waddell, A.** Tinnitus. *BMJ Clin Evid.* 2014 Oct 20; 2014. pii: 0506.
- 137 **Agarwal, L.; Pothier, D.D.** Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7; (4): CD003422.
- 138 **Bennett, M.H. et al.** Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17; 10: CD004739.
- 139 **Guo, H. et al.** Proton Pump Inhibitor Therapy for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Apr 16.
- 140 **Megwalu, U.C.** A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2013 Aug; 92(8): 364-71.
- 141 **Bourne, C. et al.** Emergent adverse effects of proton pump inhibitors. *Presse Med.* 2013 Feb; 42(2): e53-62.
- 142 **Dorlo, T.P. et al.** [Concomitant use of proton pump inhibitors and systemic corticosteroids] [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013; 157(19): A5540.
- 143 **Rosenfeld, R.M. et al.** Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Jul; 149(1 Suppl):S1-35. Disponible en file:///C:/Users/hp/Downloads/NGC-9940.pdf, consultada el 30/09/2015.
- 144 **Alzahrani, M.; Saliba, I.** Tympanic membrane retraction pocket staging: is it worthwhile? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Jun; 271(6): 1361-8.
- 145 **Harrison, L.; Jones, N.S.** Intranasal contact points as a cause of facial pain or headache: a systematic review. *Clin Otolaryngol.* 2013 Feb; 38(1): 8-22.
- 146 **Abu-Bakra, M.; Jones, N.S.** Prevalence of nasal mucosal contact points in patients with facial pain compared with patients without facial pain. *J Laryngol Otol.* 2001 Aug; 115(8): 629-32.
- 147 **Ishii, L. et al.** Does Nasal Surgery Improve OSA in Patients with Nasal Obstruction and OSA? A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Sep; 153(3): 326-33.

- 148 **Karlsson, T.R. et al.** Septoplasty with concomitant inferior turbinate reduction reduces the need for revision procedure. *Rhinology*. 2015 Mar; 53(1): 59-65.
- 149 **Kuan, E.C. et al.** Empty nose syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Jan; 15(1): 493.
- 150 **Coste, A. et al.** Empty nose syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012 Apr; 129(2): 93-7.
- 151 **Salah, D. Salman.** Scrubbed Out: Reviving the Doctor's Role in Patient Care. Paperback. 2011, 156 pp. Excerpt from "Scrubbed Out": Carey Goldberg. Book Excerpt: A Saga Of 'Fishy' Surgery For Chronic Sinus Trouble. *CommonHealth*blog. March 2, 2012. Extracto disponible en <http://commonhealth.wbur.org/2012/03/sinus-surgery-excerpt>, consultada el 02/09/2015.
- 152 **Banglawala, S.M. et al.** Is nasal packing necessary after septoplasty? A meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 May; 3(5): 418-24.
- 153 **Gioacchini, F.M. et al.** The role of antibiotic therapy and nasal packing in septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 May; 271(5): 879-86.
- 154 **Rotenberg, B.; Tam, S.** Respiratory complications from nasal packing: systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Oct; 39(5): 606-14.
- 155 **NICE Guideline 60: Surgical management of otitis media with effusion in children**, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence February 2008.
- 156 **Kay, D.J.; Nelson, M. and Rosenfeld, R.M.** Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2001; 124: 374-80.
- 157 **van den Aardweg; Maaik, T.A. et al.** Adenoidectomy for recurrent or chronic nasal symptoms in children." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20; (1): CD008282.
- 158 **Camacho, M. et al.** Maxillomandibular advancement and tracheostomy for morbidly obese obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Apr; 152(4): 619-30.
- 159 **Certal, V. et al.** Reviewing the systematic reviews in OSA surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Dec; 149(6): 817-29.
- 160 **Qaseem, A. et al** (Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians). Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013 Oct 1; 159(7): 471-83.
- 161 **Choi, J.H. et al.** Efficacy of the Pillar implant in the treatment of snoring and mild-to-moderate obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2013 Jan; 123(1): 269-76.
- 162 **Georgalas, C. et al.** Assessment of obstruction level and selection of patients for obstructive sleep apnoea surgery: an evidence-based approach. *J Laryngol Otol*. 2010 Jan; 124 (1): 1-9.
- 163 **Lim, J.; McKean, M.C.** Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; (2): CD003136.
- 164 **Franklin, K.A. et al.** Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnoea: a systematic review. *Sleep*. 2009 Jan; 32(1): 27-36.
- 165 **Sundaram, S. et al.** Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19; (4): CD001004.
- 166 **Pedersen, M.; McGlashan, J.** Surgical versus non-surgical interventions for vocal cord nodules. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13; 6: CD001934.
- 167 **Novoa, E. et al.** Role of ultrasound-guided core-needle biopsy in the assessment of head and neck lesions: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Head Neck*. 2012 Oct; 34(10): 1497-503.
- 168 **Goudakos, J.K. et al.** Management of the clinically negative neck (NO) of supraglottic

- laryngeal carcinoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Mar; 35(3): 223-9.
- 169 Gallo, O. et al. Evolution of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006 Dec; 26(6): 335-44.
- 170 Nieuwenhuis, E.J. et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck*. 2002 Mar; 24(3): 282-9.
- 171 Fini-Storchi, O.; Fini-Storchi, I. The N0 neck in patients treated by supraglottic laryngectomy: abstention, surgery or radiotherapy? *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1997; 118(3): 173-7.
- 172 Bhattacharya, A. et al. Is it worthy? Removal of level IIB nodes during selective neck dissection (I-III) for oral carcinomas. *Ann Maxillofac Surg*. 2015 Jan-Jun; 5(1): 20-5.
- 173 Zohdi, I. et al. Selective Neck Dissection (IIa, III): A Rational Replacement for Extended Supraomohyoid Neck Dissection in Patients with N0 Supraglottic and Glottic Squamous Cell Carcinoma. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2015 Feb 9; 8: 1-6.
- 174 Ferlito, A. et al. Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *Laryngoscope*. 2008 Apr; 118(4): 676-9.
- 175 Paleri, V. et al. Dissection of the submuscular recess (sublevel IIb) in squamous cell cancer of the upper aerodigestive tract: prospective study and systematic review of the literature. *Head Neck*. 2008 Feb; 30(2): 194-200.
- 176 Ferlito, A. et al. Preliminary multi-institutional prospective pathologic and molecular studies support preservation of sublevel IIB and level IV for laryngeal squamous carcinoma with clinically negative neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007 Feb; 264 (2): 111-4.
- 177 Hoyt, B.J. et al. IIB or not IIB: oncologic role of submuscular recess inclusion in selective neck dissections. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Oct; 37(5): 689-93.
- 178 Kuriakose, M.A.; Trivedi, N.P. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Apr; 17(2): 100-10.
- 179 Hermann, R.M. et al. Lymph node positive head and neck carcinoma after curative radiochemotherapy: a long lasting debate on elective post-therapeutic neck dissections comes to a conclusion. *Cancer Radiother*. 2013 Jul-Aug; 17(4): 323-31.
- 180 Ferlito, A. et al. Planned neck dissection for patients with complete response to chemoradiotherapy: a concept approaching obsolescence. *Head Neck*. 2010 Feb; 32(2): 253-61.
- 181 Woods, R.S. et al. Systematic review and meta-analysis of wound drains after thyroid surgery. *Br J Surg*. 2014 Apr; 101(5): 446-56.
- 182 Gurgel, R.K.; Oghalai, J.S. Are mastoid pressure dressings necessary after otologic surgery to prevent postoperative hematomas? *Laryngoscope*. 2012 Mar; 122(3): 485-6.
- 183 Piromchai, P. et al. Is the routine pressure dressing after thyroidectomy necessary? A prospective randomized controlled study. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2008 Mar 20; 8: 1.
- 184 López Muñoz, A.C. et al. Guías de ayuno preoperatorio: Actualización. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015; 62(3): 145-156. Disponible en [file:///C:/Users/hp/Downloads/download%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/download%20(3).pdf), consultada el 06/10/15.
- 185 Schulz, R.J. et al. [Perioperative nutritional therapy]. [Article in German] *Z Gerontol Geriatr*. 2014 Feb; 47(2): 131-5.
- 186 Radke, O.C. et al. The effect of postoperative fasting on vomiting in children and their assessment of pain. *Paediatr Anaesth*. 2009 May; 19(5): 494-9.
- 187 Zhang, X.C. et al. Acupuncture therapy for sudden sensorineural hearing loss: a syste-

- matic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015 Apr 28; 10(4): e0125240.
- 188 Li, H. et al. Intratympanic steroid therapy as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Ther*. 2015 Jan 1; 37(1): 178-87.
- 189 Wei, B.P. et al. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 2; 7: CD003998.
- 190 Awad, Z. et al. Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15; 8: CD006987.
- 191 Spear, S.A.; Schwartz, S.R. Intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Oct; 145(4): 534-43.
- 192 Vadakan, VV. The Asphyxiating and Exsanguinating Death of President George Washington. *The Permanente Journal/Spring 2004/ Volume 8 No. 2*, 76-9. Disponible en <https://www.thepermanentejournal.org/files/Spring2004/time.pdf>, consultada el 29/09/2015.
- 193 Gill, J.M.; Fleischut, P. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Fam Med*. 2006 May; 38(5): 349-54.
- 194 Panasiuk, L. et al. Antibiotics in the treatment of upper respiratory tract infections in Poland. Is there any improvement? *J Clin Pharm Ther*. 2010 Dec; 35(6): 665-9.
- 195 Ecker, L. et al. Physicians' responsibility for antibiotic use in infants from periurban Lima, Peru. *Rev Panam Salud Publica*. 2011 Dec; 30(6): 574-9.
- 196 Urkin, J. et al. Acute pharyngitis: low adherence to guidelines highlights need for greater flexibility in managing paediatric cases. *Acta Paediatr*. 2013 Nov; 102(11): 1075-80.
- 197 Nakhoul, G.N.; Hickner, J. Management of adults with acute streptococcal pharyngitis: minimal value for backup strep testing and overuse of antibiotics. *J Gen Intern Med*. 2013 Jun; 28(6): 830-4.
- 198 Sharp, A.L. et al. Low-value care for acute sinusitis encounters: who is choosing wisely? *Am J Manag Care*. 2015 Jul; 21(7): 479-85. Disponible en <http://www.ajmc.com/journals/issue/2015/2015-vol21-n7/low-value-care-for-acute-sinusitis-encounters-choosing-wisely/> y [file:///C:/Users/hp/Downloads/AJMC_07_2015_Sharp%20\(final\).pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/AJMC_07_2015_Sharp%20(final).pdf), consultadas el 02/10/2015.
- 199 Daniel, M. et al. National Institute for Clinical Excellence guidelines on the surgical management of otitis media with effusion: are they being followed and have they changed practice? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Jan; 77(1): 54-8. Disponible en [http://www.ijporonline.com/article/S0165-5876\(12\)00538-1/pdf](http://www.ijporonline.com/article/S0165-5876(12)00538-1/pdf), consultada el 003/10/2015.
- 200 Keyhani, S. et al. Overuse of tympanostomy tubes in New York metropolitan area: evidence from five hospital cohort. *BMJ*. 2008 Oct 3; 337: a1607. Disponible en <http://www.bmj.com/content/bmj/337/bmj.a1607.full.pdf>, consultada el 30/09/2015.
- 201 Wikipedia: Casualties of the September 11 Attacks. Disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/Casualties_of_the_September_11_attacks, consultada el 29/09/2015.
- 202 Wikipedia: Aftermath of the September 11 Attacks. Disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/Aftermath_of_the_September_11_attacks, consultada el 29/09/2015.

Discurso de contestación

del Dr. D. Francisco M. Piqueras Pérez

✿ **Ginés Madrid García** ✿

Secretario General de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia



De izq. a dcha: D. Ginés Madrid García, D. Francisco M. Piqueras Pérez, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D. Carlos Sprekelsen Gassó.

Me parece original e innovador partir del “*porque está ahí*” de Mallory. Sinceramente creo que el trabajo está muy bien hilvanado y consigue ser muy ameno.

Creo también que se entremezclan los aspectos “humanísticos” y técnicos muy adecuadamente con lo que su lectura es muy fácil.

Entrando en el meollo del trabajo, suscribo por completo que se trata de un asunto al que se le da muy poca importancia. No debe extrañar por tanto la escasez de referencias.

Creo que se reflejan perfectamente las causas y las consecuencias de la sobreutilización. Quizás, aunque se da a entender, somos poco

conscientes del efecto adverso que supone la “cascada clínica” que se desencadena tras la realización de procedimientos innecesarios.

Coincido por completo en que una de las causas fundamentales por las que se sobreacciona es la fragmentación del proceso asistencial a la que sometemos a los pacientes. Hoy más que nunca con la vorágine de externalizaciones.

Al final de la página 6 refieres la equivalencia entre la realización de 5 TC y las dosis recibidas por los accidentes en centrales nucleares. La cita bibliográfica es del año 2007. En los últimos 8-10 años, los mayores avances

en Radiología se han dado en la investigación y desarrollo de equipamiento para reducir la dosis de la TC hasta en un 70%. Por ello, quizás esa afirmación en este momento pudiera ser un poco alarmista.

En lo que se refiere a la utilización de los procedimientos de imagen innecesarios, estoy totalmente de acuerdo. La única duda que tengo, aún a pesar del excelente soporte bibliográfico, es en el punto 4 (sobre RX de tórax). Quizás convendría ampliar un poco más los motivos.

Hay datos que pronto ponen en evidencia que el trabajo está actualizado. Me refiero a las actuaciones y recomendaciones del NICE (Qué no hacer) o el “eligiendo con sabiduría” de EEUU.

Las listas exhaustivas de procedimientos y entidades que citas en la última parte del trabajo, quizás, a la hora de la exposición (solo a la hora de la exposición), se podrían sintetizar en las más relevantes, para hacer más amena la conferencia.

Sinceramente Paco, me ha gustado mucho tu trabajo. Creo que es innovador, inteligente, novedoso y muy oportuno. En cualquier caso, me parecen necesarios este tipo de aportaciones a nuestra Academia.

Yo también elegí un discurso de ingreso muy similar en sus contenidos “La fascinación por la tecnología; luces y sombras”, por ello me siento especialmente alineado con el tuyo.

Mesas Redondas

Ciclo Sesiones Divulgativas: Mesa Redonda

**'Dieta Mediterránea
¿Qué hay de nuevo en lo viejo?'**

26 de febrero de 2015

PONENTES

Dr. Juan Madrid Conesa

Médico especialista en Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario
Virgen de la Arrixaca. Socio de Honor y Asesor Médico de ADIRMU.

Dr. José Ramón Cuenca Sánchez

Jefe Sección de Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Dra. María Victoria García Zafra

Especialista adjunto Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Santa Lucía

MODERA

Dr. Juan Madrid Conesa

Introducción

El tema de la dieta mediterránea es, sin duda, inagotable. Y lo es por varias razones. En primer lugar porque aunque conocemos sus efectos beneficiosos sobre la salud y calidad de vida, sobre los pueblos y las diferentes culturas que han poblado la cuenca mediterránea, siempre se están descubriendo cosas nuevas. La investigación, fundamentalmente la agroalimentaria y la tecnología derivada de ella, nos permiten día a día ir descubriendo nuevas propiedades y ventajas acerca de esta manera de alimentarse.

Sin embargo y paradójicamente, vemos con frecuencia y con preocupación, cómo la sociedad actual, sobre todo los jóvenes, son abducidos de esta sana costumbre y orientados hacia otras dietas mucho menos saludables.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, haciendo gala de su misión social en la difusión del conocimiento científico entre la ciudadanía y consciente de la necesidad de promover buenos hábitos alimenticios, ha organizado una Mesa Redonda sobre “Dieta Mediterránea; ¿qué hay de nuevo en lo viejo?”.

Para abordar esta interesante sesión contamos con tres reconocidos especialistas, cuyas ponencias serán presentadas y moderadas por el Dr. Juan Madrid Conesa, endocrinólogo y reputado experto en nutrición.



De izq. a dcha: D. José Ramón Cuenca Sánchez, D. Juan Madrid Conesa, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D^a. María Victoria García Zafra.

Programa

- *¿Qué comemos?*
Dr. Juan Madrid Conesa.
- *¿Se beneficia la enfermedad cardiovascular con la dieta mediterránea?*
Dr. José Ramón Cuenca Sánchez.
- *¿Puede prevenir el cáncer?*
Dra. María Victoria García Zafra.

Sesiones conmemorativas: Mesa Redonda
'Alimentos cerebrosaludables'

XII Sesión de la Semana Mundial del Cerebro

16, 17 y 18 de marzo de 2015

Eduardo Alías

Presidente Sociedad Murciana de Neurología

Julián Castillo

Director Científico de Nutrafur, S.A.

Juan Alfonso Celestino

Director Salud 21

Manuel Clavel-Sainz

Presidente Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Celia Martínez

Directora General de Investigación e Innovación. CARM

José Ángel López

Vicerrector de Profesorado de la Universidad de Murcia

Mara Dierssen

Presidenta Sociedad Española de Neurociencia

María Trinidad Herrero

Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE-IMIB). Universidad de Murcia.
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Andrés Mármol

Confitería "La Gloria"

Javier Martín

Jefe de Servicio de Neurología. Hospital Univ. Virgen de la Arrixaca.
Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE-IMIB)

Rafael Morales

Presidente "El Club Saludable"

Manuel Suárez

Secretario General Fundación HEFAME

Francisco Toledo

Servicio de Psiquiatría. Hospital Univ. Virgen de la Arrixaca.
Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE-IMIB). Universidad de Murcia.

Neurobiología del amor y del desamor

Resumen

✿ Francisco Toledo Romero ✿

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE-IMIB). Universidad de Murcia

El amor siempre ha sido un tema misterioso, una de las experiencias más poderosas que experimentamos, buscando muchas veces las respuestas a nuestros interrogantes en la literatura clásica como la poesía o la filosofía.

Pero desde hace tiempo, los científicos se han preocupado por investigar qué sucede en nuestro cerebro cuando nos enamoramos.

- El amor no es cosa del corazón, es cosa del cerebro. ¿Es cuestión de química?

En las imágenes del cerebro enamorado, se ven dos regiones muy activas:

- El **núcleo caudado**. Región primitiva relacionada con el sistema de recompensa cerebral, la excitación sexual, las sensaciones de placer y la motivación para obtener recompensas. A partir de ella, discernimos qué actividad será más placentera o anticiparemos como nos sentiremos en determinadas circunstancias.
- El **área tegmental ventral**. Zona situada en el tronco cerebral que consiste en vías de dopamina. La dopamina es un neurotransmisor que controla los procesos de atención, la motivación y el cumplimiento de objetivos.

Cuando alguien te gusta... Hay taquicardia, el cerebro envía una descarga de hormonas, de adrenalina y noradrenalina. Estas hormonas hacen que tu corazón lata hasta tres veces más rápido de lo normal. La sangre se desvía de tu estó-



D. Francisco Toledo, D^a. María Trinidad Herrero y D. Eduardo Osuna.

magó y se va a otros lugares como las mejillas (por eso nos sonrojamos) y a otras partes del cuerpo como los órganos sexuales.

- El amor es ciego. Desactivación de la amígdala

Cuando estamos enamorados un área del cerebro se desactiva". Es una parte de la amígdala cerebral, que se relaciona con el miedo. Por eso "no vemos los aspectos que no nos gustan y aceptamos el resto".

Se desconecta la corteza prefrontal lateral (y otras áreas) que suspende los juicios y emociones negativas por la amígdala derecha.

Lo cognitivo y lo emocional al ver a la persona amada confluyen en la amígdala

cerebral que a través del tronco inhibe al miedo, la aversión o el rechazo.

Gustar y querer se procesa de forma diferente en el cerebro.

Con estudios con resonancia magnética funcional, se corroboró que cuando las personas estudiadas veían fotos de sus seres amados se activaban las áreas que pertenecían al “sistema de recompensa cerebral, medidas por dopamina” y que contienen una alta densidad de receptores para las hormonas oxitocina y vasopresina.

Dichas hormonas son producidas “durante los placeres táctiles del acoplamiento”, según afirma un estudio.

A partir de sus investigaciones, Fisher ofrece una visión tripartita del amor que se originan en tres sistemas cerebrales básicos, interconectados:

- Impulso sexual.
 - Amor romántico.
 - Apego.
- Impulso sexual.
Origina en el hipotálamo –zona relacionada con el hambre y la sed- despertando el deseo de experimentar con diferentes personas, para buscar a nuestras parejas.
 - Amor romántico.
Se encuentra relacionado con la atracción sexual selectiva y el contacto y la exclusividad sexual. Puede resultar muy peligroso, ya que conlleva la experimentación de muchas alegrías si somos correspondidos o muchas tristezas si somos rechazados, además del carácter de posesión. El amor romántico es mas adictivo que la cocaína, el alcohol o el tabaco.
 - Apego
Produce la activación del pálido ventral –relacionado con los sentidos del gusto y el placer. Constituyendo el cariño, ese lazo afectivo que sostiene a las parejas y va más allá de la pasión.

En uno de sus últimos trabajos, Fisher ha estudiado 58 culturas de todo el mundo, comprobando que en todos los lugares las pautas de las relaciones amorosas eran similares.

El estudio constató que las mujeres tendían a tener hijos cada cuatro años y que el momento en que una pareja tiene mayores probabilidades de divorciarse se ubica en el cuarto año de relación.

Así elaboró la teoría del ciclo reproductor de cuatro años; Fisher cree que este ciclo es el remanente de la temporada de reproducción de nuestros ancestros ya que considera que es el tiempo en que un hombre y una mujer deben permanecer juntos al menos hasta que su hijo camine y se destete y para que pueda ser cuidado por otros.

Esto habla de que las relaciones más permanentes serían producto de la evolución cultural de la civilización.

Investigación en cerebro e innovación

✿ Celia Martínez Mora ✿

Directora General de Investigación e Innovación. CARM

Mi presencia hoy aquí viene motivada por un lado por la colaboración económica que a través de la Fundación Séneca realiza el Gobierno Regional en su línea de Política Científica y por otra más personal e ilusionante; la visita de Doña María Trinidad Herrero que me puso al tanto de la actividad que desarrolláis y de esta Jornada.

Hay personas que son especiales por su valía y empuje y porque transmiten el amor a su profesión de una forma tan natural e incuestionable, que contagian, generando compromisos.

Y es hablando de investigadoras relevantes, cuando hace poco asistí a la conferencia impartida por Doña Margarita Salas en la Universidad de Murcia. Una de las preguntas que le formularon fue acerca de qué área de las ciencias veía con mayor potencial. Sin dudarlo, destacó **la investigación neurológica** como el ámbito con mayor presente y futuro próximo, al que se están reorientando numerosos grupos de investigación de su propio ámbito de conocimiento una vez “conquistados” en el pasado siglo los territorios donde se almacena la información genética, el código genético.

A veces pienso en términos bélicos o exploradores cuando medito sobre los avances del conocimiento, en términos de conquista de territorios ignotos, de descubrimiento, porque ciertamente la historia de la investigación científica, es la historia de sus descubrimientos y de sus descubridores y descubridoras. Y precisamente las mejores divisiones del ejérci-

to del conocimiento se están dirigiendo hacia **la madre de todas las batallas: el cerebro**. Un ejército de neurocientíficos formado por neurofisiólogos, neuropsicólogos, neuroanatómicos, psicofísicos, psiquiatras, ingenieros computacionales, o matemáticos, entre otros.

Vuestra mayor fortaleza radica en esta interdisciplinariedad que será capaz de encontrar los instrumentos teóricos y técnicos que den respuesta a los interrogantes a los que nos enfrentamos hoy, y a los que nos enfrentaremos, en forma de preguntas que todavía no nos hemos formulado.

Habéis heredado la creatividad revertida en innovación real de aquellos visionarios que en 1962, en el Instituto Tecnológico de Massachusetts de EE.UU, pusieron en marcha el “*Neuroscience Research Program*”, una iniciativa que juntaba por primera vez a físicos, biólogos, médicos, psicólogos, etc. para comprender la base cerebral del comportamiento y de las facultades superiores de la mente.

Estoy convencida de que los avances científicos, basados en los resultados de todas estas investigaciones, de todos estos recursos humanos y económicos, seguirán un crecimiento exponencial en los próximos años, pero me gustaría detenerme en esa **innovación**.

Los resultados de la investigación sobre el cerebro son susceptibles de llegar al mercado en forma de nuevos productos o servicios, de contribuir a generar riqueza y bienestar. De eso trata la innovación.

Hoy sabemos que el cerebro actúa como un

músculo, con plasticidad, y crece cuanto más actividad realiza, aumentando su complejidad. Sabemos también que las conexiones neuronales (su cableado) son distintas en cada persona. Al igual que la información no queda fijada en el momento del aprendizaje, sino que la repetición es lo que proporciona el adhesivo de fijación, y comprobamos que el aprendizaje en sí resulta de pruebas activas que se inician con la observación, el establecimiento de hipótesis, la experimentación posterior y, finalmente, la obtención de conclusiones.

Es decir, que el aprendizaje en nuestro cerebro sigue los mismos pasos del maravilloso **método científico**.

Creo por ello que todos estos y otros muchos descubrimientos científicos sobre el cerebro pueden y deben ser utilizados como **sustrato de innovaciones educativas, sociales o empresariales**.

- Por ejemplo, podrían construirse nuevos métodos y sistemas educativos que primen la individualidad frente a la masa (puesto que los cerebros son distintos y con distinto gradiente de desarrollo) y se aprenda en base al método científico que se ha demostrado es el método que sigue el cerebro para aprender conocimiento, por contraposición a la acumulación memorística de datos, fechas, lugares, definiciones o clasificaciones.
- Los programas formativos de postgrado podrían reforzarse para fijar aquellos conocimientos necesarios en el desempeño profesional especializado que demandan las empresas.
- También podrían mejorar las capacidades de aprendizaje de nuestros alumnos mediante el **despertar de las emociones...**

La Consejería de la que formo parte ha puesto en marcha una campaña turística precisamente basada en despertar estas emociones, sabedores los responsables de comunicación de la misma de su importancia para apelar a nuestros recuerdos y así alinear, empatizar, nuestra conciencia como personas con la Región de Murcia.

En definitiva, lo que aportáis con vuestro campo de conocimiento es **una sociedad creativa que revierte en innovar**. La difusión de vuestro trabajo y su interrelación con la sociedad en Jornadas como la de hoy encienden esa lucecita en nuestro cerebro que nos distingue como seres humanos, y que mueve el mundo.

Desde la Dirección General de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información, quiero terminar invitándoos a **participar en este proceso de descubrimiento emprendedor** que es la identificación de nuevas oportunidades de negocio y bienestar social a partir de una idea, del resultado de una investigación, o de una innovación.

Os animo a que compartáis con nosotros y nosotras vuestras inquietudes e iniciativas en este sentido y de este modo avancemos hacia estos nuevos territorios.

Gracias por vuestra atención, por las aportaciones de las entidades colaboradoras comprometidas.

Enhorabuena por vuestro trabajo y por estas Jornadas de acercamiento de la neurociencia a la sociedad.

Sesiones conmemorativas: Mesa Redonda

**'Excelencia de la Región de Murcia
en trasplante de órganos'**

Día Nacional del Trasplante de Órganos

26 de marzo de 2015

PONENTES

Dr. Pascual Parrilla

Catedrático de Cirugía de la Universidad de Murcia y Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca"

Dr. Pablo Ramírez

Catedrático de Cirugía de la Universidad de Murcia y Jefe de Sección de Cirugía del Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca"

Dr. Guillermo Gómez

Jefe del Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" y Profesor Asociado de Urología de la Universidad de Murcia

Dr. Sergio Cánovas

Jefe del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" y Profesor Asociado de Cirugía Cardíaca de la Universidad de Murcia

MODERA

Dr. Pascual Parrilla

Excelencia de la Región de Murcia en trasplante de órganos

Resumen



Ponentes de la mesa redonda de izquierda a derecha: D. Guillermo Gómez, D. Pablo Ramírez, D. Pascual Parrilla, D. Manuel Clavel-Sainz y D. Sergio Cánovas.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, organiza una Mesa Redonda sobre “Excelencia de la Región de Murcia en Trasplante de Órganos” para conmemorar el Día Nacional del Trasplante de Órganos. La Región de Murcia es uno de los polos nacionales de excelencia en el trasplante de órganos. Hígado, riñón, médula y corazón son algunos de los ejemplos de estos avanzados tratamientos que se realizan en los hospitales de nuestra Comunidad. La Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, sensible al impacto social y emocional que tienen estas actuaciones sobre la ciudadanía, y con el ánimo de dar un significado especial al Día Nacional del Trasplante de Órganos, ha organizado esta Mesa Redonda, que será moderada por el Profesor D. Pascual Parrilla, Catedrático de Cirugía y Académico Numerario de nuestra Institución.

Programa

- *Perspectiv histórica del trasplante de órganos; una visión personal.*
D. Pascual Parrilla.
- *El trasplante hepático; motor de investigación clínica y tradicional.*
Dr. Pablo Ramírez.
- *Innovación en trasplante renal; trasplante de donante vivo por laparoscopia y programa de trasplante renal cruzado.*
Dr. Guillermo Gómez.
- *Programa de trasplante cardíaco en la Región de Murcia.*
Dr. Sergio Cánovas.

Trasplante de vivo

✿ Guillermo Gómez Gómez ✿

Jefe del Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”
y Profesor Asociado de Urología de la Universidad de Murcia

El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica, además de un ahorro en el tratamiento de la misma.

Las razones para acudir al trasplante renal de vivo son debidas a varias causas:

El crecimiento de la lista de espera por aumento de las indicaciones.

El estancamiento de las donaciones de cadáver, por la disminución de los accidentes de tráfico, riñones que generalmente eran de personas jóvenes y podían trasplantarse a personas jóvenes. Por ello, para disminuir la lista de espera, nos vemos obligados a realizar extracciones renales de donante vivos.

La extracción de vivo se ha visto favorecida por la sustitución de la cirugía a cielo abierto por la cirugía laparoscópica, siendo ésta más liviana, por menor cicatriz, menores complicaciones y menos estancia hospitalaria. Otra ventaja es que el trasplante se puede efectuar a demanda, es decir inmediatamente antes de la entrada del enfermo en diálisis.

Desde el punto de vista económico, es mucho mayor el ahorro con un trasplante de vivo que con uno de cadáver.

Actualmente el trasplante renal de vivo ocupa en España el 16 % de todos los trasplantes renales.

Esta modalidad, además de ser una buena fuente de órganos, tienen una serie de ventajas:

- Funcionamiento precoz del injerto, con mayor esperanza de vida del mismo.

Supervivencia de riñón de vivo al año es de un 93.9%.

Supervivencia de riñón cadáver al año, es de un 87.7%.

Supervivencia media del riñón de vivo es de 21.6 años

Supervivencia media del riñón cadáver se de 13.8 años

- Una vez que se extrae el riñón, el tiempo de isquemia fría es mucho más corto que con riñón de cadáver, por tanto el riñón tiene mayor calidad.
- También el receptor, está en mejores condiciones porque no ha entrado en diálisis y la administración del tratamiento inmunosupresor es más ventajosa.
- Al donante, se le realizan una serie de pruebas hasta confirmar que se trata de una persona totalmente sana.

Hay varias modalidades de donantes de vivo:

- **Trasplante habitual:** Donación del órgano de una persona a otra que debe ser familiar o pareja, según legislación vigente.
- **Trasplante cruzado:** Donación del órgano a otra persona no familiar, pero a cambio, el familiar del receptor debe donar un órgano para el familiar del primer donante que se encuentra en insuficiencia renal crónica.
- **Trasplante en cadena:** Es la donación sucesiva de un miembro de una pareja a otra pareja, de modo que la siguiente pa-

reja debe donar un riñón a la pareja siguiente y así sucesivamente de tal modo que la pareja del último receptor, debe donar un riñón al familiar enfermo del primer donante.

- **Trasplante altruista:** También llamado del buen samaritano, mediante el cual, una persona dona un riñón desinteresadamente para otra persona con insuficiencia renal crónica que no es pareja ni familiar. Este tipo de donación puede dar lugar al comienzo de un trasplante en cadena.

En nuestro hospital clínico universitario “Virgen de la Arrixaca” la incidencia del trasplante de vivo en relación al trasplante de cadáver es la misma que en el resto de España 14.81 % en el año 2014. Este año también tuvimos la fortuna de comenzar una cadena de trasplantes con un donante altruista.

Trasplante cardíaco en la Región de Murcia

✿ Sergio Cánovas ✿

Jefe del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” y Profesor Asociado de Urología de la Universidad de Murcia

La insuficiencia cardíaca es actualmente uno de los problemas más importantes de salud en los países desarrollados. Tiene una prevalencia de del 1% con una tasa de incidencia anual cercana a 2 casos por cada mil habitantes.

Claramente la prevalencia aumenta con la edad, y afecta al 6-10% de los mayores de 65 años. En EUROPA hay 14 millones de personas afectadas lo que supone una prevalencia del 2,5%, elevándose al 10% en octogenarios. Su Incidencia de 5/1000 en pacientes de más de 55 años. Incrementándose con la edad. La incidencia es mucho mayor en EEUU.

Una vez establecido el diagnóstico de insuficiencia cardíaca: supervivencia a los 5 años <60%. En situación de **insuficiencia cardíaca grave refractaria**: supervivencia al año <25%, comparable a la de las neoplasias más agresivas.

Historia del trasplante

El primer trasplante del mundo lo hizo Barnar en 1967. Pocos meses después se realizó el primer trasplante en España por el **Marqués de Villaverde**. Pero no fue hasta la instrucción de la ciclosporina a principios de los años 80 cuando el trasplante cardíaco empezó a tener buenos resultados. Caralps en Barcelona y el Murciano Arcas en Pamplona hicieron los 2 primeros trasplantes cardíacos del país de la nueva generación de la ciclosporina.

En Murcia se inició el programa de trasplante cardíaco a manos del Dr. Arcas en 1999

alcanzando los primeros 100 trasplantes en el año 2013. El éxito del programa de trasplante cardíaco ha sido gracias al trabajo intenso de un equipo multidisciplinar compuesto por cirujanos cardiovasculares, cardiólogos, anestesistas, intensivistas, personal de enfermería, auxiliares y celadores fundamentalmente.

Existen diversos criterios a la hora de elegir un donante cardíaco óptimo y entre los más importantes está la edad del donante.

La técnica más empleada en la actualidad es la bicava que ofrece ciertas ventajas sobre la técnica clásica biauricular, aunque técnicamente sea un poco más compleja.

Desde el año 2013 donde se relanzó el programa de trasplante cardíaco en la región de Murcia, se han realizado 19 trasplantes en 21 meses, lo que corresponde a una tasa de trasplantes de 10,8 trasplantes/año con una tasa de mortalidad a los 30 días de 15% (3/19). Todos los pacientes que fallecieron se trasplantaron de urgencia en código 0 con asistencia ventricular tipo ECMO. Con estos excelentes resultados, equiparables a la media nacional se considera que el programa de trasplante cardíaco en la región de Murcia se encuentra en plena forma para seguir ofreciendo a aquellos murcianos que lo necesiten un órgano con plenas garantías.

Los pacientes trasplantados gozan de una excelente calidad de vida en la mayoría de las ocasiones, llegando incluso hasta en un 75% a la reincorporación laboral. Por tanto proporciona a la mayoría de pacientes la posibi-

lidad de llevar vida normal durante al menos 5 años, cuando antes tenían una esperanza de vida menor a 1 año con incapacidad física completa.

En cuanto a la visión de futuro, debido a la escasez de donantes posiblemente haya que seguir limitando la edad de los posibles receptores a 65 años, incrementando la edad de los donantes de más de 45 años hasta los 65. Y para aquellos pacientes con más de 65 años con insuficiencia cardiaca terminal y que tengan más de 65 años habrá que emplear asistencias ventriculares como “terapia de destino” como ocurre en el resto de países de nuestro entorno.

Sesiones conmemorativas: Mesa Redonda
'Estado actual de los problemas de la voz'

Día Muncial de la Voz

16 de abril de 2015

PONENTES

Dra. Araceli González Delgado

Especialista en ORL del Hospital General Universitario "Reina Sofía" de Murcia

Dr. Mariano Rosique Arias

Especialista en ORL del Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca"

Dr. Diego Hellín Meseguer

Especialista en ORL del Hospital General Universitario "Reina Sofía" de Murcia

Dr. José A. Gil Melgarejo

Especialista en ORL del Hospital General Universitario
"J.M. Morales Meseguer" de Murcia

MODERA

Dr. Carlos Sprekelsen Gassó

Catedrático de ORL y Académico de Número de la Real Academia
de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Estado actual de los problemas de la voz

Resumen

La Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, se suma a las actividades de divulgación que se celebran en todo el mundo, para conmemorar el Día Mundial de la Voz.

La VOZ cumple un rol fundamental en nuestra vida de relación. Es nuestra principal forma de comunicación y, por eso, también es necesario prestarle cuidados especiales, sobre todo, cuando se usa como una herramienta labo-

ral, durante muchas horas al día o esforzándose para lograr un timbre de voz alto.

Por ser el instrumento más natural para la comunicación humana, el que llevamos puesto a todas partes, es difícil tomar conciencia sobre su funcionamiento, sobre las prestaciones que nos brinda y sobre los cuidados que precisa.

El Día Mundial de la Voz se conmemora el día 16 de abril y, por ello, grupos de pacientes, asociaciones profesionales y medios de comunicación de todo el mundo lo celebran con el objetivo de crear conciencia sobre la importancia del cuidado de la voz y la detección adecuada de las enfermedades que afectan a las cuerdas vocales.



De izq. a dcha: D. Mariano Rosique Arias, D^a. Araceli González Delgado, D. Ginés Madrid García, D. Carlos Sprekelsen Gassó, D. Diego Hellín Meseguer y D. José A. Gil Melgarejo.

Programa

- *Exploración especializada de la voz.*
Dra. Araceli González Delgado.
- *Disfonías funcionales; causas, tratamiento y rehabilitación.*
Dr. Mariano Rosique Arias.
- *Técnicas quirúrgicas en la feminización de la voz.*
Dr. Diego Hellín Meseguer.
- *Situación actual de las Unidades de Voz.*
Dr. José A. Gil Melgarejo.

Introducción

✿ Carlos Sprekelsen Gassó ✿

Catedrático de ORL y Académico de Número de la Real Academia
de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Johann Sebastian Bach: “en la voz humana tenemos el más perfecto, y de hecho, el más maravilloso de todos los instrumentos musicales..., los demás instrumentos son imitaciones de la voz humana y por lo tanto inferiores a ella, meros productos de la ingenuidad humana, mientras que la voz es un regalo divino...”

Alexander von Humboldt: “la unidad de la raza humana se manifiesta, entre otras cosas, en que el examen laringoscópico de la las cuerdas vocales en hindúes, chinos, y negros muestra los mismos hallazgos que en los europeos.”

El Día Mundial de la Voz, promovido por la IFOS (Federación Internacional de Sociedades de Otorrinolaringología) y en España por la Sociedad Española de Otorrinolaringología, se conmemora el día 16 de abril. Las Asociaciones de pacientes, las sociedades profesionales y los medios de comunicación de todo el mundo lo celebran con el objetivo de crear conciencia sobre la importancia del cuidado de la voz y de la detección adecuada de las enfermedades le afectan.

Como todos sabemos, la voz es el instrumento básico que el ser humano emplea para educar, entretener, informar, expresarse y comunicar sus sentimientos y emociones. Es necesaria en casi todas las profesiones y por eso sus alteraciones son frecuentes, alrededor del 5% de la población de todas las edades. La edad de mayor prevalencia es entre 25 y 45

años. En la mayoría de los casos, la causa de la voz ronca o disfonía es un mal uso o abuso vocal (esfuerzo vocal).

El grupo profesional con más problemas de voz son los profesores de colegios, entre un 20 y un 25% presentan lesiones y es la segunda causa más frecuente de baja laboral en este colectivo.

Los que tienen menos capacidad para tolerar problemas en la voz son los cantantes y especialmente los líricos ya que mínimas alteraciones vocales tienen un impacto en su voz que percibe el cantante inmediatamente.

La patología benigna más frecuente de las cuerdas vocales son los nódulos, representando entre el 17 y el 24% de los casos. Predominan en mujeres, entre la segunda y quinta década de la vida y en la infancia son más frecuentes en los niños. Se trata de disfonías que pueden generar patologías mayores, y a las que con muchísima frecuencia se busca solución únicamente cuando el problema está consolidado.

La población, en general, no solo desconoce cómo se produce la voz sino también:

- las normas de higiene de la voz
- que la voz es también un reflejo del estado de salud
- que los que la usan para sus actividades profesionales necesitan asesoramiento específico sobre salud e higiene vocal
- que los trastornos de la voz asociados con ronquera, dolor o dificultad para deglutir

necesitan un examen médico especializado

- que cualquier ronquera que persista durante más de dos semanas debe examinarse
- que existen métodos de reeducación de la voz a cargo de Logopedas, y métodos farmacológicos y/o quirúrgicos a cargo de otorrinolaringólogos.

En los últimos años ha habido un progreso muy llamativo de los recursos diagnósticos y terapéuticos para la atención de la patología de la voz. Eso ha hecho, a su vez, que aumente el interés en los problemas de la voz y que se traduzca en una mayor demanda por parte de los pacientes.

Estos recursos permiten mejorar por una parte mejorar las pruebas diagnósticas mediante la obtención de excelentes imágenes de las cuerdas vocales en posición fonatoria (vibrando o en adducción) o en posición respiratoria (separadas o en abducción); y por otra parte la mejora de las técnicas quirúrgicas de fonocirugía para actuar sobre las cuerdas vocales con el fin de mejorar o modificar la emisión de la voz.

Parte de lo mencionado lo van a tratar hoy los ponentes de la mesa, los Dres. Juan Antonio Gil Melgarejo, Mariano Rosique Arias, Diego Hellín Meseguer y Araceli González Delgado, otorrinolaringólogos expertos en patología de la voz.

Exploración especializada de la voz

❁ Araceli González Delgado ❁

Especialista en ORL del Hospital General Universitario “Reina Sofía” de Murcia

1. Antecedentes históricos:

Galeno en el siglo II, hizo importantes referencias en su obra a los órganos vocales. Leonardo da Vinci (1452-1519), demostró en sus dibujos un amplio conocimiento de la laringe humana.

Para intentar comprender el funcionamiento y la fisiología de la voz humana se han realizado, a lo largo de los siglos, numerosos estudios y experimentos, tanto con animales como con cadáveres. Johannes Müller, entre otros, destacó por sus estudios con cabeza y laringes humanas.

El español Manuel García (Madrid 1805-Londres 1906) fue el primero que consiguió explorar las cuerdas vocales durante la fonación. Inventor del “espejito laríngeo”, gracias a él comenzó una nueva era en la exploración de la laringe, y apareció la **laringología** como especialidad.

2. Exploración de la voz. Unidades de voz.

Para realizar un buen abordaje de la patología vocal en las unidades de voz se debe realizar:

- Historia clínica dirigida.
- Valoración subjetiva de la emisión vocal.
- Estudio de la acústica vocal.
- Diagnóstico por imagen.
- Orientación para el foniatra.

2.1 Historia clínica dirigida.

En ella deben reflejarse las características de la patología vocal (inicio súbito o progresivo,

si es intermitente, si sólo ocurre tras el abuso vocal).

Por otra parte debe constar la edad y el sexo del paciente.

Tienen gran importancia los antecedentes personales del paciente:

- Consumo de tabaco o alcohol
- Ingesta frecuente de café, chocolate, picantes y en general de alimentos que dilatan el esfínter esofágico superior.
- Profesión. Suele ser la principal causa de afectación vocal: profesores, telefonistas, cantantes, exposición a productos químicos...
- Fármacos que toma el paciente: influyen directamente sobre correcta hidratación de las cuerdas vocales y por tanto en la calidad de la emisión vocal: antihistamínicos, anticonceptivos, diuréticos, vitamina C, uso crónico de inhaladores para patologías respiratorias...
- Enfermedades que padece y que pueden repercutir directamente sobre las cuerdas vocales:

Infecciones recientes de la vía aérea superior, alergia...

Reflujo gastroesofágico, que a pesar de ser asintomático en la mayoría de los casos, es responsable de gran cantidad de lesiones laríngeas.

Algunas enfermedades neurológicas tienen como primer síntoma alteraciones en las características de la voz.

Hipotiroidismo.

Artritis Reumatoide y enfermedades autoinmunes.

Patología tumoral (tiroides, pulmón) que pueden comprimir o lesionar el nervio recurrente, produciendo parálisis de la cuerda vocal.

Patología psicológica: vivencias traumáticas pueden desencadenar una disfonía.

Antecedentes quirúrgicos: IOT, Cirugía laríngea, cervical, tiroidea, torácica.

2.2 Exploración subjetiva de la voz.

Una VOZ NORMAL debería tener: Calidad agradable; frecuencia fundamental acorde a la edad y el sexo; intensidad adecuada a cada situación (Dodero, 2005).

Los métodos utilizados por el otorrinolaringólogo para “medir” la calidad de la voz percibida más empleados, y que presentan un protocolo estándar son el GRABS y el CAPE-V. Se indica al paciente que lea un pasaje y se evalúan parámetros como el escape de aire, la tensión, el grado general de disfonía, la debilidad o astenia durante la fonación y la ronquera o aspereza de la voz.

Por otra parte la valoración de la calidad de vida que el paciente percibe o siente, en relación a su problema de voz, se evalúa con un cuestionario conocido como “*Voice Handicap Index*”.

2.3 Acústica vocal.

La emisión vocal está formada por ondas sonoras, periódicas y complejas, que tiene una serie de propiedades. Estas son:

- Amplitud: determina la intensidad (volumen) y se mide en dB.
- Timbre: calidad del sonido, por tanto más referido a la percepción que a la física del sonido. Es lo que nos permite distinguir sonidos de igual intensidad y frecuencia pero emitidos por dos fuentes diferentes.
- Tono o frecuencia: número de ciclos por segundo, y se mide en Hz.

El análisis de Fourier nos permite des-

componer una onda compleja en sus componentes sinusoidales. El Tono viene determinado por la frecuencia fundamental o primer armónico. Las frecuencias secundarias, que acompañan a la fundamental, se denominan armónicos. En el tracto vocal se refuerzan determinadas frecuencias que se llaman formantes. La principal herramienta para visualizar los formantes es el espectrograma.

En cuanto al análisis acústico de la voz decir que, a partir de la señal acústica podemos obtener parámetros objetivos que nos informan sobre el tono, las perturbaciones involuntarias en la frecuencia (*Jitter*) y la intensidad (*Shimmer*), así como la presencia de “ruido” en la voz (HNR, NHR) por defectos en el cierre glótico. Esto no sólo nos permite comparar al paciente con los valores de la población normal, sino también ver cómo evolucionan con el tratamiento indicado, ya sea logopédico o quirúrgico.

2.4 Estudio por imagen:

Como hemos indicado, la primera herramienta que permitió visualizar las cuerdas vocales y la laringe, fue el espejillo laríngeo. Actualmente se sigue utilizando en la consulta del otorrinolaringólogo y nos aporta gran información. Poco a poco, han ido surgiendo nuevos instrumentos para evaluar la anatomía y el movimiento de apertura y cierre de la laringe como el nasofibrolaringoscopia o el telarinoscopio. Por otra parte podemos visualizar la laringe en quirófano, mediante laringoscopia directa. Esta técnica nos permite no sólo ver las lesiones, sino también palparlas y realizar intervenciones de microcirugía laríngea o fonocirugía.

Sin embargo, estas técnicas no nos permiten observar el movimiento vibratorio conocido como “onda mucosa” de la cuerda vocal. Este movimiento se produce gracias al desplazamiento de la capa superficial de la cuerda vocal (cubierta) sobre el músculo vocal (cuerpo), y da lugar al “ciclo vocal”. La evaluación de la onda mucosa y de las características del ciclo vocal es de gran importancia a la hora

de diferenciar lesiones benignas de neoplasias o lesiones infiltrativas. Para ello se utiliza la estroboosopia. Esta técnica se considera a día de hoy como el gold standard en el diagnóstico de la patología vocal. Fue utilizado por primera vez para evaluar el comportamiento dinámico de las cuerdas vocales en 1978 por Oertel. Consiste en la iluminación laríngea con flashes de luz, utilizando una frecuencia ligeramente desfasada respecto a la frecuencia fundamental del paciente. Nos ofrece por tanto una imagen a cámara lenta del ciclo vocal. Es una imagen irreal e ilusoria, que utiliza información de múltiples ciclos vocales.

Recientemente se han desarrollado las grabaciones de alta velocidad laríngeas. Presentan ventajas respecto a la estroboscopia:

- Ofrecen una imagen real del ciclo vocal (captan de 2000-4000 im/seg)
- No dependen de la estabilidad vocal ni de la periodicidad, por lo que permite evaluar voces caóticas.

Gall & Hansson en la década de los 70 describen la **laringofotoquimografía**, precursor de la videoquimografía actual. Farnsworth (Laboratorios Bell Telephone, USA) en 1937 realiza la primera **grabación laríngea** con una cámara de **alta velocidad**. Posteriormente Svec y Schutte en 1994 (Universidad de Groningen, Holanda) desarrollan lo que actualmente se conoce como **videoquimografía**, que utiliza grabaciones de alta velocidad realizadas con videoendoscopia (High Speed Videoendoscopy o HSV) para el estudio de la vibración vocal. Posteriormente realiza un corte transversal en la región glótica deseada y traslada la información completa del ciclo vocal a un eje de coordenadas XY. Las aplicaciones prácticas en el laboratorio de voz son múltiples como el impacto visual, como complemento de la estroboscopia, aportando información sobre el ciclo vocal así como uso en la investigación.

Manejo de la voz en la disforia de género

✿ **Diego Hellín Meseguer** ✿

Especialista en ORL del Hospital General Universitario “Reina Sofía” de Murcia

La voz es una cualidad del género humano y constituye una “huella” que define la personalidad de cada individuo, con un gran impacto a nivel social, profesional y personal.

En el recorrido de la transformación de género, el cambio de la voz suele ser la última actuación médica para adecuar el aspecto de una persona que no se identifica con el género biológico, y después de los cambios físicos que se consiguen más fácilmente con la hormonoterapia y con la cirugía de los rasgos sexuales.

Iniciamos la charla con la definición del término “disforia de género”, definido por John Money en 1973, y que sustituye al término de transexualidad descrito por Harry Benjamin en 1953.

Hoy en día, el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV), incluye esta situación como trastorno de identidad sexual. El CIE-10 la define como transexualismo.

El 17 de mayo de 1990, la Organización Mundial de la Salud eliminó la homosexualidad de la lista de enfermedades mentales, pero la disforia de género aún permanece como enfermedad, y esta reivindicación se mantiene en la actualidad, impulsada a nivel mundial por la Asociación Mundial de Profesionales de la Salud Transgénero (WPATH).

En España, la Comisión de Justicia del Congreso de los Diputados aprobó en 2006 la Ley de Identidad de Género.

Los pacientes con disforia de género, dada

la falta de correspondencia entre el aspecto físico de su género biológico con el del género con el que se identifican, padecen de una permanente labilidad emocional que se soluciona parcialmente con los buenos resultados obtenidos hoy con la cirugía y hormonoterapia, pero la voz suele persistir como su problema principal, especialmente cuando hablamos de hombre a mujer, porque esta voz que se identifica con el sexo genético les delata, y esto contribuye a aumentar aún más su aislamiento social.

Las hormonas ayudan a masculinizar la voz y por esto el cambio de mujer a hombre no lo consideramos en esta charla. Nos centramos en el cambio de hombre a mujer, porque las hormonas feminizan los rasgos secundarios sexuales pero no modifican la voz después de la adolescencia. De otro lado, éste es el tipo de disforia más frecuente y el que nos ocupa.

Es aquí donde nosotros entramos en materia, para explicar las diferentes opciones quirúrgicas para feminizar una voz, entendiendo que este tratamiento siempre debe ir acompañado de una adecuada rehabilitación de la voz, porque nosotros, con la cirugía, solo podemos aumentar el tono o la frecuencia fonatoria. La voz femenina contiene una cantidad de rasgos añadidos que no se modifican sólo con la cirugía, esto es: mayor musicalidad, forma de expresarse, mayor número de giros en las expresiones, mayor sonoridad, lenguaje gestual asociado, etc.

– Se analizan las diferencias anatómicas en-

tre los órganos fonatorios del hombre y la mujer, que son las estructuras que nosotros podemos modificar con la cirugía, y otras diferencias emocionales en las que solo una larga y continuada rehabilitación logopédica específica puede modularlas.

- La voz de la mujer, además de tener una frecuencia o tono más agudo, en torno a unos 220 Hzs de media, frente a los 120 Hzs de media en el hombre, tiene otras características de entonación como son un rango de frecuencias más amplio que el hombre, mayor número de inflexiones tonales que el hombre y una prolongación en la fonación de algunas vocales.

Partimos de unas bases fisiológicas definidas por las leyes de la física, considerando las cuerdas vocales como fuente emisora y son:

- A menor masa muscular, tendremos mayor frecuencia fundamental
- A mayor tensión de las cuerdas, mayor frecuencia fundamental
- A mayor longitud, mayor frecuencia fundamental.

Con estos principios comentados, el otorrinolaringólogo puede influir en la modificación de la voz con la cirugía (fonocirugía). Esta puede realizarse por vía endoscópica u oral, mediante la fonocirugía microquirúrgica, o mediante fonocirugía externa, lo que llamamos tioplastias, que ya fueron definidas por el japonés Isshiki en 4 tipos (I-IV) en el año 1974.

Con lo dicho, nosotros ya conocemos cómo podemos aumentar la frecuencia, agudizar la voz, aumentando la masa de la cuerda vocal, aumentando la tensión y acortando su longitud.

Antes de la realización de cualquier técnica de fonocirugía, como en otras cirugías, el paciente requiere un estudio preoperatorio completo, una valoración completa por el otorrinolaringólogo y el logopeda, en la que se incluyen test específicos de valoración vocal y estudios específicos de la voz median-

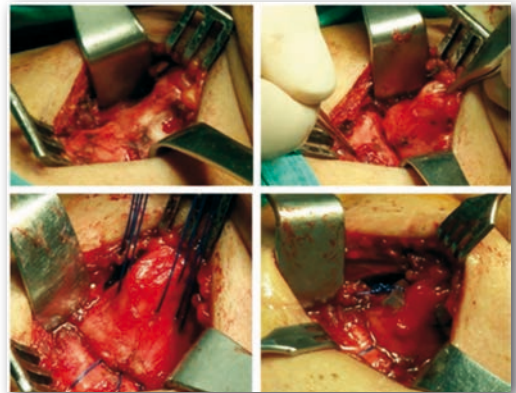
te análisis acústico y almacenaje de registros mediante videograbación.

Las técnicas quirúrgicas disponibles en la actualidad son 7. Analizamos cada una de ellas, con sus ventajas e inconvenientes, entendiendo que aún no hay una técnica ideal y que siempre hay una mejor opción para un paciente determinado, es decir, las recomendaciones siempre han de ser individualizadas.

Describimos a continuación cada una de las técnicas. Analizamos los resultados obtenidos, sus ventajas e inconvenientes, y exponemos fragmentos en vídeo las técnicas realizadas con más frecuencia.

Las técnicas quirúrgicas son:

- Aproximación cricotiroidea. Es la más utilizada. Se realiza por vía externa. Esta técnica se realiza con frecuencia asociada a una condroplastia tiroidea en todos aquellos casos que exista un cartílago tiroides (nuez de Adán) muy pronunciada. Se describe la técnica de la condroplastia.



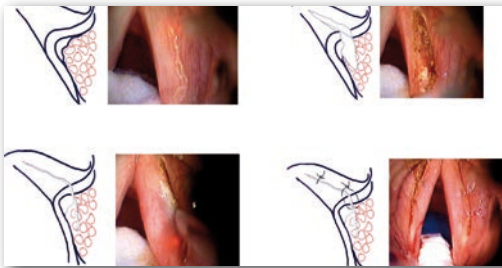
- Avance de comisura anterior. Técnica más antigua. Hoy prácticamente no se usa.
- Laringoplastia. Consiste en una resección de la quilla tiroidea y comisura anterior, acortando las cuerdas vocales. Descrita por James P. Thomas en 2002.



- Glotoplastia de Wendler. Descrita en 1984 y reintroducida por Remacle en 2011. Consiste en la reducción de la masa vibrátil de ambas cuerdas vocales, provocando una sinequia anterior de las mismas, es decir, acortando ambas cuerdas. Su mayor ventaja es que evita la cicatriz cervical, aunque los resultados son más variables.



- LAVA: Laser Assisted Voice Adjustment. Descrita por Orloff en 2006. Consiste en una vaporización con láser de ambas cuerdas vocales. Técnicamente más fácil, con menores riesgos, pero teóricamente también con menor ganancia en agudos.
- LRG: Laser Reduction Glottoplasty. Es probablemente la futura técnica de feminización. Es parecida al LAVA pero con mayor grado de profundización del corte en la masa muscular.



A modo de resumen podemos decir:

La voz genética supone un gran drama personal en las personas con disforia de género

El tratamiento siempre debe ser asociado a ejercicios de rehabilitación con logopedia.

No hay un tratamiento quirúrgico ideal en la actualidad.

La técnica más utilizada es la aproximación

cricotiroidea, pero no está exenta de complicaciones y en ocasiones la duración del efecto puede ser limitada en el tiempo. Esta técnica es reversible.

Parece ser que los mejores resultados se obtienen con la Glotoplastia y la LRG

El otorrinolaringólogo debe conocer todos los métodos existentes para poder ofrecer siempre el mejor consejo a cada sujeto, de forma individualizada.

El Día Mundial de la Voz se celebrará en toda España

✿ **Juan Antonio Gil Melgarejo** ✿

Especialista en ORL del Hospital General Universitario

“J.M. Morales Mesguer” de Murcia

Como cada año desde 1999, por iniciativa de la Federación Internacional de Sociedades de Otorrinolaringología (IFOS) el próximo 16 de abril se celebra el Día Mundial de la Voz, que en España organiza la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL). El objetivo de esta campaña de educación sanitaria dirigida a la población general es sensibilizarla acerca de las patologías relacionadas con ese inapreciable medio de comunicación que es la voz, su prevención, su diagnóstico y su tratamiento al albor de los importantes avances que en los últimos años se han producido en este campo.

La Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL), con motivo del Día Mundial de la Voz que se celebra el próximo día 16 de abril, tiene previsto realizar actividades dirigidas a la población general en 13 ciudades españolas, entre las que se encuentra la Región de Murcia: recitales de canto, realización de estudios de voz gratuitos, difusión de recomendaciones para el cuidado de la voz, etc.

En la Región de Murcia, y desde el día 9 de Abril, la Sociedad Murciana de Otorrinolaringología (SORLMU), conjuntamente con la UCAM y con la SEORL, viene realizando varios actos, tales como conferencias divulgativas, mesas redondas, en relación con la voz y sus cuidados, exposición de póster y proyección de vídeos, reconocimientos gratuitos de la voz y de la audición, aparición en medios de comunicación, todo ello con la pretensión de divulgar al máximo la celebración de este día,

pues como sabemos, la voz es la base fundamental de la comunicación humana y va más allá de la expresión verbal, y la voz también transmite emociones, arte y belleza, y, además es una herramienta de trabajo esencial para muchos. Actores, cantantes, locutores de radio, presentadores de televisión, profesores, educadores, teleoperadores y muchos otros profesionales tienen en la voz su principal instrumento de trabajo.

Pero la voz tiene una capacidad limitada de uso que depende de cómo se sepa utilizarla y de la capacidad de cada persona para ello, aunque ésta última se puede mejorar con el entrenamiento vocal y la rehabilitación. Es difícil saber cuál es la capacidad fonatoria normal de una persona, pero por término medio está en dos horas diarias para la voz cantada y cuatro horas para la voz hablada (profesores, profesionales de la radio, etc.). Por encima de ese tiempo hace falta tener una técnica depurada para no lesionarse la voz.

En algunos hospitales de nuestra región, vienen funcionando de manera descentralizada, las llamadas “Unidades de la Voz”, unas con años de experiencia y otras creadas recientemente, y todas buscando la excelencia en la patología de la voz. Para conseguir ese objetivo es necesario que la administración regional entienda las enormes ventajas que supondría la creación de una Unidad Regional de la Voz vinculada a las Unidades de la Voz comarcales o de área, con una estructura similar a la modelica Unidad Regional de Detección Precoz

de la Hipoacusia del Recién Nacido , (Unidad de referencia ubicada en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca), y a las de las Unidades comarcales. El beneficio para el paciente, que es el primer y gran objetivo que nos mueve a los profesionales, está más que demostrado, así como la eficiencia y calidad en la prestación de los servicios que presta una Unidad de Voz. Además, nuestra región precisa implantar y desarrollar las tan reiteradas y nunca conocidas “Unidades de Gestión Clínica”. Que, no lo dudamos, aportarían la excelencia necesaria y demandada por la ciudadanía en este área concreta de la otorrinolaringología.

Hoy, día mundial de la voz, buscando la excelencia en nuestro quehacer diario, llamamos a la puerta de las nuevas autoridades regionales, solicitándoles la creación de esta red de Unidades de la Voz comarcales, en coordinación con la creación de la Unidad Regional de la Voz

Sesiones conmemorativas: Mesa Redonda
'La atención primaria, visión desde el hospital'

Semana de la Atención Primaria

26 de mayo de 2015

PONENTES

Dr. Carlos Pérez-Crespo Gómez

**Médico Adjunto del Servicio de Urgencias del Hospital
Universitario "Virgen de la Arrixaca"**

Dr. Juan Carlos Miralles López

**Jefe de Sección de Alergología del Hospital General
Universitario "Reina Sofía" de Murcia**

Dr. José Luis Aguayo Albasini

**Jefe de Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario
"J.M. Morales Meseguer" de Murcia**

MODERA

Dra. Bernardina Tudela de Gea

**Médico de Familia y Comunitaria. Presidenta de la Sociedad Murciana
de Medicina de Familia y Comunitaria (SMUMFYC)**

La atención primaria, visión desde el hospital

Resumen

Presentación:

El objetivo de esta mesa, es hacer una aproximación a los puntos débiles que no han permitido, al menos hasta este momento y desde la perspectiva hospitalaria, la deseada y necesaria continuidad asistencial entre Atención Primaria y Hospitalaria.

Las conclusiones de la mesa fueron las siguientes:

Los médicos de Atención Hospitalaria objetivan unas claras virtudes de la Atención Primaria:

- Gran calidad de formación MIR de los Médicos de Familia.
- Puerta de entrada del Sistema Sanitario. Tras la Conferencia de Alma-Ata (1978), la Atención Primaria se consolida como el sistema más accesible, con función de filtro, de atención longitudinal y cuna de la prevención y promoción de salud.
- Especialidad más numerosa.

Así mismo, en su relación con la Atención Primaria, los médicos de Atención Hospitalaria detectan las siguientes carencias o deficiencias:

- Especialidad poco conocida durante la carrera universitaria, lo que provoca escaso interés.
- Impresión de descoordinada.
- Médicos de Familia pesimistas/victimistas y con sensación de fracaso.
- Poco representada en las Gerencias Únicas a pesar de que muchos de los cargos directivos (Gerencia SMS, Consejería, Gerencias de Área) han sido ocupados por Médicos de Familia.
- Falta de unión entre las distintas Sociedades Científicas: SEMFYC, SEMERGEN, SEMG, APERMAP...



D^a. Bernardina Tudela, D. Carlos Pérez-Crespo, D. Juan Carlos Miralles y D. José Luis Aguallo.

- Escaso impacto de la Investigación realizada en Atención Primaria.
- No comunicación directa entre niveles asistenciales.
- Derivaciones inadecuadas o con falta de información, en gran parte, debido a la falta de tiempo que en los últimos tiempos ha sufrido la Atención Primaria.

Se propusieron las siguientes líneas de mejora:

- Unificación de los sistemas de registro.
- Dedicación especial a las derivaciones con información más detallada, de forma recíproca.
- Desarrollo de las Estrategias ya vigentes en 2006 para la coordinación entre AP y AH (AP21).
- Conseguir la adecuación de los presupuestos necesarios para la Atención Primaria dentro del presupuesto general de las Gerencias de Área.
- No olvidar el compromiso Personal, humano y científico, con el paciente, su comunidad y la sociedad en general.

Sesiones conmemorativas: Mesa Redonda

**'La atención primaria
y los medios de comunicación'**

Semana de la Atención Primaria

27 de mayo de 2015

PONENTES

D. Víctor Rodríguez Ríos
Editor Jefe del Diario "La Verdad"

D. Juan Alfonso Celestino Samper
Director del Periódico "Salud 21"

D. José Pérez Sánchez
Director de programación de Televisión Murciana

MODERA

Dr. Juan Enrique Pereñíguez Barranco
Médico de Familia del Centro de Salud de Espinardo
y Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Intervención en la mesa redonda

de José Pérez Sánchez. Director de programación de Televisión Murciana



Ponentes mesa redonda: D. José Pérez, D. Víctor Rodríguez, D. Juan Enrique Pereñíguez y D. Alfonso Celestino.

Los medios de comunicación pueden y deben ser mediadores de salud. Si consideramos que la función primordial de la Atención Primaria es la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades, es razonable pensar que la presencia de este tipo de información en los medios de comunicación debería estar “reglada de alguna manera”. Del mismo modo que los medios de comunicación social, dado el carácter de servicio público que deben tener, con independencia de que sean de titularidad pública o privada, también deberían habilitar espacios en sus parrillas para

este tipo de contenidos. Dos razones fundamentales avalan este pensamiento:

- a) Tanto el derecho a la información, como el derecho a la protección de la Salud están recogidos en la Constitución Española. Y por tanto son de obligado cumplimiento.
- b) El público demanda estos contenidos. Al menos así lo reflejan las estadísticas que indican que ha aumentado exponencialmente el consumo de este tipo de informaciones.

Para reforzar aún más esta idea, tenemos

que pensar que en la Región de Murcia, la televisión tiene un índice de penetración en la población del 91 %, la radio un 60 por ciento, Internet un 55 y los diarios escritos un 24 %. Con estos datos en la mano se puede concluir que los medios de comunicación son una herramienta fundamental y necesaria para influir de manera positiva en la población, fomentando la adquisición de hábitos y conductas saludables.

¿Qué tipo de información es la más adecuada para difundir en los medios de comunicación?

Información de carácter generalista, tendente a aconsejar, a fomentar los hábitos de vida saludables. No ha de ser nunca información alarmista o sensacionalista. Hay que tener especial precaución a la hora de comentar novedades farmacológicas, nuevos tratamientos o resultados de investigaciones experimentales, porque suelen conducir a la generación de expectativas que no siempre son certeras.

También hay que ser cuidadoso a la hora de abordar cuestiones médicas muy concretas, a menudo de cirugía, o de especialidades de atención hospitalaria, porque se maneja información densa, compleja, difícil de entender para el común de la población y, debido a la celeridad y a la premura de tiempo con que trabajamos siempre en los medios, corremos el riesgo de ofrecer explicaciones muy simplistas sobre algo que es muy serio. Esta circunstancia puede ser uno de los desencadenantes de múltiples alarmas que se han generado en los últimos tiempos, como el caso de las vacas locas, el Ébola, o la gripe A, por ejemplo.

La Atención Primaria debe ser siempre noticia

En resumen, es necesario buscar fuentes de colaboración entre los profesionales sanitarios, las organizaciones sanitarias y los medios de comunicación para hacer llegar de forma veraz y comprensible nuestros mensajes a la población.

El reto pasa lógicamente por establecer

puentes y vías de comunicación entre los profesionales de la información y los de la salud que favorezcan el intercambio de información, para que influya de manera positiva en la salud de nuestros ciudadanos.

Sesiones conmemorativas: Mesa Redonda

'Asignaturas pendientes de la Atención Primaria'

Semana de la Atención Primaria

28 de mayo de 2015

PONENTES

Dr. Pedro Pérez López

Médico de Familia del Centro de Salud de la Flota

Dr. José Martínez López

Médico de Familia del Centro de Salud "Jesús Marín" de Molina de Segura

Dr. Juan Antonio Sánchez Sánchez

Médico de Familia del Centro Tecnológico de Información y Documentación
Sanitaria de la Consejería de Sanidad y Política Social

MODERA

Dr. Juan de Dios González Caballero

Médico de Familia del Consultorio de Librilla

Investigación en Atención Primaria

Resumen

✿ **Juan Antonio Sánchez Sánchez** ✿

Médico de Familia del Centro Tecnológico de Información y Documentación Sanitaria de la Consejería de Sanidad y Política Social

Antes de comenzar mi exposición quisiera agradecer especialmente la importante labor que la Real Academia de Medicina de la Región de Murcia, está ofreciendo por prestigiar y difundir el papel del Médico de Familia en nuestra comunidad.



De izq. a dcha: D. Pedro Pérez López, D. Juan de Dios González Caballero, D. José Martínez López y D. Juan Antonio Sánchez Sánchez

Hace 25 años, en un libro editado por el Instituto Nacional de la Salud (INSALUD)¹ sobre organización del equipo de Atención Primaria (AP) se nos encargó a un grupo de Médicos de Familia de Murcia la elaboración del capítulo de Investigación. El diagnóstico de la situación de la investigación en la AP, en ese momento, claramente no superaba el aprobado. Aunque se detectaba un cambio de tendencia que permitía visualizar por primera vez presencia de “vida inteligente” fuera de la medicina hospitalaria en España, eran evidentes la existencia de muchas dificultades y carencias en la investigación que realizaban los médicos de familia.

En la descripción de la situación destacábamos, en 1990, que la mayoría de los estudios eran descriptivos, aislados, con escasa perti-

nencia con el cuerpo de conocimientos de la Medicina de Familia; y que habían muchas dificultades en el desarrollo de la investigación, como la falta de tiempo de los profesionales, carencia de infraestructuras de apoyo y ausencia de incentivos desde la administración sanitaria. A pesar de ello, en torno a las Unidades Docentes de Medicina de Familia y a la revista “Atención Primaria” se iba configurando un núcleo muy activo que mostraba una apuesta clara por desarrollar un cuerpo de conocimientos propios de los Médicos de Familia en nuestro país y en la Región de Murcia.

De los años 90 a la actualidad, si medimos el desarrollo de la investigación en AP en España a través de sus publicaciones, éstas han crecido de forma exponencial, siendo la Región de Murcia una de las que cuenta en este período, ajustando al número de médicos de familia, con mayor número de publicaciones y de comunicaciones en Congresos de la especialidad.

1. Sánchez, J.A.; Calderón, M.D.; Molina, F.; Cano, J. Investigación en Atención Primaria. En Manual de Organización del Equipo de Atención Primaria. Subdirección General de Atención Primaria. Instituto Nacional de la Salud. Ministerios de Sanidad y Consumo. Madrid. 1990.

Sin embargo, aunque se han aumentado mucho el número de artículos publicados, son investigaciones con escasa repercusión, con muy pocos estudios publicados en revista con factor de impacto elevado; hay falta de continuidad de las líneas de investigación, sin que estén insertados en proyectos de investigación consolidados.

No hay grupos de investigación de Murcia que se hayan incluido en las redes de investigación de AP existentes en nuestro país [Red Investigación de Actividades Preventivas y de Promoción de Salud (RIAPPS) o la Red de Investigación en Atención Primaria (REAP)], ni contamos con instituciones que desarrollen y promocionen la investigación en el ámbito de la AP como sería el Instituto de Investigación en AP Jordi Gol en Cataluña, que han conseguido consolidar proyectos de calidad y grupos multidisciplinarios competitivos.

De los aspectos señalados como debilidades y dificultades en la AP en 1990, siguen presentes en nuestra Región, la falta de tiempo de los profesionales, que se traduce en que no hay disponibilidad para poder dedicar el esfuerzo suficiente en momentos clave, la falta de infraestructuras específicas a la investigación en AP y la ausencia de incentivos para esta labor.

En los últimos 5 años con la creación de un grupo impulsor de la investigación en AP en torno a la Dirección General de Planificación e Investigación de la Consejería de Sanidad se avanzó notablemente en muchos aspectos y permitió contar con un análisis de situación actualizado, un plan de desarrollo, teniendo identificadas las necesidades y prioridades claves para su desarrollo en un futuro. Lamentablemente cambios en la dirección de la Consejería de Sanidad no permitieron la continuidad de la actividad de este grupo.

La Universidad de Murcia debería haber jugado un papel fundamental en estos años, facilitando el desarrollo de la investigación en la AP, con la creación de un cuerpo de conocimiento específico de Medicina de Familia, que promocionara la realización de tesis doc-

torales y líneas propias de investigación. Sin embargo, en vez de dirigir los esfuerzos a estos objetivos, fueron focalizados a la creación en 2013 de una cátedra de patrocinio, respondiendo a intereses privados y personalistas y marginando así al grupo de docentes de Médicos de Familia que durante 30 años habían colaborado y construido prácticas en atención primaria en torno al departamento de Ciencias Socio-Sanitarias.

Para que la investigación en AP salga de esa situación y obtenga una nota de "aprobado", el soporte y coordinación de la investigación deben pasar del voluntarismo a la profesionalidad, contando con una estabilidad institucional; se debe priorizar y favorecer que se publiquen los resultados de la investigación en revistas de impacto; y realizar estudios multicéntricos generando líneas de investigación definidas en temas propios pertinentes en AP, como podrían ser la atención a pacientes crónicos y la gestión en AP, los otros dos aspectos tratados en esta Mesa Redonda.

El arranque, en 2015, del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) ha de ser la oportunidad para que la investigación en nuestra Región en AP se desarrolle definitivamente, retomando los aspectos señalados como pendientes por el citado grupo impulsor de la investigación. Para ello debería configurarse en torno a este Instituto un ambiente de colaboración y de claras sinergias de la Sociedad científica de Medicina de Familia (Smumfyc), del programa docente regional de postgrado y de una reorientada Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Sin duda la Real Academia de Medicina y Cirugía, puede tener un papel determinante en esta coyuntura apoyando de manera explícita, tal como lo está realizando actualmente, el papel destacado que la Medicina de Familia debe jugar en el campo asistencial, docente e investigador.

Sesiones conmemorativas: Conferencia y Mesa Redonda
'Salud y Medio Ambiente; términos de referencia'

Día Mundial del Medio Ambiente

4 de junio de 2015

CONFERENCIA

D. Francisco Victoria Jumilla

Jefe de Servicio de Fomento del Medio Ambiente y Cambio Climático
de la Cosnejería de Agricultura y Agua

Presentado

D. Enrique Viviente López

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

PONENTES

D. Miguel Motas Guzmán

Profesor Titular de Toxicología de la Universidad de Murcia

D^a. Celia Prado Burguete

Jefa del Servicio de Higiene Industrial y Salud Laboral
del Instituto de Seguridad y Salud Laboral de la Región de Murcia

D. Juan Antonio Ortega García

Responsable de la Unidad Medioambiental Pediátrica
del Hospital "Virgen de la Arrixaca"

D^a. Blanca Soro Mateo

Profesora Titular de Derecho Administrativo de la Universidad de Murcia

MODERA

D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Discurso de presentación

de D. Francisco Victoria Jumilla

✿ Enrique Viviente López ✿

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Es Doctor en Ciencias Biológicas. Ha desarrollado una intensa actividad docente en cursos de doctorado y master. Tiene publicados 12 libros sobre Medio Ambiente y ha dirigido Tesis y participado en numerosos tribunales de Tesis Doctoral.

Es Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia desde mayo de 2001 con el Discurso de presentación: *La contaminación por ruido ambiental problemas y soluciones*.

Es Jefe del Servicio de Fomento del Medio Ambiente y Cambio Climático y Coordinador del Observatorio Regional del Cambio Climático de la Comunidad Autónoma de Murcia.

Fue galardonado con el Primer Premio de Investigación en Ciencia Regional Mariano Ruiz Funes y con la Mención Especial, como reconocimiento a toda una trayectoria, de la VII edición de los Premios de Desarrollo Sostenible.

Salud y Medio Ambiente; términos de referencia

Resumen conferencia

✿ Francisco Victoria Jumilla ✿

Jefe de Servicio de Fomento del Medio Ambiente y Cambio Climático
de la Cosnejería de Agricultura y Agua

En esta conferencia se hace un breve repaso a destacados problemas del medio ambiente en relación con la salud como son la contaminación por ruido, la contaminación atmosférica en las ciudades y el reto que supone el cambio climático. En estos tres casos se estudiaron los aciertos y fracasos que han supuesto las políticas en la materia y el acierto o el fracaso de la legislación.

La contaminación por ruido desaparece simplemente con el alejamiento. Es por esto que el planeamiento urbanístico y la correcta localización de actividades tienen un papel fundamental en su prevención.

Una de las características más importantes que ofrece la contaminación por ruido, es la de reducir su nivel simplemente con el alejamiento. Alcanzar la distancia adecuada de separación entre la fuente y el receptor es, en la mayor parte de los casos, la medida más sencilla y menos costosa.



La gráfica muestra cómo se reduce (atenúa) el nivel de ruido conforme nos alejamos del punto o zona de producción de ruido. Por ejemplo, si una carretera o una actividad industrial producen 77 dB (supongamos que estamos en el punto 0 del eje que relaciona la distancia en metros desde la fuente) y nos alejamos 100 metros conseguiríamos una atenuación de 12 dB, es decir, $77 \text{ dB} - 12 \text{ dB} = 65 \text{ dB}$. 65 decibelios tipo A es el nivel límite que la normativa establece para las zonas residenciales durante el período diurno.

La evaluación de impacto ambiental de los proyectos de infraestructuras de transporte permite predecir su impacto acústico y establecer el trazado y las mediadas correctoras adecuadas.

Además de la evaluación de impacto de los proyectos, el urbanismo es la estrategia más eficiente, porque además de reducir las necesidades de transporte, puede evitar la contaminación sonora, separando adecuadamente, a nivel de planeamiento, las grandes fuentes de ruido de los usos del suelo sensibles a la contaminación sonora, como son, por ejemplo, los centros docentes y las viviendas.

En la Comunidad Autónoma de Murcia el Decreto 48/1998 concretó unos contenidos mínimos para aquellos proyectos sometidos a evaluación de impacto ambiental susceptible de generar alteraciones del medio ambiente sonoro y, en especial, los proyectos de infraestructuras viarias.

En relación a la necesidad de utilizar el ur-

banismo para prevenir la contaminación sonora, la Ley 37/2003 recoge en sus artículos 17, 20 y en su disposición transitoria segunda el mandato de que las previsiones de la Ley y su desarrollo reglamentario sean introducidas en los procesos de planificación urbanística y edificación.

Con anterioridad a la Ley 37/2003, las comunidades autónomas apostaron por la prevención a través del urbanismo y la edificación. La primera norma de ámbito regional que se desarrolló en esta materia fue el Decreto 48/1998 de la Comunidad Autónoma de Murcia que concreta los objetivos que habrán de perseguir en cuanto a ruido la concepción del planeamiento general.

Para el planeamiento de desarrollo (planes parciales) siempre que se proyecten colindantes con autopistas y autovías, el Decreto 48/1998 obliga a que se sometan a un pronunciamiento preceptivo y vinculante de la Consejería de Medio Ambiente (artículo 13).

Por último, exige que se apliquen determinadas estrategias en la concepción de los edificios más expuestos a la contaminación, como son los que se proyectan colindantes con autopistas y autovías. En este sentido, el Decreto regional, como ya lo hace la ley 37/2003 y el Código Técnico de la Edificación, exige que la orientación del edificio y demás características constructivas deberán garantizar que en el medio ambiente interior no se superan los niveles establecidos para las zonas residenciales y, por otro lado, condiciona la concesión de la cédula de habitabilidad de primera ocupación (función delegada a la mayor parte de los municipios) en las zonas colindantes a autovías y autopistas a la certificación por entidad colaboradora en materia de calidad ambiental de que no se superan en más de 5 dB(A) los niveles establecidos para el ambiente interior.

El fracaso de las políticas de lucha contra la contaminación atmosférica en las ciudades. Las ventajas aportadas por límites de emisión más severos son rápidamente anuladas

por el crecimiento exponencial del número de vehículos que componen el tráfico en los centros urbanos.

La normativa estatal, desde la derogada ley 38/1972, de 22 de diciembre, de protección del ambiente atmosférico hasta la vigente ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera, viene utilizando como estrategia básica la obligación de obtener una autorización específica para determinadas industrias y actividades catalogadas como potencialmente contaminadoras de la atmósfera (artículo 13 de la Ley 34/2007).

A las autorizaciones y controles creados como marco general, hay que unir para determinadas actividades otros controles, entre los que el más destacado puede ser el relacionado con la emisión de compuestos orgánicos volátiles debidos al uso de disolventes (Real Decreto 117/2003).

La normativa europea ha sido muy constante en la regulación de límites de inmisión, es decir niveles de contaminación a no superar en las ciudades que se han ido actualizando periódicamente. Por esta razón, hemos dispuesto de legislación básica actualizada en esta materia.

En contraposición, la normativa europea apenas se ha ocupado de establecer límites de emisión con la excepción de los vehículos. En consecuencia, durante años ha faltado una normativa estatal más actualizada en cuanto a límites de emisión, que para la mayor parte de las actividades no se habían actualizado desde su regulación con el Decreto 833/75. La ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera no ha establecido nuevos límites de emisión.

A nivel regional, la ley 4/2009 de protección ambiental integrada, que es una norma básicamente procedimental, no actualiza estos límites ni ensaya estrategias diferentes. Se limita a reordenar internamente el trámite de autorización como actividad potencialmente contaminadora de la atmósfera, tal como lo regula la normativa estatal, integrándolo con el

resto de autorizaciones que corresponda al órgano ambiental de la Comunidad Autónoma.

Durante años la normativa europea ha ido reduciendo progresivamente los límites de emisión de contaminantes con los que se autorizaba la puesta en el mercado de vehículos nuevos. Sin embargo, la mejora aportada por estos nuevos vehículos menos contaminantes ha sido neutralizada con la presencia de muchos más vehículos en nuestras ciudades. Además, hay que tener en cuenta que el tiempo de renovación del parque automovilístico es de, al menos, 10 años.

Para la única fuente de contaminación para la que existen límites de emisión, los vehículos, ampararse en fijar estos límites no parece la mejor estrategia. Las ventajas aportadas por límites de emisión más severos son rápidamente anuladas por el crecimiento exponencial del número de vehículos que componen el tráfico en los centros urbanos.

Desde nuestro punto de vista, el responsable último de la eficiencia en la lucha contra contaminación atmosférica en las ciudades es el urbanismo. El modelo urbanístico puede conseguir minimizar la movilidad y las necesidades de transporte o, muy al contrario, incrementarla, por ejemplo desplazando potentes centros de actividad a la periferia de las ciudades. Por esta razón, como ya se hizo en materia de prevención de la contaminación sonora igualmente generada en su mayoría por el tráfico urbano, la normativa debería avanzar en la dirección de regular los criterios que se deben integrar en la concepción del urbanismo para prevenir esta contaminación. La introducción de criterios ambientales en el planeamiento urbanístico para dar lugar a una movilidad sostenible, si inicialmente no vienen recogidos en el proyecto de plan, se pueden incorporar a través del procedimiento de evaluación ambiental de planes.

Cambio climático y salud. Beneficios para la salud derivados de las políticas de reducción de emisiones

En 2008, el Día Mundial de la Salud se centró en la necesidad de proteger la salud de los efectos negativos del cambio climático. Al elegir este tema, la Organización Mundial de la Salud reconoció que el cambio climático es un importante reto para la seguridad sanitaria mundial.

En España, el Consejo de Ministros del 24 de abril de 2009 creó el Observatorio de la Salud y el Cambio Climático que realizará una labor de análisis, diagnóstico, evaluación y seguimiento de los impactos del cambio climático sobre la salud pública y el Sistema Nacional de Salud. Este Observatorio ha comenzado sus trabajos en marzo de este año.

Los riesgos que el cambio climático supone para la salud son de naturaleza diversa y van desde el aumento de fenómenos meteorológicos extremos hasta modificaciones de la dinámica de las enfermedades infecciosas. Los vectores que transmiten estas enfermedades son sensibles a las condiciones climáticas, de las que dependen su incidencia y propagación.

Por otra parte, muchas de las medidas necesarias para reducir las emisiones de gases de efecto invernadero tienen efectos positivos en la salud. Por ejemplo, en los países desarrollados, las políticas de movilidad sostenible frente a la utilización del vehículo privado, y sobre todo, la aparición del vehículo eléctrico, mejorarán la calidad del aire reduciendo el número de muertes prematuras y disminuirá el ruido urbano.



Hay que llamar la atención sobre los beneficios para la salud que cabe esperar de la implantación de una economía baja en car-

bono. Estos beneficios se visualizarán en las ciudades principalmente con la reducción del tráfico basado en los combustibles fósiles y sus perniciosos efectos para la salud. El 80% de la contaminación atmosférica de las ciudades de nuestro país, que produce al año más de 16.000 muertes prematuras, es debido al tráfico alimentado con combustibles derivados del petróleo. El tráfico en las ciudades es, igualmente, responsable de más del 90% de la contaminación sonora.

Ha pasado un siglo desde que las fuerzas del mercado decidieron que el petróleo sería la energía para el desarrollo de la automoción generando con ello un constante impacto para la salud y el medio ambiente. Los esfuerzos realizados, durante décadas, no han cambiado sustancialmente este impacto y es ahora, gracias a la presión social que supone la elevada conciencia sobre el cambio climático, cuando se dan las circunstancias para realizar transformaciones radicales. Estas transformaciones tendrán importantes beneficios para la salud.

Intervención en la mesa redonda de Miguel Mota Guzmán. Profesor Titular de Toxicología de la Universidad de Murcia



Integrantes mesa redonda: D. Miguel Mota Guzmán, D^a. Blanca Soro Mateo, D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, D^a. Celia Prado Burguete y D. Juan Antonio Ortega García.

Es necesario afrontar la problemática ambiental desde una perspectiva multidisciplinar. La contaminación ambiental y sus efectos sobre la Salud Pública, requieren de una monitorización química y biológica tan completa, que en última estancia implica a diversas ramas de la Toxicología como ciencia, dígase: Toxicología Ambiental y Ecotoxicología, Toxicología Alimentaria, Toxicología Clínica, Toxicología Laboral y Ocupacional, etc. Todo ello está impregnado por el hecho de que la Toxicología Ambiental engloba a la mayoría del resto de toxicologías, incluyendo las herramientas para la evaluación del riesgo como son la Toxicología Experimental y la Toxicología Analítica. Desde la Revolución Industrial la actividad antropogénica ha sido el principal activo que incide sobre la contaminación medio ambiental, viéndose acentuada esta influencia en los últimos años de manera exponencial. La evaluación

del riesgo se convierte así en la forma más adecuada de afrontar este nuevo escenario, pues es así como se pueden prevenir efectos indeseables sobre el ser humano. De este modo adquiere especial relevancia la exposición crónica a diversos contaminantes ambientales a lo largo de toda una vida, cada vez mayor gracias al incremento de la esperanza de la misma. De tal forma que es de especial trascendencia la monitorización y biomonitorización de nuevos contaminantes emergentes que pueden estar influyendo en patologías globales que nos afectan en el nuevo siglo: diabetes, hipertensión, infertilidad, obesidad, Alzheimer, etc. El estudio de dichos contaminantes y de su migración y persistencia por todo el planeta, deben permitir la elaboración de unos mapas de riesgo que permitan afrontar la prevención con éxito, para poder así minimizar sus efectos sobre la Salud Pública.

Los agentes químicos en el ambiente de trabajo

Resumen intervención mesa redonda

✿ **Celia Prado Burguete** ✿

**Jefa del Servicio de Higiene Industrial y Salud Laboral del Instituto
de Seguridad y Salud Laboral de la Región de Murcia**

La exposición a los contaminantes químicos presentes en el medioambiente laboral conlleva un riesgo de que se manifiesten alteraciones en la salud de los trabajadores.

Las metodologías utilizadas en Higiene Industrial para la evaluación de dicho riesgo son el control ambiental y el control biológico de la exposición a los contaminantes. En el primero de ellos se determina la concentración del tóxico en el aire, lo que junto con el tiempo durante el cual el trabajador se encuentra inhalando el mismo, permite estimar la dosis externa recibida a lo largo de la jornada laboral. En el segundo, se estima la dosis interna, es decir, la cantidad de sustancia que penetra en el organismo por todas las vías de absorción. Para ello, se realiza la cuantificación de la concentración de los compuestos químicos o de sus metabolitos, así como de cambios bioquímicos relacionados o no con la enfermedad, en fluidos biológicos tales como sangre, orina o aire exhalado.

Es necesaria la utilización de valores de referencia, ambientales en un caso y biológicos en otro, con los que comparar los resultados obtenidos. Estos valores de referencia corresponderán a dosis a las cuales se estime que no se verá afectada la salud de los trabajadores.

En función de las condiciones de trabajo y del nivel de riesgo obtenido, se aplicarán las medidas de prevención o protección necesarias, para eliminar o, al menos, tener controlado el riesgo dentro de unos márgenes acepta-

bles de forma que no se derive ningún efecto para la salud. Éste es el objetivo fundamental de la Higiene Industrial.

Binomio Salud y Medio Ambiente desde la óptica jurídica

Resumen intervención mesa redonda

✿ Blanca Soro Mateo ✿

Profesora Titular de Derecho Administrativo de la Universidad de Murcia

Antes de nada quiero agradecer y felicitar al Dr. Osuna por no dejar pasar una magnífica oportunidad de sensibilizar sobre los efectos de los contaminantes ambientales para la salud, organizando esta mesa redonda. Permítanme recordar que el próximo 26 de septiembre se celebrará el día mundial de la Salud Ambiental, motivo por el que desde el CEBES nos ponemos a disposición de la Real Academia de medicina y cirugía para conmemorar este día, organizando algún evento de similares características al de hoy en esta sede o bien en la Universidad de Murcia, en el que podríamos aprovechar para la firma institucional del convenio de colaboración entre nuestras instituciones.

Me llena de satisfacción, pues, que cada vez sean más los eventos científicos donde se convoquen simultáneamente a la salud y al medio ambiente, porque ello significa que existe una **seria toma de conciencia sobre la íntima conexión** que existe entre ambos. A día de hoy, constituyen, junto al derecho de las nuevas tecnologías el campo de investigación del Centro de Estudios en Bioderecho, ética y salud en el que me integro y en el que coordino el grupo de trabajo de derecho ambiental.

En mi condición de jurista, mi breve intervención tiene como principal objetivo contribuir a la reflexión sobre el papel del Derecho en este ámbito, como aportación al necesario debate libre y abierto.

Son muchas las perspectivas desde las cua-

les se pueden poner en conexión salud y medio ambiente, ya lo hemos visto, pero a mí me corresponde aportar la justificación de dicha imbricación desde la óptica del Derecho, como decía.

I. La estrecha relación existente entre derecho a la salud y derecho a un medio ambiente adecuado desde la cúspide de nuestro ordenamiento jurídico

Desde el momento en que el individuo se desenvuelve en el entorno, es cierto que el **bosque normativo que conforma el Derecho Ambiental** desde sus orígenes hasta ahora incide, en una gran medida, en la mejora del medio ambiente del que formamos parte los humanos. Pero es que, además, superado el **antropocentrismo** de las primeras normas ambientales, que inspiró el tan aplicado Reglamento de actividades molestas, nocivas, insalubres y peligrosas de 1961, el **ecocentrismo** que ahora se encuentra en la base del más moderno Derecho Ambiental no abandona, sino que muy al contrario, siempre incorpora como objeto de protección la salud de las personas.

El reconocimiento del derecho a un medio ambiente adecuado para el desarrollo de la persona se encuentra formulado en el art. 45 de la CE. No obstante, formalmente, el texto de nuestra carta magna contempla un tratamiento separado del derecho a la salud

y del derecho a un medio ambiente adecuado. Así, la **salud**, por su íntima conexión con la vida y la integridad es elevada a rango de derecho fundamental, y puede ser tutelada a través del recurso de amparo constitucional, mientras que el **derecho a un medio ambiente adecuado** aparece enunciado entre los principios rectores de la política social y económica, de modo que su efectivo alcance dependerá de su configuración por parte del legislador estatal y autonómico, los cuales comparten la tarea normativa en este terreno ambiental. En principio, pues, la tutela del derecho a un medio ambiente adecuado no llegaría al nivel al que llega la salud, y no tendría acceso a la tutela constitucional, afirmación que, como veremos, a día de hoy no resulta del todo acertada, en la medida en que desde ya hace más de 20 años la tutela del ambiente tuvo acceso al TEDH, y como consecuencia de la obligada observancia de la jurisprudencia de este Tribunal supranacional por parte de nuestros Tribunales internos, TC y TCA han hecho suya esta doctrina.

Es importante traer a colación, cuando se trata de demostrar la estrecha relación que existe entre la protección de la salud y la tutela del ambiente desde la óptica jurídica, la paradigmática sentencia López Ostra dictada por el Tribunal Europeo de Derechos Humanos en 1993, a partir de la cual nuestros Tribunales reconocen la importancia que, por vulneración de los derechos humanos, tienen los supuestos en los que quede demostrado un daño a la salud derivado de un daño ambiental. En concreto esta emblemática Sentencia, cuya doctrina hoy hacen suya todos nuestros Tribunales internos, pone fin a una demanda de amparo por vulneración del derecho a la salud y otros derechos derivada de un problema de contaminación atmosférica acaecida como consecuencia de las emanaciones de una EDAR en el vecino municipio de Lorca. No nos gusta hacernos famosos por estos acontecimientos, pero lo cierto es que a partir de esta Resolución europea, que encuentra algunos precedentes no desdeñables,

se da entrada al derecho a un medio ambiente adecuado como derecho tutelable desde la perspectiva de los derechos humanos.

Posteriormente, han sido interesantes los pronunciamientos del TC que, como digo, haciendo suya la doctrina López Ostra, reconocen la susceptibilidad de amparo constitucional frente agresiones al medio ambiente, en el entendimiento de que toda contaminación va a ocasionar irremediablemente un daño a la salud, que, eso sí, lamentablemente a veces el Tribunal en cuestión nos exige demostrar. Como veremos a continuación, el desarrollo del Derecho de los riesgos está adelantando las respuestas del derecho en estos casos y cada vez menos se exige demostrar un daño efectivo a la salud para estimar la responsabilidad y el derecho a indemnización, erigiéndose así el derecho a un medio ambiente adecuado como verdadero derecho subjetivo susceptible de tutela.

II. La salud como bien jurídico protegido en las normas ambientales

Si descendemos al ordenamiento jurídico infraconstitucional, también encontramos una tendencia por parte de las leyes a conectar los efectos que para la salud humana implican los daños al medio ambiente, prácticamente en todas las normas ambientales.

Sin hacer un análisis exhaustivo, sí merece la pena aludir al objeto de cada una de las normas que disciplina la protección de los elementos del medio ambiente (agua, atmósfera, suelo, flora y fauna...) o la protección frente agresiones ambientales (ondas electromagnéticas, residuos, vertidos, emisiones, ruido, entre otros), para comprobar cómo el derecho a la salud aparece en todas ellas expresamente enunciado.

Así, la Ley 37/2003, de protección frente al ruido, somete a intervención las actividades que impliquen molestia, riesgo o daño para las personas, para el desarrollo de sus actividades o para los bienes de cualquier na-

turaleza, o que causen efectos significativos sobre el medio ambiente. En relación con el agua, qué duda cabe de que la contaminación, la sobreexplotación y la desertificación provocan pérdida de hábitats y biodiversidad, hipotecan el desarrollo social y económico del futuro y amenazan la salud humana. La problemática social y jurídica que plantean los distintos tipos de vertidos, en especial, cuando en las aguas residuales se encuentran determinadas sustancias especialmente peligrosas o nocivas es uno de los retos que tiene pendiente la Administración Pública del agua. Así, podríamos referirnos, en el mismo sentido a la Ley 22/2011 de Residuos y suelos contaminados, a la Ley 42/2007, de Patrimonio natural y biodiversidad, entre otras, y podríamos constatar, igualmente, cómo uno de los más importantes bienes protegidos por estas normas ambientales va a ser la salud de las personas, sin lugar a dudas.

La protección ambiental, de este modo, ha dejado de ser un pasatiempo de aficionados o un empeño ecologista y supone una de las más relevantes exigencias derivadas del reconocimiento y protección del derecho a la salud.

III. Riesgos para la salud derivados de la contaminación. La irrupción de la “precaución” como principio del Derecho Ambiental

Quizá uno de los mayores retos que el Derecho Ambiental actual tiene planteado a día de hoy sea dar una satisfactoria respuesta a los distintos peligros o riesgos que para la salud se derivan de la contaminación que no se ve, y cuyos efectos hoy desconocemos, especialmente en relación con el suelo, con el agua y con la atmósfera. Por otra parte, la revolución tecnológica y biotecnológica propia de nuestro tiempo está generando una alarma sobre los riesgos para la salud humana y para el medio ambiente se derivan de la utilización de las nuevas tecnologías, alarma que pretende resolverse por el Derecho con la aplicación del

principio de precaución, y que genera, en ocasiones, preocupaciones que carecen o pueden carecer de respaldo científico y que son vistas con recelo por parte de algunos sectores por tratarse de eventuales limitaciones injustificadas al desarrollo social y económico.

Pensemos en los riesgos que hoy día inquietan a la humanidad, como enfermedades asociadas a la contaminación ambiental -tales como la sensibilidad química, la hipersensibilidad electromagnética-. Los efectos desconocidos sobre la salud derivados de la exposición a los campos electromagnéticos creados por antenas y teléfonos móviles, Wifi, líneas de alta tensión y transformadores eléctricos, las maldades o bondades de los productos transgénicos o los eventuales efectos nocivos para la salud derivados del fracking¹.

¿Qué podemos aportar los juristas a estos miedos fundados o infundados, a estos riesgos o a estas evidentes realidades? El Derecho Ambiental, desde su génesis, se sustenta sobre el importantísimo principio de **prevención**, y a la vista están todas las medidas que tienden a evitar el daño ambiental y los daños a la salud, a través de herramientas jurídicas tales como las autorizaciones y licencias, la inspección y el control, la evaluación de impacto ambiental y las prohibiciones e imitaciones, entre otras. Cuando ya se ha producido un daño al medio ambiente o a la salud, como sabemos entran entonces en juego medidas reparadoras de la mano de la responsabilidad en todas sus facetas, civil, penal o administrativa, inspiradas en el principio correctivo.

Ahora bien, cuando no existen evidencias científicas de que ciertas actividades produzcan daños al medio ambiente o a la salud, entonces entra en juego otro principio, el de precaución, que debe guiar la respuesta de los poderes públicos sobre el desarrollo de estas actividades. Tenemos ya experiencia suficiente para afirmar que ciertas actividades que se mostraban inocuas en un estado de la ciencia dado o simplemente resultaban autorizables una vez ponderados los intereses en conflicto, en el momento actual, como consecuencia de

los avances de la ciencia o por una ponderación distinta de los intereses en conflicto, se tornan inadmisibles y así se contemplan por las normas vigentes a día de hoy a través de las herramientas tradicionales a que hemos hecho referencia como la prohibición o más novedosas como la EIA. Pensemos en la utilización de termómetros de mercurio en tiempos no tan pasados o en los vertidos autorizados en su día a la bahía de Portman o en las balsas de residuos abandonados en la Sierra minera de Cartagena-La Unión.

El principio de precaución entra en juego, pues, en supuestos de incerteza científica, y va a justificar decisiones jurídicas mientras se concreta dicha incerteza, llegando a justificar la prohibición incluso aunque se esté actuando conforme a Derecho. Sobre su aplicación decide, pues, el legislador, la Administración y en última instancia, los Tribunales. Finalmente puede demostrarse que no existía el eventual daño y los perjuicios pueden ser millonarios.

Por otra parte, los debates científicos sobre el efecto sobre la salud o sobre el medio ambiente son profundos, complejos y a veces nada objetivos, pues son muchos los intereses económicos que puede haber detrás de la ciencia, en la medida en que cabe la investigación orientada y sostenida por fondos privados

Dejo, pues, este tema encima de la mesa para la discusión, adelantando ya que la aplicación del principio de precaución genera una oposición importante en el momento actual, a pesar de estar introduciéndose en los distintos instrumentos jurídicos internacionales y europeos, dejándose entrever también en algunas decisiones judiciales y administrativas, a pesar, como señalaba, de la oposición que ejerce un sector importante de la doctrina e importantes sectores económicos como el energético, telecomunicaciones, agrícola y, sobre todo, industrial. Como apunta Esteve Pardo, la técnica jurídica de las presunciones, como la presunción de fallecimiento en derecho civil, facilitaría la labor a los juristas y

a aquellos que tiene n que adoptar una decisión fundada en derecho en un ámbito de incerteza.

IV. El necesario enfoque integrado del tratamiento jurídico de la salud. La Ley General de Salud Pública (Ley 33/2011 de 4 de octubre)

Uno de los avances que al menos sobre el papel encontramos en la más reciente normativa española sobre salud es el **enfoque integral del concepto de salud** adoptado por la Ley General de salud pública, la cual es puesta en relación íntima con el entorno o medio ambiente.

Así, se acoge un concepto de salud que ya había sido propuesto por la doctrina, como “el estado de bienestar físico, mental y social y la capacidad de funcionar en la sociedad y no sólo la ausencia de enfermedad o cualquier grado de invalidez” o como “el estado de adaptación al medio y la capacidad de funcionar en las mejores condiciones posibles en este medio”.

Esta norma introduce como novedad la incorporación de la Evaluación de Impacto en Salud (EIS) como herramienta de evaluación de otras políticas y sus efectos en relación con la calidad de vida de la población. Así, junto al impacto económico, ambiental y social se incorpora el impacto sobre la salud de los planes y proyectos de cualquier índole. La EIS puede definirse, pues como una metodología propuesta por la OMS que supone un proceso previo a la toma de decisiones que consiste en la evaluación de los impactos que para la salud tendrá la materialización de un proyecto, proceso que culmina con el planteamiento de recomendaciones para minimizar el impacto negativo en la salud o maximizar el impacto positivo sobre la salud. Estas recomendaciones pueden consistir en medidas o exigir un proyecto alternativo o incluso llevar al abandono del proyecto y, si es posible, deben estar justificadas en evidencias científicas.

El estudio lo realiza un equipo multidiscipli-

plinar y en el proceso se garantiza la participación de los ciudadanos, grupos y organizaciones.

Por otra parte, y también muy importante, la nueva Ley crea el Sistema de Información de Salud Pública, que gracias a la recogida de datos de diversas disciplinas relacionadas con la salud y su análisis integrado, permitirá investigar esa relación entre factores ambientales y la salud de la población, y plantear las medidas oportunas, evitando el alarmismo y teniendo en cuenta los factores ambientales en la planificación del territorio.

Si nos damos cuenta, evaluación de impacto e información son dos instrumentos jurídicos horizontales ampliamente desarrollados en el ámbito ambiental, en el caso de la EIA desde 1985 y en el caso de la información ambiental, desde 1998. Recordemos que el deber de información que la Ley 30/1992 dirige con carácter general a las AAPP se reforzó en materia ambiental por la Ley de acceso a la información ambiental. Hoy día estas cuestiones se encuentran disciplinadas por normas más avanzadas como el TRLIA y la LEY 27/2006, de 18 de julio, por la que se regulan los derechos de acceso a la información, de participación pública y de acceso a la justicia en materia de medio ambiente que incorpora las Directivas 2003/4/CE y 2003/35/CE, normas comunitarias que han recogido la experiencia de los últimos 20 años.

Por su parte, la Ley 27/2006, para evitar y prevenir daños en caso de amenaza inminente para la salud humana o el medio ambiente, obliga a difundir la información que permita adoptar las medidas necesarias para paliar o prevenir el daño. La ley sitúa entre la información a cuyo acceso tienen derecho los ciudadanos en su art. 2.3, el estado de la salud y seguridad de las personas, incluida, en su caso, la contaminación de la cadena alimentaria, condiciones de vida humana, bienes del patrimonio histórico, cultural y artístico y construcciones, cuando se vean o puedan verse afectados por el estado de los elementos del medio ambiente citados en la letra a) o, a

través de esos elementos. Además, en su art. 9 establece que en caso de amenaza inminente para la salud humana o para el medio ambiente ocasionada por actividades humanas o por causas naturales, las Administraciones públicas difundirán inmediatamente y sin demora toda la información que obre en poder de las autoridades públicas o en el de otros sujetos en su nombre, de forma que permita al público que pueda resultar afectado adoptar las medidas necesarias para prevenir o limitar los daños que pudieran derivarse de dicha amenaza. La información se diferenciará por razón de sexo cuando éste sea un factor significativo para la salud humana. Queda claro, pues, como esta norma ambiental sitúa expresamente a la salud como bien jurídico protegido.

Por su parte, también la Ley 21/2013, de 9 de diciembre, de impacto ambiental ha integrado la salud como objeto de protección a través del instrumental que incorpora, y así, su art. 35, entre el contenido preceptivo del Estudio de impacto ambiental se refiere a la *evaluación y, si procede, cuantificación de los efectos previsibles directos o indirectos, acumulativos y sinérgicos del proyecto sobre la población, la salud humana, la flora, la fauna, la biodiversidad, la geodiversidad, el suelo, el subsuelo, el aire, el agua, los factores climáticos, el cambio climático, el paisaje, los bienes materiales, incluido el patrimonio cultural, y la interacción entre todos los factores mencionados, durante las fases de ejecución, explotación y en su caso durante la demolición o abandono del proyecto*. Asimismo, a la hora de graduar las sanciones se tiene en cuenta los peligros a que se haya expuesto la salud de las personas (art. 56.2) y como criterio para determinar el sometimiento a EIA de industrias extractivas, se establecen concentraciones tales que supongan riesgo para la salud humana o el medio ambiente (Anexo I), por poner algunos ejemplos.

No obstante, a pesar de las bondades de la EIA en relación con la salvaguarda de la salud, lo cierto es que este instrumento tiene en cuenta exposiciones concretas de la

población a contaminaciones concretas. La virtualidad de la EIS, en cambio, consiste en que permite apreciar las repercusiones reales sobre la salud de las poblaciones de todos los factores ambientales que actúan de manera simultánea, esto es, sinérgica a través de un enfoque integral a partir de los datos existentes en materia ambiental y de salud.

Otra de las normas ambientales que necesariamente deben ser traídas a colación en esta sede es la Ley 26/2007 de responsabilidad ambiental, que contempla los daños a la salud cuando define los daños al suelo (art. 2) como *cualquier contaminación del suelo que suponga un riesgo significativo de que se produzcan efectos adversos para la salud humana o para el medio ambiente debidos al depósito, vertido o introducción directos o indirectos de sustancias, preparados, organismos o microorganismos en el suelo o en el subsuelo*. También al definir y disciplinar la recuperación y restauración de suelos se refiere a la salud, teniendo carácter preferente las medidas reparadoras tendentes a la eliminación de riesgos para la salud humana. La salud humana también legitima a la Administración ambiental (art. 21) a exigir a los operadores que se encuentran dentro del ámbito de aplicación de esta Ley a que adopte todas las medidas de carácter urgente posibles para, de forma inmediata, controlar, contener, eliminar o hacer frente de otra manera a los contaminantes de que se trate y a cualesquiera otros factores perjudiciales para limitar o impedir mayores daños adversos para la salud humana. El artículo 44, por su parte, y en sede de medidas provisionales, establece también que durante la tramitación de los procedimientos se podrán adoptar con carácter provisional todas aquellas medidas preventivas y de evitación de nuevos daños que sean necesarias para que no se agrave la situación, ni se causen daños medioambientales y, especialmente, para garantizar la salud humana

Si nos damos cuenta, la LRMA considera daños significativos los daños con efectos demostrados en la salud (Anexo I. sobre Cri-

terios para calificar un daño ambiental de significativo a efectos de aplicar la Ley). Su aplicación, pues, exige evidencias científicas de estos daños a la salud humana.

V. La importancia de la investigación epidemiológica para la salud pública

Por lo anterior, parece que vamos por buen camino. Ya tenemos las normas y ahora de lo que se trata es de aplicarlas. Una cuidadosa aplicación de los estudios de impacto sobre la salud y un trabajo conjunto de la Administración sanitaria y de la administración ambiental puede suponer un avance muy importante en materia de salud pública.

Los resultados de la investigación que realizan unidades de medicina ambiental en equipos interdisciplinarios junto con ambientalólogos, biólogos, químicos y juristas pueden ayudar mucho a la toma de decisiones por parte de nuestras Administraciones Públicas dirigidas a la protección de la salud de las poblaciones actuales y futuras.

El necesario cruce de datos sobre el que ya tiene una importante experiencia nuestra Administración tributaria debe ahora dirigirse a los datos disponibles sobre morbilidad y mortalidad y contaminación ambiental. Para ello, la Administración debe potenciar unidades de sanidad ambiental y fomentar la investigación en este ámbito, con el debido respeto de los derechos implicados, fundamentalmente la privacidad y de la normativa de protección de datos personales. Ello permitirá conocer el estado actual de algunas evidencias científicas –presunciones y probabilidades– escondidas en revistas o estudios no publicados que pueden hacer más fácil la difícil tarea de aplicar el principio de precaución en materia ambiental y en materia de salud. Si manejamos bien los datos, además, podremos reducir los gastos sanitarios.

Ciclo de Controversia y Debate: Mesa Redonda
'Las radiaciones: ¿amistades peligrosas?'

30 de septiembre de 2015

PONENTES

Prof. Alberto Torres

Catedrático de Medicina Preventiva. Universidad de Murcia

Prof. Antonio Martínez

Prof. Titular Dpto. Tecnologías de la Información y Comunicaciones UPCT

Prof. Ceferino Maestu

Director del Laboratorio de Electromagnetismo C.T.B. Politécnica de Madrid

Dr. Juan A. Ortega

Responsable de la Unidad Medioambiental Pediátrica Hospital
"Virgen de la Arrixaca" de Murcia

Dra. Carmen Navarro

Jefa Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad de Murcia

Prof. Blanca Soro

Profesora Titular Derecho Administrativo. Universidad de Murcia

Prof. José Margineda

Catedrático de Física. Universidad de Murcia

MODERA

Dr. Ginés Madrid

Secretario General y Académico de Número de la Real Academia
de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Las radiaciones: ¿amistades peligrosas?

Resumen

La radiación natural, entendida como la emisión de energía que producen algunos cuerpos y que se propaga en forma de ondas o partículas a través del vacío o de un medio material, ha convivido siempre con el ser humano desde que este habita la tierra. No obstante, los desarrollos científicos y tecnológicos acontecidos a lo largo de los siglos XIX y XX, permitieron el descubrimiento y la utilización masiva de la radiación artificial, con una gama muy amplia de usos, entre las que destacan las ondas de radiofrecuencia.

La sesión que hoy presentamos, “Las Radiaciones ¿amistades peligrosas?” es la primera del Ciclo de Controversia y Debate, que organiza la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, con la cola-

boración de la Fundación Cajamurcia, orientada a las Radiaciones Electromagnéticas que utilizamos tanto en el ámbito doméstico, las comunicaciones etc., y que pretende responder a cuestiones tan relevantes como ¿Con qué tipo de radiaciones convivimos? ¿Qué ventajas, inconvenientes y problemas suponen para nuestra salud? ¿Qué es y que nos dice la evidencia científica en este sentido? ¿Son peligrosas las antenas de radiofrecuencia instaladas en nuestras ciudades? ¿Está justificado el rechazo social que, en ocasiones, se observa? ¿Seríamos capaces de renunciar a una excelente cobertura o incluso a prescindir de nuestros periféricos (móviles, tabletas, etc.) sin tener la seguridad de que sean perjudiciales?



De izq. a dcha: D^a Blanca Soro, D. Alberto Torres, D. Antonio Martínez, D. Ceferino Maeztu, D^a. Carmen Navarro, D. Juan A. Ortega y D. José Margineda.

Las radiaciones electromagnéticas, ¿Qué es? ¿Peligrosa?

Resumen intervención mesa redonda

✿ José Margineda ✿

Catedrático de Física. Universidad de Murcia

No es fácil explicar en pocas palabras que es la radiación electromagnética. Algunos nos hemos pasado estudiándola y aun nos surgen dudas sobre ella. Hoy sabemos que toda la materia está compuesta por partículas, electrones, protones y neutrones. Las dos primeras de ellas son partículas con carga, igual y de sentido contrario. La materia, en su estado estable, tiene el mismo número de electrones que de protones, por lo que la carga total es nula. Por diversas razones la materia puede intercambiar electrones, así cuando un cuerpo pierde o gana electrones se dice que se ha cargado. Carga positiva si ha perdido y carga negativa si se ha ganado. Un cuerpo cargado interactúa con los cuerpos cargados que existan a su alrededor. Se dice que “crea un campo electromagnético” que es el medio de actuación sobre los otros cuerpos cargados. Y este campo electromagnético tiene forma de onda. Es cierto que puede encontrarse situaciones particulares en que tengamos sólo un campo eléctrico o sólo un campo magnético pero, en general, campos eléctricos y magnéticos van siempre ligados formando dos partes de una “misma cosa”, el CAMPO ELECTRO-MAGNÉTICO (em).

Como decía, el campo em tiene forma de onda que supone que varía en el tiempo y en el espacio (algo parecido a las olas del mar) y puede propagarse a través de medios y también a través del vacío (en eso se diferencia de las ondas mecánicas como las olas del mar). Las ondas más simples son las denominadas

armónicas, que varían de forma periódica (en forma senoidal) respecto al tiempo. El periodo es el tiempo que tarda en realizar una oscilación y su inversa la frecuencia (f), el número de oscilaciones por segundo, que se mide en hercios (Hz, una oscilación por segundo). ¡Y transmiten energía! En la naturaleza se encuentran ondas em desde 0 hasta 1024Hz, tanto naturales como artificiales. Entre ellas se encuentra desde el campo magnético terrestre, los cables que traen la corriente a casa, pasando por las ondas de radio, radares, comunicaciones por móvil y por satélite, hasta la luz y todo lo relacionado con la óptica de los ultravioletas, los rayos X y los rayos gamma.

¿Es peligrosa la radiación em? La respuesta adecuada, aunque poco clara sería “depende”. Vamos a hacer un símil: ¿es peligroso el viento? Seguro que todo el mundo coincidirá en la respuesta: si es suave (poca energía) no lo es y hasta puede resultar agradable pero si la velocidad aumenta (mucho energía) puede resultar catastrófico. Similar respuesta podemos dar para las ondas electromagnéticas. Todo depende del nivel de energía o de potencia (energía por unidad de tiempo). Recibir los rayos solares es agradable y beneficioso cuando son suaves pero pueden producir quemaduras cuando son intensos. Y ahí es importante distinguir entre la radiación no ionizante (radio, radares, móvil, microondas, luz) de la ionizante (rayos X y rayos gamma). La radiación em está “cuantizada” lo que significa que la energía asociada es múltiplo de la frecuencia (se

escribe hf , donde h es la constante de Planck): por tanto cualquier radiación em llevará, como mínimo, un cuanto de energía. Cuando el valor del cuanto es comparable a la energía de enlace característica de las moléculas produce la rotura de enlaces, lo que se conoce como ionización de la molécula y supone un daño irreparable. Este el caso de la radiación ionizante y, por tanto, es inherentemente peligrosa. Para la radiación no ionizante esto no se produce y puede haber niveles de energía suficientemente bajos en que la interacción con las moléculas sea admisible y reversible. LO IMPORTANTE ES DETERMINAR ESTOS NIVELES.

Actualmente se sabe mucho sobre los efectos de la radiación no ionizante sobre el cuerpo humano y, en general, sobre los cuerpos vivos. Aunque ha saltado a la gran prensa en las tres últimas décadas y especialmente desde la generalización de los móviles, se lleva estudiando estos efectos desde finales del siglo XIX. ¡120 años! De estos estudios se puede concluir que la radiación em no ionizante no entraña peligro siempre que se mantenga por debajo de determinados niveles que dependen de la frecuencia.

Ciclo Jóvenes Investigadores de Excelencia:

1ª Mesa Redonda

'Integración morfofuncional de células y tejidos'

19 de octubre de 2015

PRESENTACIÓN Y BIENVENIDA

D. Manuel Clavel-Sainz Nolla

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

PONENTES

Prof. José Ballesta Germán

Catedrático de Biología Celular e Histología de la Universidad de Murcia.

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Prof. Manuel Avilés Sánchez

Profesor Titular de Universidad (Acreditado para Catedrático
de Universidad por la ANECA). Departamento de Biología Celular
e Histología de la Universidad de Murcia

Prof. María Jiménez Movilla

Profesora Contratado Doctor. Departamento de Biología Celular
e Histología de la Universidad de Murcia

MODERA

Eduardo Osuna Carrillo de Alborno

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Integración morfofuncional de células y tejido

Resumen

Ciencia, tecnología e innovación son los eslabones de una cadena fundamental para la sociedad de un país desarrollado y necesitan tener su reflejo en la cultura de los ciudadanos. En este contexto, la sociedad actual, orientada hacia una sociedad del conocimiento, tiene hoy la necesidad de incorporar en la cultura de sus ciudadanos los avances científicos y tecnológicos alcanzados por la investigación. Por ello, el diálogo Ciencia-Sociedad ocupa un papel central en la agenda de actuaciones que ofrece la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. Esta relación contribuye a estimular el

aprecio social por la ciencia y la tecnología, en conseguir una mejor comprensión del papel de los investigadores y en la percepción de la ciencia y la tecnología como instrumentos de desarrollo económico y bienestar social.

Las universidades y centros de investigación de la Región de Murcia albergan a grupos de investigación de gran reconocimiento internacional. El talento investigador de jóvenes científicos es una realidad tangible, como tangibles son también sus avances.

Desde la Real Academia de Medicina queremos mostrar y dar a conocer su actividad investigadora, sus resultados y sus aportaciones a la sociedad. Queremos también reconocer su labor y mostrar el camino a quienes deseen adentrarse en el apasionante mundo de la actividad investigadora.



D. Manuel Avilés, D. Eduardo Osuna, D. Manuel Clavel-Sainz, Doña María Jiménez y D. José Ballesta.

Programa

- *Presentación del grupo de investigación.*
Prof. José Ballesta Germán.
- *Contribuciones de la investigación básica a la medicina reproductiva.* Prof. JManuel Avilés Sánchez.
- *Estudio molecular de la interacción entre gametos y su aplicación en biomedicina.*
Prof. José Ballesta Germán

Contribuciones de la investigación básica a la medicina reproductiva

✿ Manuel Avilés Sánchez ✿

Profesor Titular de Universidad (Acreditado para Catedrático de Universidad por la ANECA). Departamento de Biología Celular e Histología de la Universidad de Murcia

Cuando uno es joven y se enamora, como es natural, piensa que los días venideros van a ser muy felices y que tendrán hijas/os. Además, cuando pase más tiempo tendrá una oportunidad de ver nacer y disfrutar de las nietas y nietos. Sin embargo, como todos sabemos, hay muchas piedras y vallas en el camino. Uno de los obstáculos relacionados con los aspectos comentados anteriormente es la infertilidad. En este sentido, la Ciencia y la Medicina han avanzado mucho y dada su relevancia en el año 2010 se concedió el premio Nobel en Fisiología o Medicina al Dr. Robert G. Edwards que consiguió el primer nacimiento de una niña por fecundación *in vitro*, en concreto Louise Brown en 1978. Así, se estima que hasta el 7% de los nacimientos que se producen en los países desarrollados es mediado por las técnicas de reproducción asistida inicialmente desarrolladas por el Dr. Edwards. La fecundación es un proceso secuencial y complejo que implica la participación del gameto masculino o espermatozoide, y el gameto femenino u óvulo. En este proceso participan una serie de moléculas complementarias que permiten la interacción específica, la penetración de las envolturas del óvulo, la fusión entre ambos gametos y la formación del cigoto que tras sucesivas divisiones mitóticas formará un blastocisto que se implantará en el endometrio. El esclarecimiento de todo este proceso se inició con el descubrimiento del espermatozoide por

el científico holandés Leuwenhoek en el siglo XVII y el descubrimiento del óvulo por el científico alemán von Baer gracias al estudio de las primeras imágenes utilizando microscopios muy rudimentarios. El mejor conocimiento de la estructura y función de estos gametos se produjo gracias al desarrollo de numerosas disciplinas lo que demuestra la importancia de apoyar las distintas ramas del saber. A continuación, voy a describir de un modo resumido algunas investigaciones básicas que han contribuido al avance de la ciencia en general y de la medicina reproductiva en particular. Por supuesto se van a quedar muchos avances en el tintero y por ello pido disculpas. Un avance importante ha sido la inmunohistoquímica que fue desarrollada inicialmente por el Dr. Coons en 1941. Esta técnica permite la localización *in situ*, sobre la célula o el tejido, de moléculas gracias al uso de anticuerpos conjugados con diferentes marcadores. Para ello fue igualmente muy importante el desarrollo de los anticuerpos monoclonales que fue objeto del premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1984 y entregado a los Dres Jerne, Köhler y Milstein. El estudio de los detalles del interior celular fue logrado gracias a otra disciplina como es la Física. Así, en 1986 el Dr. Ruska recibió el premio Nobel de Física por el desarrollo del microscopio electrónico de transmisión. Nuestro grupo de investigación ha realizado numerosos estudios en los gametos gracias a la utilización del

microscopio electrónico en combinación con la inmunohistoquímica empleando partículas de oro coloidal como marcador. Otra contribución relevante fue el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante que permitió obtener proteínas en gran escala y fue muy importante para muchas disciplinas. En 1977, se consiguió producir insulina recombinante y fue en 1980 cuando se le concedió el premio Nobel de Química a los Dres. Berg, Boyer y Cohen por sus hallazgos. Estos avances han sido utilizados para poder producir diferentes hormonas sexuales muy importantes para estimular el ovario y extraer ovocitos. La tecnología del ADN recombinante ha sido clave para el desarrollo de ratones Knock-out (KO), es decir ratones a los que se les impide la expresión de un determinado gen. Estos modelos animales son fundamentales para poder identificar la importancia de un determinado gen en la fisiología de estos ratones y en su implicación en determinados procesos patológicos. En dicha metodología fueron muy destacadas las aportaciones de los Dres. Capecchi, Evans y Smithies siendo merecedores del premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 2007. También ha sido muy relevante el desarrollo de animales transgénicos por el Dr. Ruddle. La tecnología de los ratones KO ha permitido identificar dos proteínas necesarias para la fusión entre los gametos llamadas Izumo1 en el espermatozoide (año 2005) y muy recientemente Juno en la membrana del óvulo (año 2014). Además, se ha visto gracias al uso de animales transgénicos como la proteína ZP2 humana expresada en ovocitos de ratón desarrollados por el Dr. Dean es clave para la unión específica del espermatozoide a la zona pelúcida. El desarrollo de la microscopía confocal y de cámaras de alta resolución ha permitido la filmación de numerosos eventos biológicos como son el movimiento del espermatozoide, la fecundación y el desarrollo embrionario que son importantes para una mejor comprensión de estos procesos. Para ello, ha sido igualmente muy importante el descubrimiento e utilización de la proteína verde fluorescente (GFP) proce-

dente de la medusa *Aequorea victoria* realizado por los Dres. Shimomura, Chalfie y Tsien y merecedores del premio Nobel de Química en el año 2008. El científico Dr. Yanagimachi gracias al uso de técnicas de micromanipulación de gametos logró inyectar directamente el espermatozoide en el óvulo del ratón obteniendo descendencia cuando los embriones fueron transferidos a las hembras. Esta metodología conocida como ICSI es ampliamente utilizada en la reproducción asistida humana especialmente cuando el espermatozoide es de baja calidad y sin motilidad. La técnica de ICSI fue exitosamente introducida en las parejas infértiles en el año 1992 por el Dr. Palermo. Otras investigaciones básicas que han contribuido a la medicina reproductiva han sido las técnicas de crioconservación de gametos, embriones y tejido ovárico. Un tipo especial de crioconservación es la vitrificación que ha conseguido valores de éxito muy elevados en la supervivencia de los ovocitos tras la descongelación. La criopreservación del tejido ovárico es fundamental para preservar la fertilidad de aquellas mujeres que van a ser sometidas a un tratamiento de quimioterapia. Cabe destacar que el descubrimiento del genoma humano en 2001 y el era post-genómica con el desarrollo de la tecnología de la transcriptómica, proteómica, metabolómica y la bioinformática para poder analizar esos millones de datos está contribuyendo a avanzar mucho más rápido en el conocimiento de aquellos factores claves para la formación de los gametos y el desarrollo embrionario así como la implantación. Finalmente quiero terminar con unas palabras del premio Nobel Dr. Capecchi que espero que nos sirvan de estímulo a todos nosotros, a nuestros gobernantes y en especial a las generaciones venideras para seguir realizando investigación básica de calidad. El Dr. Capecchi nos dice que la ciencia no es fácil, que la ciencia requiere un enorme compromiso, mucho trabajo, tiempo y pensamiento pero las recompensas obtenidas son tremendas. Investigando se está generando nuevo conocimiento que puede hacer la diferencia para el bienestar de nuestro planeta.

Resumen intervención en la mesa redonda 'Integración morfofuncional de células y tejido'

✿ **María Jiménez Movilla** ✿

**Profesora Contratado Doctor. Departamento de Biología Celular
e Histología de la Universidad de Murcia**

El espermatozoide tiene que reconocer específicamente una matriz que rodea el óvulo para unirse a él y fecundarlo en el oviducto. Esta matriz, conocida como zona pelúcida (ZP), tiene una estructura supramolecular compleja que todavía no ha sido resuelta pero que es imprescindible para que se produzca la fecundación. Lo que sí sabemos es que está formada por cuatro proteínas en el caso de la especie humana (ZP1, ZP2, ZP3 y ZP4) y tres en el ratón (ZP1, ZP2 y ZP3). En esta conferencia presentamos tres estudios realizados por nuestro grupo en los que estudiamos el papel de estas proteínas en el reconocimiento de gametos y sus posibles aplicaciones biomédicas.

Formación de la Zona Pelúcida.

En el 2011 presenté un trabajo (Jimenez-Movilla and Dean, 2011) en el que demostrábamos que la región C-terminal, concretamente el tallo citoplasmático de estas proteínas, es fundamental para que sean correctamente secretadas por el ovocito y formen la zona pelúcida. Uno años más tarde, se publicó en la prestigiosa revista de medicina *The New England Journal of Medicine* (Huang et al, 2014), que la infertilidad que presentaba una familia se debía a una mutación de la región C-terminal de la ZP1 y como nosotros habíamos probado, este delección, impedía la formación de la zona pelúcida y por lo tanto las mujeres de esta familia presentaban infertilidad severa.

Desarrollo de modelos moleculares en 3D aplicados a técnicas reproductivas

En el trabajo publicado en *Science Translational Medicine* es un ejemplo claro de la aplicabilidad de los resultados obtenidos mediante investigación básica. Este trabajo se basa en el uso de esferas “rebozadas” por trocitos de ZP2 para así poder mimetizar la forma esférica del ovocito con el receptor específico para el espermatozoide. Por un lado, usando el ratón como modelo de laboratorio, desarrollamos un método contraceptivo no hormonal y reversible. Las esferas con ZP2 de ratón se incorporaron en el útero de la ratona y estas atrajeron a los espermatozoides evitando que continuasen su trayectoria hasta el óvulo, de esta manera, impedimos que las ratonas fuesen fecundadas durante varias semanas y tras varios cruces, sin embargo, con el paso del tiempo, las ratonas recuperaron su fertilidad. Por otro lado, en humanos, usando la misma estrategia pero con las esferas rebozadas por trocitos de ZP2 humana, desarrollamos un modelo para identificar aquellos espermatozoides “superiores” o con mayor capacidad fecundante. Espermatozoides de varios donantes se incubaron con las esferas para posteriormente recuperar aquellos que se habían unido a ellas. La población de espermatozoides que había sido seleccionada presentó mayor capacidad para unirse al óvulo, describiendo de esta manera

un método para la selección espermática. Hasta ahora los métodos de selección espermática empleados habitualmente en las técnicas de fecundación in vitro se basan en la morfología y motilidad del espermatozoide, sin embargo con este método conseguiríamos muestra enriquecidas con "super" espermatozoides pudiendo mejorar las técnicas de fecundación in vitro sobre todo en los casos de infertilidad debido al componente masculino.

Este trabajo representa el desarrollo de modelos aplicados e innovadores a partir de la descripción molecular de la proteína del óvulo responsable del reconocimiento con el espermatozoide para poder fecundarlo. Futuras colaboraciones con empresas en desarrollo tecnológico permitirán el impulso industrial de estos modelos y su aplicación en el campo de la reproducción.

Este trabajo, firmado como investigador principal por el Dr. Jurrien Dean del NIH, EEUU, se ha realizado en colaboración con la Universidad de Murcia, IMIB por la Dr. Maria Jiménez-Movilla y subvencionado por un proyecto concedido por la Fundación Séneca "Jóvenes líderes en investigación" basado en esta metodología. Esto nos está permitiendo desarrollar esta estrategia en otras especies como los animales de granja, pudiendo aplicar esta tecnología tanto para la selección espermática y mejora de producción, como métodos para el control reproductivo de algunas especies sin necesidad del uso de fármacos hormonales que puedan alterar su fisiología.

Estudio molecular de las proteínas del oviducto y su aplicación en técnicas de reproducción

En este proyecto realizamos un estudio detallado de la proteína más abundante del fluido oviductal, OVGPI, presente en el momento de la fecundación y durante las primeras etapas del desarrollo embrionario. En este trabajo hemos descrito como las regiones o dominios C-terminal de la proteína determinan su actividad entre especies, influenciando en

el remodelamiento de la zona pelúcida en el oviducto en el momento del reconocimiento con el espermatozoide y su endocitosis para así poder influenciar el desarrollo del embrión en los primeros estadios.

Ciclo de Controversia y Debate: Mesa Redonda

'Las Vacunas; ¿merece la pena seguir vacunando?'

27 de octubre de 2015

APERTURA Y BIENVENIDA

D. Manuel Clavel-Sainz Nolla

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

PONENTES

D. Manuel Molina Boix

Director General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Sanidad

D. José A. Navarro Alonso

Prof. Titular Dpto. Tecnologías de la Información y Comunicaciones UPCT

D. Enrique Viviente López

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

D^a. Margarita del Val Latorre

Investigadora Científica del CSIC en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa"

D. Enrique Domínguez López

Magistrado de la Sección 5^a de la Audiencia Provincial de Murcia

MODERA

D. Manuel Segovia Hernández

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Las Vacunas; ¿merece la pena seguir vacunando?

Resumen



D. Manuel Clavel-Sainz, D. Enrique Dominguez, D^a. Margarita del Val, D. Manuel Segovia, D. Enrique Viviente, D. Manuel Molina y D. José Antonio Navarro.

Las vacunas han supuesto uno de los mayores avances en la Historia de la Medicina, la erradicación de la viruela, la prevención de la otrora mortal rabia, son claros ejemplos de este innegable avance.

Por otra parte, la aparición de nuevas vacunas como la del neumococo, virus del papiloma, meningococo B, etcétera, generan debates acerca de si deben o no ser incluidas en los calendarios vacunales de manera sistemática. Si a esto le añadimos que cada vez son más las enfermedades infecciosas, algunas de ellas consideradas como “benignas”, para las que se están desarrollando nuevas vacunas, el mundo de las vacunas parece estar en su época dorada.

Sin embargo, el consenso sobre las vacunas ha comenzado a resquebrajarse en algunos

sectores de la sociedad (colectivos “antivacunas”), como consecuencia de la disminución en la incidencia de algunas enfermedades infecciosas y los movimientos “naturalistas”. Además, los fallos vacunales en algunas enfermedades como la gripe, o la presión de la industria farmacéutica en ciertos casos, han llevado a algunos sectores sanitarios a cuestionar el papel de las vacunas en la actualidad.

Estas y otras cuestiones serán abordadas en la Mesa Redonda “Las vacunas, ¿merece la pena seguir vacunando?, correspondiente al Ciclo “Sesiones de Controversia y Debate” que viene celebrándose, organizado por la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, en colaboración de la Fundación Cajamurcia.

Ciclo de Conferencias Técnicas: Mesa Redonda

'Nuevos enfoques en el cáncer de próstata; hacia la individualización terapéutica'

5 de noviembre de 2015

APERTURA Y BIENVENIDA

Dr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

PONENTES

Dr. D. Bernardino Miñana López

Jefe de Servicio de Urología. Hospita General Universitario "J.Mª. Morales Meseguer"

Dr. D. Enrique Girela Baena

Jefe de Servicio de Imagen Abdominal. Servicio de Radiología.

Hospita General Universitario "J.Mª. Morales Meseguer"

MODERA

Dr. D. Ginés Madrid García

Secretario General y Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Nuevos enfoques en el cáncer de próstata; hacia la individualización terapéutica

Resumen

El cáncer de próstata es el más incidente y prevalente en los varones con más de 20.000 casos nuevos anuales.

La mayor parte (90%) de los nuevos diagnósticos corresponden a tumores órgano-confinados, en buena manera debido a que 2 de cada 3 son diagnosticados a raíz de una elevación del PSA en pacientes asintomáticos. De estos, el 70% corresponden a grupos de riesgo bajo o intermedio, lo cual exige una proporcionalidad terapéutica con la finalidad de evitar sobretratamientos, especialmente dada la edad avanzada a la que suelen diagnosticarse. Los tratamientos comúnmente aceptados en estas fases son el seguimiento activo, la prostatectomía radical y la radioterapia (externa o braquiterapia), con diferentes perfiles de efectos adversos asociados, entre los que destacan la disfunción eréctil, la incontinencia urinaria y los problemas intestinales.

Un nuevo paradigma, que permite individualizar el abordaje y reducir los citados efectos secundarios asociados a los tratamientos radicales es la terapia focal, que supone tratar exclusivamente las áreas afectas de un tumor de bajo riesgo o intermedio, previamente caracterizado mediante la resonancia magnética multiparamétrica (RMN mp) y la biopsia dirigida mediante técnicas de fusión de imágenes a tiempo real. Esta aproximación, permite



Integrantes mesa redonda: D. Bernardino Miñana López, D. Enrique Girela Baena, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D. Ginés Madrid García.

la preservación de las zonas normales de la próstata, minimizando el riesgo de dañar las estructuras neurovasculares y musculares vecinas, de las que dependen importantes funciones, tales como la continencia urinaria y las erecciones, entre otras.

La RMN mp está llamada a jugar un papel decisivo dentro del algoritmo de decisión en pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, más allá del tratamiento focal. Puede ser importante, tanto en la selección y control de pacientes en seguimiento activo como por su capacidad de proporcionar información de gran valor para la planificación de la cirugía radical. La colaboración multidisciplinar estrecha entre urólogos y radiólogos es una condición necesaria para el éxito de este nuevo enfoque.

Resonancia magnética multiparamétrica: Utilidad en el cáncer de próstata

Resumen intervención mesa redonda

✿ Enrique Girela Baena ✿

Jefe de Servicio de Imagen Abdominal. Servicio de Radiología.
Hospita General Universitario "J.M^a. Morales Meseguer"

Una de las principales preocupaciones en relación con el cribado y la detección temprana del cáncer de próstata (CaP) es el sobrediagnóstico y sobretratamiento de enfermedad indolente. Las estrategias para reducir el sobrediagnóstico es lo mismo que las estrategias necesarias para diferenciar los tumores indolentes de los tumores agresivos. El algoritmo diagnóstico convencional en hombres con PSA sérico elevado y/o un tacto rectal anormal consiste en las biopsias transrectales sistemáticas de próstata guiada por ecografía BTRUS. Las principales desventajas son que (1) la BTRUS pierde una proporción sustancial de CaP significativos (aprox. 20%) debido a errores de muestreo, especialmente en el parte anterior de la glándula, y (2) un alto proporción de hombres son diagnosticados de una enfermedad clínicamente insignificante, lo que puede dar lugar un sobretratamiento.

La resonancia magnética multiparamétrica de próstata (RMMP) consiste en la combinación de una exploración morfológica de alta resolución y al menos dos estudios funcionales (difusión, perfusión y espectroscopia), y constituye una herramienta diagnóstica que ha demostrado su capacidad para detectar focos de cáncer de próstata clínicamente significativos.

La RMMP requiere una técnica de adquisición depurada en equipos de alto campo (1,5 o 3 T) y hoy en día no precisa de antena

endorrectal, lo que mejora la tolerancia del paciente, para la obtención de imágenes de alta calidad.

El sistema PIRADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) es una guía de consenso para la RMMP que orienta sobre las indicaciones clínicas, los protocolos técnicos de adquisición, la interpretación de los hallazgos y su comunicación en forma de un informe estructurado que proporciona una puntuación que expresa la probabilidad de que una lesión sea un cáncer clínicamente significativo. El sistema PIRADS está contribuyendo enormemente a la estandarización y difusión de la técnica.

La RMMP puede utilizarse como guía para la posterior biopsia prostática dirigida al foco sospechoso, especialmente mediante sistemas de fusión de la imagen ecográfica con la RM, en pacientes con niveles de PSA persistentemente elevados, obteniéndose resultados prometedores en cuanto a una mayor detección de lesiones prostáticas relevantes respecto a la biopsia sistemática ampliada ecoguiada tradicional. Además, el valor predictivo negativo (VPN) publicado de la RMMP para cáncer de próstata clínicamente significativo es alto, superior al 90% lo que puede contribuir a evitar biopsias innecesarias en el seguimiento de pacientes con PSA elevado y a la mejora de la selección de los pacientes incluidos en seguimiento activo.

La RMMP es una herramienta fundamental

en el desarrollo de las nuevas terapias focales al precisar la extensión de la enfermedad y la localización de las lesiones a tratar.

Con consecuencia de todo ello la RMMP está alcanzando un papel relevante en el manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de próstata.

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia
en colaboración con la Academia de Farmacia Santa María de España

Ciclo de Controversia y Debate: Mesa Redonda

'Los medicamentos y su leyenda negra'

10 de noviembre de 2015

APERTURA Y BIENVENIDA

D. Manuel Clavel-Sainz Nolla

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

PONENTES

D. Faustino Herrero Huerta

Médico Internista. Académico Numerario de la Real Academia de Medicina
y Cirugía de la Región de Murcia

D. Francisco Ayala de la Peña

Jefe de Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitario
"J.M^a. Morales Meseguer"

D. Abel Jaime Novoa Jurado

Médico de Familia, Máster en Bioética y Presedente de la Plataforma "Nogracias"

D. Miguel Barelli Aragón

Farmacéutico. Director de relaciones institucionales de Laboratorios Boiron

D. Diego Sánchez Martínez

Farmacéutico comunitario, Máster en Salud Pública

D. Elis Salis

Licenciado en Derecho. Director de Gestión de Patentes PwC de Alicante

MODERA

D^a. Purificación Castillo Garzón

Académico Numeraria de la Academia de Farmacia "Santa María de España"

Los medicamentos y su leyenda negra

Resumen



De izq. a dcha: D. Eduardo Osuna, D. Abel Novoa, D. Manuel Clavel-Sainz, D. Francisco Ayala, D. Ginés Madrid, D. Eli Salis, D. Diego Sánchez, D^a. Purificación Castillo, D. Faustino Herrero y D. Miguel Barelli.

El gasto en sanidad se relaciona globalmente con una mejora en las condiciones de vida de los ciudadanos. Los avances terapéuticos introducidos en las últimas décadas, en particular la disponibilidad generalizada de medicamentos y en especial de los más innovadores, eficaces y seguros, han sido uno de los factores determinantes del progresivo incremento de la esperanza de vida. La innovación farmacoterapéutica constituye pues, un elemento fundamental para la eficacia de la sanidad.

No obstante, si incuestionables son sus beneficios no menos lo es el lado oscuro de

los medicamentos, en forma de reacciones adversas, contraindicaciones, efectos secundarios, interacciones, incompatibilidades, uso inadecuado, consumo excesivo que conlleva a un gasto sanitario que los hacen económicamente insostenibles.

Por ello, la utilidad real de los medicamentos depende en gran medida de su uso racional que optimice el balance entre sus beneficios y riesgos; un uso racional que solo puede ser realizado por profesionales e instituciones sanitarias competentes y comprometidas.

Este es uno de los motivos por lo que los medicamentos y los productos sanitarios son mucho más que simples bienes de consumo irguiéndose como uno de los pilares fundamentales sobre los que se asienta el derecho a la salud y con él la condición auténticamente humana de la vida de las personas.

Estas y otras cuestiones serán abordadas en la mesa redonda “Los medicamentos y su leyenda negra” correspondiente al ciclo “Sesiones de Controversia y Debate”.

Los fármacos en Oncología: Nuevas oportunidades y nuevos problemas

Resumen intervención mesa redonda

✿ Francisco Ayala de la Peña ✿

Jefe de Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitario

“J.Mª. Morales Meseguer”

El tratamiento farmacológico del cáncer ha experimentado grandes avances en los últimos años con el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos contra dianas moleculares específicas. La incorporación de los nuevos fármacos al tratamiento ha conducido a mejoras claras en la supervivencia de muchas neoplasias, con menos efectos adversos y mejor calidad de vida. Sin embargo, el coste de los fármacos oncológicos se ha incrementado de forma exponencial, y esta situación, coincidente con la expansión del gasto en salud y con la crisis económica, ha generado dudas sobre la capacidad de los sistemas sanitarios para incorporar las innovaciones en el tratamiento oncológico. La incorporación de las evaluaciones farmacoeconómicas ha seguido en nuestro país un desarrollo que se puede calificar a la vez de limitado y de problemático, y ha generado problemas de acceso de los pacientes oncológicos a los nuevos fármacos e inequidades. Planteamos tres cuestiones:

– **¿Son razonables los precios actuales de los fármacos oncológicos?** El problema de los precios de los nuevos fármacos ya no afecta solo a los fármacos oncológicos, sino que se ha trasladado a otras situaciones, como la hepatitis o las enfermedades neurológicas. Es una discusión compleja porque por un lado están los intereses de los pacientes, en una situación vulnerable, y por otro los intereses contrapuestos del sistema sanitario, que intenta limitar un

gasto rápidamente creciente, y la industria farmacéutica, que justifica los precios por los costes de investigación y desarrollo de un nuevo fármaco y por el efecto negativo que tendrían los precios excesivamente bajos sobre la innovación terapéutica. Este debate debería ser público y con participación de todos los intereses en juego, en condiciones de mayor transparencia en los costes de desarrollo de la industria. Una de las posibles estrategias incluye relacionar el precio de los fármacos con su valor real, aunque existen dificultades metodológicas y regulatorias importantes para ponerla en práctica.

– **¿Cuáles son las limitaciones de las evaluaciones farmacoeconómicas habituales para los fármacos oncológicos?** Aunque nadie niega la necesidad de que las consideraciones farmacoeconómicas sean incluidas en la toma de decisiones sobre su incorporación, los métodos habituales de análisis coste-efectividad o coste-utilidad presentan limitaciones importantes en su aplicación a los fármacos oncológicos: medidas de calidad de vida poco sensibles, preferencias de los pacientes distintas en situaciones de expectativa de vida limitada, diferente valoración social de los tratamientos y criterios de valoración (basados en supervivencia) con frecuencia no aplicables. Las dificultades para aplicar los modelos de evaluación a los fármacos

oncológicos y para la toma de decisiones existen también para los profesionales, que deben realizar un difícil balance entre beneficios clínicos (supervivencia, retraso de la progresión del tumor, calidad de vida) y toxicidades; las sociedades oncológicas europea (ESMO) y americana (ASCO) han propuesto nuevos sistemas de valoración más integral.

- **¿Cuál es la situación en España con los fármacos oncológicos?** En los últimos años, los retrasos en las decisiones de financiación de fármacos oncológicos desde su aprobación en la agencia europea han conducido a una demora excesiva en su disponibilidad para su uso clínico, un aspecto en el que nuestro país estaba previamente bien situado en el contexto internacional. Por otra parte, la evaluación de medicamentos oncológicos en España, a falta de una agencia de evaluación nacional con criterios claros, ha sido fragmentaria, repetitiva, demasiado dirigida desde comisiones (autonómicas o locales) con poca representación de clínicos, y ha concedido un peso excesivo a las consideraciones de coste-efectividad. Por otra parte, la mayoría de evaluaciones se han realizado desde la perspectiva exclusiva del sistema sanitario y no desde la perspectiva de la sociedad, ni en cuanto a costes y beneficios ni en cuanto a los juicios sociales que deberían fundamentar la evaluación final del fármaco. Teniendo en cuenta que el cáncer es la primera causa de años de vida perdidos en España deberíamos considerar si los gastos actuales en asistencia oncológica (5% del gasto sanitario total y 7% del gasto farmacéutico), son excesivos o simplemente son más visibles y accesibles a la intervención. La variabilidad en las decisiones ha conducido a inequidades en el acceso entre comunidades autónomas e incluso dentro de la misma comunidad, a pesar de que las decisiones sobre financiación son competencia exclusivamente es-

tatal, no autonómica, y que la aprobación de fármacos se realiza en el ámbito europeo. Las decisiones sobre cuáles son los criterios para la utilización de un fármaco deberían ser realizadas de forma centralizada y en un contexto de deliberación democrática, transparente, participativa y con intervención de todos los implicados, incluyendo a los pacientes y a los profesionales que están más cercanos a ellos.

Ciclo Jóvenes Investigadores de Excelencia:

2ª Mesa Redonda

**'Investigación clínica de calidad;
formación en translacionalidad'**

3 de diciembre de 2015

PRESENTACIÓN Y BIENVENIDA

D. Manuel Clavel-Sainz Nolla

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

PONENTES

Prof. Vicente Vicente García

Director del Grupo. Catedrático de Hematología de la Universidad de Murcia
y Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

D^a. Ana Arrojo

Licenciada en Biología. Contrato Predoctoral en la Universidad de Murcia

Dra. M^a Eugenia de la Morena

Doctora en Medicina y Licenciada en Biología. Contrato postdoctoral
Juan de la Cierva en la Universidad de Murcia

Dra. Irene Martínez

Doctora en Bioquímica. Contrato postdoctoral Miguel Servet en el IMIB

Dr. Francisco Ayala

jefe de Sección de Hematología y Oncología Médica del Hospital
Universitario "J.M^a. Morales Meseguer" de Murcia y Académico electo
de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Investigación clínica de calidad; formación en translacionalidad

Resumen

En el Programa “Jóvenes Investigadores de Excelencia de la Región de Murcia”, el Grupo de investigación de Hematología y Oncología Clínico-Experimental de la Universidad de Murcia, dirigido por el Académico Numerario Vicente Vicente García presentó la sesión “*Investigación clínica de calidad: formación en translacionalidad*”.

La sesión comenzó con una introducción del académico Vicente Vicente García, que presentó la estructura y líneas de trabajo del grupo de investigación que dirige. El grupo está ubicado en el Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Universitario Morales Meseguer y Centro Regional de Hemodonación de la Región de Murcia. Es un grupo considerado de Excelencia en investi-

gación de la Región de Murcia por la Fundación SENECA y forma parte del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). Sus líneas de trabajo se centran en el estudio clínico-biológico de Síndromes Mielodisplásicos, Neoplasias Mieloproliferativas crónicas, cáncer de mama y próstata, fisopatología plaquetaria y enfermedad tromboembólica. Se trata de un grupo multidisciplinario, donde interactúan clínicos con investigadores más básicos. El grupo tiene en marcha el Master Universitario de Hematología y Oncología Clínico Experimental, que constituye una muy buena oportunidad para ser la puerta de entrada de inicio a la investigación para jóvenes recién graduados.

Tras la presentación del grupo, la sesión



De izq. a dcha: D. Eduardo Osuna, D. Francisco Ayala, D^a. Ana Arroyo, D. Vicente Vicente, D^a. Eugenia de la Morena, D^a. Irene Martínez y D. José A. Nuño de la Rosa.

se desarrolló en cuatro pequeñas intervenciones, que tenían como objetivo mostrar el camino gradual que hay que seguir para llevar adelante una carrera investigadora bien estructurada.

La primera intervención corrió a cargo de Ana Arroyo que comento su experiencia en el tema "Inicio de la carrera Investigadora". Ana es Licenciada en Biología, y alcanzó en el seno del grupo un contrato predoctoral de la Universidad de Murcia. Nos manifestó su experiencia personal en lo que constituye los primeros pasos en investigación, en un grupo clínico pero con una clara y definida vocación translacional. Ella se incorporó a la línea de investigación que estudia el papel que juegan los micro RNA en la regulación del sistema hemostático, que constituye su trabajo de Tesis Doctoral. En estos dos años que viene trabajando, fruto del aprendizaje conseguido, ha logrado conseguir resultados que ha tenido que presentar y discutir públicamente en sus primeras sesiones científicas en el mismo grupo, pero también ha realizado sus primeras aportaciones científicas a Congresos nacionales e internacionales. Ha observado y aprendido lo que es la rigurosidad en la preparación de sus primeras publicaciones en revistas internacionales. Ahora le queda por delante un par de años para finalizar su formación predoctoral que finalizará con la presentación de sus Tesis Doctoral, lo que le llevará al segundo escalón de la carrera investigadora.

La Dra. M^a Eugenia de la Morena presentó el apartado "El segundo escalón de la carrera investigadora", es decir el periodo Postdoctoral. M^a Eugenia es doctora en Medicina y Licenciada en Biología. Defendió su Tesis doctoral hacía aproximadamente un año y medio. Antes de iniciar su formación en el extranjero, consiguió una beca del programa Juan de la Cierva del Ministerio de Educación para permanecer en el grupo. Su paso de predoctoral a Postdoctoral le confiere la responsabilidad de tomar mayor iniciativa e impulsar las líneas de trabajo. Comenzó la dirección de un nuevo investigador predoctoral, y la autorización

de alumnos del Máster, con la dirección de la Tesis Fin de Master. Se ha implicado en varias líneas de trabajo del grupo, si bien su mayor esfuerzo se centra en el estudio de mecanismos de trombofilia hereditaria. Ha realizado estancias de corta duración en centros de prestigio internacional, lo que ha facilitado su inicio de relaciones profesionales con colegas internacionales. Igualmente nos contó como el ser una investigadora Postdoctoral "obliga" a colaborar en la búsqueda de financiación para los proyectos de investigación del grupo, tomar parte activa en la presentación de resultados en reuniones y congresos nacionales e internacionales, participar directamente en la redacción de los manuscritos a enviar o a contestar a los comentarios de los revisores tras la sumisión de los trabajos a revistas internacionales. Su paso siguiente es la búsqueda y selección de un Centro de Excelencia internacional para realizar su estancia post-doctoral en el extranjero.

Prosiguió la sesión la Dra Irene Martínez, doctora en Bioquímica, y que trabaja en el grupo gracias al contrato Miguel Servet conseguido es su fase Postdoctoral en nuestro grupo. Irene refirió como el ser ya una investigadora senior, aunque joven, le confiere la responsabilidad de abrir una línea de trabajo, de la que es responsable, teniendo que buscar financiación e intensificar la relación con los compañeros de grupo para impulsar la productividad científica de la que beneficiarán todos. Su línea de trabajo recae en el papel de la antitrombina en la metastatización-angiogénesis-migración celular, investigación de gran interés y actualidad. Durante este periodo ha dirigido su primera Tesis Doctoral, y varias Tesis Fin de Master. De igual manera ha realizado varias estancias de corta duración en centros internacionales y nacionales. Ha solicitado sus primeros proyectos de investigación en convocatorias públicas nacionales competitivas, participando activamente en la producción científica del grupo, formando parte de su masa crítica en la discusión de resultados y nuevos proyectos.

Finalizó la sesión el Dr Francisco Ayala, investigador senior del grupo y reciente Académico Numerario de nuestra Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Su charla fue "Investigación Clínica; experiencia personal". El Dr. Ayala dio la visión de la madurez del investigador clínico, que tras su larga estancia formativa en un centro de prestigio internacional, como es la Universidad de Harvard, debe llevar adelante la complicada tarea de compaginar la exigente tarea asistencial en Oncología Médica con su línea de trabajo, centrada en cáncer de mama y angiogénesis. Igualmente se esforzó en la puesta en marcha del biobanco en el Hospital Universitario Morales Meseguer. El Dr. Ayala consiguió financiación en diferentes convocatorias lo que le ha permitido impulsar la línea de trabajo. Su línea tiene asignadas a una serie de personas a su cargo, desde predoctorales, técnicos de laboratorio, algún Postdoctoral y compañeros oncólogos, especialmente con el Dr. González-Billalabeitia, que trabajan en esa área. Gracias al trabajo realizado, son varios oncólogos miembros del Servicio que han realizado sus Tesis Doctorales, y otros la están realizando. Son numerosas las publicaciones realizadas en revistas de alto factor impacto. En definitiva, el Dr. Ayala plasmó sin ambigüedades el significado, con sus exigencias y satisfacciones, que conlleva la investigación clínica de calidad, que debe ir aderezado con un componente irrenunciable de translacionalidad.

Conferencias

**Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia
y la Academia de Farmacia Santa María de España,
en colaboración con Analiza y el Hospital la Vega**

Ciclo Sesiones divulgativas: Conferencia
**'La ciencia del vino;
bases científicas de su efecto saludable'**

Impartida

Ilmo. Sr. D. Pedro Martínez Hernández
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía
y de Farmacia de la Región de Murcia

Apertura y bienvenida

Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Presentación del evento

Dr. D. Antonio M. Ballesta
Director Médico de Analiza (Servicio de Análisis Clínicos).
Hospital de la Moncloa de Madrid

Presentación del Conferenciante

Dra. D^a. Inmaculada Viñals
Hospital de La Vega de Murcia

29 de abril de 2015

La ciencia del vino; bases científicas de su efecto saludable

Resumen



D. Pedro Martínez, D. Ginés Madrid y D^a. Inmaculada Viñals.

Las Academias de Medicina y Farmacia de la Región de Murcia, con la colaboración de Analiza y del Hospital La Vega, le invitan a descubrir las bases científicas del efecto saludable del vino.

La historia del vino es tan antigua como la propia humanidad. Por ello el vino ha marcado un carácter distintivo de las civilizaciones y de los pueblos que han sabido elaborarlo y apreciarlo.

El hombre prehistórico sabía con toda seguridad cómo elaborar vino, y los paleontólogos han encontrado fósiles que parecen vestigios de orujo o uvas prensadas. Los más antiguos escritos humanos, incluyendo las tablas de arcilla cuneiforme de Babilonia, o los papiros del antiguo Egipto, contienen numerosas referencias al fruto fermentado de la vid.

Una de las cepas mejor conocidas en tiem-

pos faraónicos fue la Kankomet que se cultivaba en los viñedos de Ramsés III (1198-1167 a. C.). El vino se menciona más de 200 veces en la Biblia, y el hecho de ser elegido por Jesucristo como parte importantísima del ritual fundamental del culto cristiano no hace sino reflejar con luz meridiana la importancia extraordinaria que para los judíos de aquella época tenía el vino.

Hasta el siglo XIX, la mayoría de los vinos que se consumían eran siempre vinos del año debido a las dificultades de conservación. Con Pasteur puede decirse que nació la moderna Enología, que es, en cierto modo, la medicina del vino.

El consumo moderado de vino es una característica más de la alimentación de los países de la cuenca del Mediterráneo. No sólo el tipo de alcohol consumido sino la manera de

consumirlo (muy diferente a como se consume en los países del Norte de Europa) puede actuar como protector de la enfermedad coronaria.

El papel del vino en la dieta Mediterránea se empezó a estudiar a partir de lo que se llamó la “paradoja francesa”. La mortalidad por enfermedad coronaria no era la misma para un francés de Toulouse que para un norteamericano de Stanford (California). En el sur de Francia la tasa de mortalidad era mucho menor y se observó que el consumo de vino tenía algún papel en la relación.

Aunque es difícil recomendar el consumo de alcohol conociendo los efectos perjudiciales del mismo cuando se consume en cantidades excesivas, existen numerosos estudios que relacionan el consumo moderado de vino con la enfermedad coronaria y con la demencia senil, entre otras.

La ciencia del vino: Bases científicas de su efecto saludable

✿ **Pedro Martínez Hernández** ✿

Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía
y de Farmacia de la Región de Murcia

La viña, el olivo, el trigo y la higuera, fueron los cultivos ancestrales de la antigua civilización mediterránea y simbolizan los logros del hombre sedentario, que era capaz de obtener materia prima para a continuación, transformarla y elaborarla con su ingenio y trabajo.

Además, son los componentes fundamentales de la tradicional Dieta Mediterránea, sobre la que tanto se ha debatido en forma positiva.

Desde que Renaud acuñó el término “paradoja francesa” para describir sorprendentemente la baja incidencia de enfermedades cardiovasculares en personas que ingerían grandes cantidades de grasas y además, eran consumidoras de vino tinto, los estudios sobre este tema han sido numerosos.

El primero de ellos, fue el Proyecto MONICA que realizó la OMS y en el que se confirmaba que los franceses aventajaban a los europeos y a los americanos en esa baja incidencia, dejó clara la teoría del efecto beneficioso del consumo moderado de vino.

De los más de 500 componentes que hasta la fecha se han descubierto que tiene el vino (alcohol, azúcares, glicerina y glicerol, compuestos nitrogenados, elementos minerales, sustancias volátiles, vitaminas, ácidos orgánicos, pectinas y mucílagos, etc...), son los derivados fenólicos (no flavonoideos, flavonoideos, los polimerizados y los minoritarios) los que aportan la mayoría de estas propiedades al vino.

En líneas generales, existen numerosos estudios que nos hablan de que el vino, presenta

acciones antiespasmódicas, activa la secreción biliar, protege las paredes arteriales, aporta minerales y favorece la densidad mineral ósea, se recomienda en los casos de anemia, pérdida de memoria, etc..)

Otros trabajos más específicos nos hablan de que el efecto del alcohol tras el consumo moderado de vino, es capaz de elevar los niveles de HDLc, Apo A1 y Apo2; así como disminuye los niveles de LDLc, además de presentar efectos antitrombóticos y antifibrinolíticos. Igualmente hablan del efecto vasodilatador del alcohol por modulación del metabolismo del calcio por activación de las células del músculo liso en los vasos coronarios.

De todos los estudios que se han realizado sobre los componentes polifenólicos del vino, los más destacados hasta la fecha han sido los llevados a cabo sobre el Resveratrol.

Los estudios “*in vitro*” sobre el mismo, han demostrado que ejerce:

- Un efecto inhibitorio sobre la oxidación de las LDL;
- Inhibe la liberación por parte de los leucocitos de Elastasa y B-Glucuronidasa;
- Inhibe la síntesis de los eicosanoides a partir del ácido araquidónico;
- Modula el metabolismo lipídico; inhibe la actividad de la proteína tirosín kinasa de las células tumorales, etc.

En cuanto a los efectos “*in vivo*”, se ha comprobado sus acciones:

- Anti-envejecimiento (activados de las sirtuínas);
- Cardioprotectoras;
- Fitoestrogénicas;
- Antiinflamatorias, anntiasmáticas, antiinfecciosas y anticancerígenas.

Existen en la actualidad numerosos grupos de investigación trabajando sobre la conveniencia del consumo moderado del vino.

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia
y el Ilustre Colegio Oficial de Médicos

Ciclo Conferencias Técnicas

**'El sistema microvascular del cerebro humano;
desarrollo, compartimentos y función'**

Impartida

Ilmo. Sr. D. Miguel Marín Padilla

Catedrático Emérito de Patología y Pediatría de la Geisel Medical School,
Darmouth College, Hanover (New Hampshire).

Académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.
Colegiado de Honor del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Murcia

Apertura y bienvenida

Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

y

Ilma. Sra. D^a. Isabel Montoya Martínez

Presidenta del Ilustre Colegio Oficial de Médicos

Presentación del Conferenciante

Excmo. Sr. D. Guzmán Ortuño Pacheco

Presidente de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

7 de mayo de 2015

Discurso de presentación

del Excmo. Sr. D. Miguel Marín Padilla

✿ Guzmán Ortuño Pacheco ✿

Presidente de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

A finales del siglo XIX y principios del XX, el Científico español Santiago Ramón y Cajal utilizó la técnica de Golgi en sus investigaciones pioneras sobre la estructura microscópica del cerebro, y, en 1906, Cajal y Golgi compartieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por su trabajo. Para averiguar cómo Cajal, considerado como el padre de la neurociencia moderna, fue capaz de ver y entender el cerebro, Marín-Padilla viajó desde EE.UU. al Instituto Cajal de Madrid, a finales de los 60, al comienzo de su carrera como investigador en Dartmouth. Aprender el método de Golgi influyó profundamente en su carrera como investigador, *“también aprendí lo paciente que se debe ser”*, Marín-Padilla recuerda, y añade *“traje una técnica nueva a EE.UU. y empecé a usarla. Todo el mundo pensaba que estaba loco por usar un método tan viejo. Pero yo sabía que era un buen método, y tuve un montón de tiempo para usarlo durante los largos inviernos de Nueva Inglaterra, en el estado de New Hampshire. Lo hice todo yo mismo, –comenta, al punto de ser conocido como el investigador solitario–; como director de departamento de Patología Pediátrica, añade, obtuve y corté el cerebro a mano con una hoja de afeitar en pequeñas secciones, las teñí con dicromato de potasio y nitrato de plata durante cuatro días y empecé a estudiar.”*

Su trabajo minucioso y constante ha dado lugar a muchos descubrimientos importantes: Fue fundamental para establecer que las neuronas no se extienden sus ramas hasta las ca-

pas superficiales de la corteza (como se creía anteriormente), sino al revés, una vez que alcanzan la superficie cerebral se prolongan hacia abajo. Miguel proporcionó algunos de los primeros datos para mostrar que neuronas de morfología anormal se encontraban en pacientes con dificultades cognitivas, en niños con síndrome de Down o en aquellos que desarrollaron epilepsia, como resultado de daño cerebral perinatal.

“Estos descubrimientos abren una gran ventana en el estudio del cerebro, porque ahora sabemos que los trastornos neurológicos pueden estar relacionados con las neuronas estructuralmente anormales en lugar de a la neuroquímica cerebral anormal”, dice Marín-Padilla. *“De repente hay un enorme campo delante de nosotros para ser investigado.”* *“Él es una persona increíble”*, dice Henderson, profesor de Fisiología y Neurobiología en la Geisel Medical School, *“Él es alguien que ha hecho descubrimientos muy interesantes y fundamentales que han cambiado la neurociencia. Fue uno de los primeros en describir las neuronas pioneras, también llamadas de Cajal-Retzius y como su nombre lo indica, son fundamentales en la creación de las vías por las que el resto de las neuronas en el cerebro migran a su correcto lugar, fue un descubrimiento importante y fundamental”*.

Desde su retiro hace 15 años, Marín-Padilla ha gastado una buena cantidad de tiempo en una habitación en su casa que él llama el

“*Sancta Sanctorum*”, que alberga su colección de más de 5.000 preparaciones teñidas con el método de Golgi, su viejo microscopio, y muchos libros. Cuando tiene una idea se va al microscopio y trata de comprobar si tiene una base morfológica que la sustenta.

“Miguel ha venido publicando desde 1950 y no sólo en revistas oscuras”, dice Henderson, y añade, “*Es fenomenal que haya tenido este tipo de longevidad en una carrera científica, y aún sigue escribiendo sobre aspectos del cerebro que siguen despertando interés en el mundo científico*”. Mientras Marín-Padilla es humilde de sus logros, es consciente de que la técnica que ha utilizado durante casi 50 años lo diferencia de otros neurocientíficos. Debido a la paciencia y dedicación que el método de Golgi requiere, hay pocos, más bien ninguno, dispuesto a seguir sus pasos. Ha colaborado en varios libros sobre la neurociencia y ha reunido a sus observaciones en un libro sobre ‘*La corteza motora del cerebro humano: Desarrollo prenatal y Estructura*’ (Springer, 2011), que dedicó a su amada esposa Teresa. Sus trabajos más recientes, han sido “*El Cerebro intracerebral sistema microvascular humano: Desarrollo, Estructura y Función*”, y “*Las células de Cajal-Retzius*”, ambos publicados en *Frontiers in Neuroanatomía*,

Entusiasta y tan devoto como siempre a por el método de Golgi, Marín-Padilla no está seguro de lo que depara el futuro. “*Pero yo sé una cosa*”, dice. “*Voy a seguir estudiando el cerebro humano desde tres parcelas: neuronal, vascular y glial. ¡Yo no sé lo que voy a encontrar en el camino. Lo que es sorprendente para mí es que tengo 85 años y todavía estoy persiguiendo este sueño!*”.

El Dr. Marín-Padilla enseñó Anatomía Patológica General a los estudiantes de medicina de Dartmouth y la Patología del Desarrollo a los pediatras y neonatólogos, durante más de 40 años. Debido a su enorme prestigio la Escuela Geisel de Medicina creó en su honor la Cátedra de Excelencia en Educación Médica Miguel Marín Padilla y la Medalla Miguel Marín Padilla.

Profeta es su tierra, el Profesor Marín-Padilla es Hijo Predilecto de Jumilla, Académico de Honor de la RAMM, Colegiado de Honor del Muy Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Murcia, Medalla de Oro de la Región de Murcia, candidato al Premio Príncipe de Asturias de la Ciencia, a propuesta de la Asamblea Regional de Murcia, y también Jumillano Ilustre, distinción concedida por la Asociación de Amigos de Jumilla, Presidente de Honor de AFAD (Asociación de Familiares de enfermos de Alzheimer) de Jumilla y Presidente de Honor del Consejo Regulador de la D.O. Jumilla.

Su trabajo ha contribuido a la comprensión de los principios fundamentales que rigen los orígenes embrionarios de la corteza cerebral de los mamíferos. Una de sus últimas y reciente publicaciones versa sobre la microvasculatura cerebral y de cómo los vasos sanguíneos crecen en el cerebro durante el desarrollo, de lo que nos va a hablar esta tarde.

Bienvenido a tu casa Miguel.

The human brain intracerebral microvascular system: development and structure

✿ Miguel Marín Padilla ✿

Catedrático Emérito de Patología y Pediatría de la Geisel Medical School,
Dartmouth College, Hanover (New Hampshire).

Académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.
Colegiado de Honor del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Murcia

The capillary from the meningeal inner pial lamella play a crucial role in the development and structural organization of the cerebral cortex extrinsic and intrinsic microvascular compartments. Only pial capillaries are capable of perforating through the cortex external glial limiting membrane (EGLM) to enter into the nervous tissue, although incapable of perforating the membrane to exit the brain. Circulatory dynamics and functional demands determine which capillaries become arterial and which capillaries become venous. The perforation of the cortex EGLM by pial capillaries is a complex process characterized by three fundamental stages: (1) pial capillary contact with the EGLM with fusion of vascular and glial basal laminae at the contact site, (2) endothelial cell filopodium penetration through the fused laminae with the formation of a funnel between them that accompanies it into the nervous tissue while remaining open to the meningeal interstitium and, (3) penetration of the whole capillary carrying the open funnel with it and establishing an extravascular Virchow-Robin Compartment (V-RC) that maintains the perforating vessel extrinsic (outside) the nervous tissue through its entire length. The V-RC is walled internally by the vascular basal lamina and externally by the basal lamina of joined glial cells indefinitely.



D. Miguel Marín Padilla.

The VRC outer glial wall appear as an extension of the cortex superficial EGLM. All the perforating vessels within the V-RCs constitute the cerebral cortex extrinsic microvascular compartment. These perforating vessels are the only one capable of responding to inflammatory insults. The V-RC remains open (for life) to the meningeal interstitium permitting the exchanges of fluid and of cells between brain and meninges. The V-RC function as

the brain sole drainage (prelympatic) system in both physiological as well as pathological situations. During cortical development, capillaries emerge from the perforating vessels, by endothelial cells growing sprouts analogous to their angiogenesis, entering into their corresponding V-RCs. These new capillaries to enter into the nervous tissue must perforate through the V-RC outer glial wall, a process analogous to the original perforation of the cortex EGLM by pial capillaries. These emerging capillaries are incapable of reentering the V-RCs and/or perforating vessels. As the new capillary enters into the nervous tissue, it becomes surrounded by glial endfeet and carries a single basal lamina (possibly glial). Capillaries emerging from contiguous perforators establish an anastomotic plexus between them, by mechanisms still poorly understood. The capillaries of this anastomotic plexus constitute the cerebral cortex intrinsic microvascular compartment and together constitute the so-called blood-brain-barrier. The intrinsic capillaries are changing and readapting continuously, by both active angiogenesis and reabsorption, to the gray matter neurons developmental and functional needs. The brain intrinsic capillaries are among the most active microvessels of the human body. Unresolved developmental and functional aspects concerning the cerebral cortex intrinsic capillary plexus need to be further investigated.

(Keywords: EGLM, endothelial cell filopodium, human brain, intracerebral microvascular system, meningeal inner pial lamella).

Introduction

The CNS vascularization is an ascending process that accompanies the anatomical and functional maturations of its various territories. It starts at the myelencephalon and ascends sequentially through the metencephalon, mesencephalon, diencephalon, and finally the telencephalon (*Klosovskii, 1963; Strong, 1964; Bär and Wolff, 1972; Gamble, 1975; Wolff et al., 1975*). Important interrelationships between the meningeal tissue and the perforating vessels have been described in a variety of studies (*Mall, 1904; Strong, 1964; Pape and Wigglesworth, 1979; Hauw et al., 1975; Nabeshina et al., 1975; Krahn, 1982; Krisch et al., 1982, 1983; Marín-Padilla, 1985, 1988*). This paper describes an additional anatomical and functional concerning the entrance of pial capillaries into the nervous tissue and about the interrelationships between intracerebral microvascularization and the neuronal maturation of the cortex gray matter.

The embryonic development of the human brain vascular system is highly complex and involves the sequential formation of various independent, although interrelated, vascular compartments outside as well as inside the cerebral cortex. These embryonic processes establish intracerebral extrinsic and intrinsic microvascular compartments throughout the cortex gray (where most neurons reside) and white matters. Some developmental, anatomical, histological, and functional aspects of these processes remain poorly understood. To more fully understand how the cortex gray matter intracerebral microvascular compartments are developed, we must correlate them with the stratified and ascending maturation of its neuronal, fibrillar, and glial systems (*Marín-Padilla, 2011*). A better understanding of how these complex vascular and cellular processes will provide valuable insights into the human cerebral cortex basic cytoarchitectural and functional organizations. Such an understanding may also help in interpreting the evolving neuropathology of epilepsy that results

from perinatal brain damage (Marín-Padilla, 1996, 1997, 1999, 2000; Marín-Padilla et al., 2002) as well as that of some neurodegenerative encephalopathies (Marín-Padilla and Kopman, 2011).

Capillary angiogenesis (and reabsorption) is a universal process in the vascularization of any tissue. It has been described in a variety of experimental models, including: transparent chambers (Clark and Clark, 1939), corneal implants (Ausprunk and Folkman, 1977; Ausprunk, 1979) tissue cultures (Sholley et al., 1984; Madri et al., 1983), tumors (Ausprunk and Folkman, 1977; Folkman, 1982) and inflammatory processes (Schoefl, 1963; Ryan and Majno, 1977; Majno and Joris, 1978; Cotran, 1982). Some aspects concerning the cerebral cortex extrinsic and intrinsic microvascular compartments of humans and other mammals remain incompletely studied and understood.

This paper explores the embryology, anatomy, histology, and some functional aspects of the human cerebral cortex microvascular system, emphasizing the sequential and interrelated progression of its extracerebral and intracerebral compartments. Also highlighted are the concomitant stratified and ascending structural and functional interrelationships among the cortex gray matter neuronal, microvascular, and neuroglial systems. The paper emphasizes that the classic Golgi's staining method (Golgi, 1873) historically considered to be an excellent tool to study CNS neurons, can also be a successful tool to study the development and morphology of the mammalian brain microvasculature, and that of its fibrous (white matter), protoplasmic (gray matter), and first lamina astrocytes (Marín-Padilla, 1985, 1995, 2011). Cajal used and modified the rapid Golgi method to study the brain of newborn infants (Cajal, 1899a,b, 1890a,b) and I have also modified it to study the human brain's prenatal development. A detail description of this classic technique, including its unique staining capabilities, contributions, advantages and disadvantages, misunderstan-

dings, and technical advices has appeared in a special chapter (*The Golgi Reaction*). A Personal Quest in a recently published book (Marín-Padilla, 2011).

The observations presented herein are largely based on rapid Golgi and electron microscopic research studies (Marín-Padilla, 1967, 1971, 1978, 1985, 1987, 1988, 1992, 1995, 2011) as well as from literature descriptions (Andres, 1967a,b; Jones, 1970; Pape and Wigglesworth, 1979; Krahn, 1982; Krischetal., 1983; Krisch and Buchheim, 1984; Mrzljaket al., 1988).

The Human brain's vascular system

The human and mammalian brain's vascular system have three distinct and interrelate components: the extracerebral or meningeal compartment, and the intracerebral dual extrinsic and intrinsic microvascular compartments (Table 1). Their sequential embryonic development begins in the very young embryo with the establishment of the extracerebral meningeal compartment that covers the surface of the growing brain followed by that of the intracerebral extrinsic (perforating vessels) microvascular compartment, from which the intrinsic microvascular compartment (the blood-brain-barrier) subsequently evolves (Table 1).

Table 1 | Human cerebral cortex vascular system components.

| |
|---|
| 1. Extracerebral meningeal compartment |
| (a) Dural lamella: main venous sinuses |
| (b) Arachnoidal lamella: main arteries and veins |
| (c) Pial lamella: pial capillary anastomotic plexus |
| 2. Intracerebral extrinsic microvascular compartment ^a |
| (a) Perforating capillaries (eventually arterioles and venules) |
| (b) Virchow-Robin space, the cortex drainage (prelymphatic) system |
| 3. Intracerebral intrinsic microvascular compartment ^a |
| Intrinsic capillary anastomotic plexus between contiguous perforators, the cortex blood brain barrier (BBB) |

^aBoth, the extrinsic (directly) and the intrinsic (indirectly) intracerebral microvascular compartments evolve from the Pial Capillary Anastomotic Plexus.

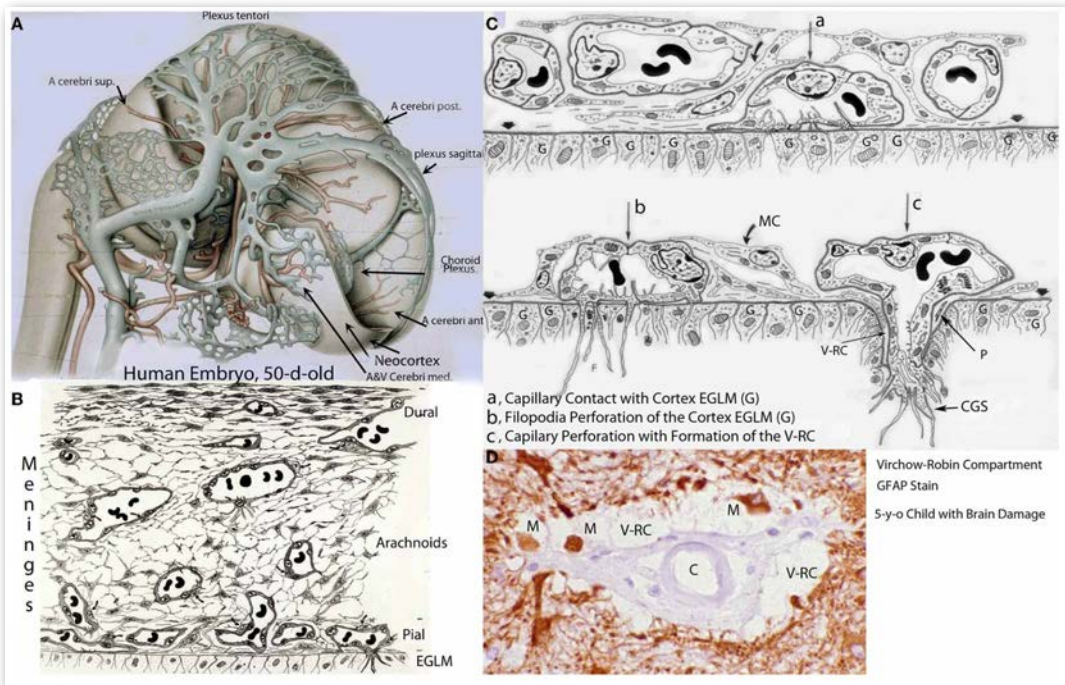


FIGURE 1 | Various developmental aspects of the human brain embryonic vascular system. (A) Streeter drawing of a 50-day-old human embryo (Streeter, 1918) showing the meningeal compartment main vessels. The cerebral cortex (neocortex), not yet vascularized, is covered by arachnoidal vessels and its surface appears smooth and without a pial capillary plexus. **(B)** Schematic representation of a 50-day-old human embryo's meninges, showing the vessels of its dural, arachnoidal, and pial lamellae. Also a pial capillary anastomotic plexus covers the cortex surface in close proximity to its external glial limiting membrane (EGLM), composed of glial endfeet covered by basal lamina material. The filopodia of one of the capillaries (lower right on ELGM layer) are perforating and entering into the brain nervous tissue. **(C)** Schematic representation of the three developmental stages of pial capillaries entering into the cortex: (a) pial capillary contact with cortex EGLM with fusion of both vascular and glial basal laminae, (b) endothelial cell filopodia perforation through the fused basal laminae and entrance into the nervous tissue, and (c) capillary perforation and entrance into the nervous tissue with formation of the extravascular Virchow-Robin Compartment (V-RC) around the vessel. At this stage, some meningeal cells (MC) enter into the V-RC accompanying the vessel (P) and become the source of its smooth muscles. By the continued incorporation of additional glial endfeet around the perforating vessel, the surface EGLM seems to be extending into the brain accompanying it. The V-RC accompanies the perforating vessels through its entire length while remaining open to the meningeal interstitium, functioning as the brain's sole drainage (prelymphatic) system. Perforating vessels remain outside of the nervous tissue and together they represent the brain's extrinsic microvascular compartment. A Glial fibrillary acidic protein-stained brain section of a 5-year-old child with brain damage, showing the V-RC with its central vessel **(D)**, the perivascular spaces (V-RC) with several stained macrophages (M), and its glial stained outer wall. Some macrophages seem to be entering into the V-RC extravascular space. The stained macrophages seem to have phagocytized glial products from the damaged site. Key: G, glial end feet; V-RC, Virchow-Robin Compartment; M, Macrophages; CGS, perforating capillary growing tip; MC, meningeal cell; P, pericytes.

The extracerebral or meningeal compartment contains three essential constituents: the outer dural, the middle arachnoidal, and the inner pial lamellae (Table 1). The dural lamella contains the main venous sinuses, the arachnoidal lamella contains the brain main arteries and veins, and the pial lamella contains the pial capillary anastomotic plexus (PCAP) (Figures 1 A,B and 2 A,B). The meningeal com-

partment, with all its essential vascular components, is already recognizable in 50-day-old human embryos (Streeter, 1918). The establishment of the meningeal compartment occurs before the brain intracerebral microvascularization begins (Marín-Padilla, 1985, 2011).

Most descriptions of the human brain vascular system refer almost exclusively to its meningeal compartment, which has been amply

described in the literature. Padget described and beautifully illustrated the complete embryonic development of the human brain dural sinuses and that of its arachnoidal veins and arteries (Padget, 1948, 1957). Although her work remains classic, she makes no mention of the PCAP within the inner meningeal lamella. Moreover, the crucial role that the pial capillaries play in the cerebral cortex intracerebral microvascular development has remained inadequately studied. Using electron microscopic and rapid Golgi preparations, the development, composition, organization, and role the pial capillary plexus plays in establishing the brain intracerebral microvasculature are analyzed and discussed herein.

The pial capillary anastomotic plexus

The PCAP is an essential component of the inner meningeal lamellae and hence is extracerebral. Its capillaries represent the source of all the perforating vessels that will enter into the cerebral cortex during both its prenatal and postnatal developments. The pial perforating capillaries will progressively establish the brain intracerebral microvasculature. Eventually, the perforating vessels will participate in the formation of the brain's intracerebral intrinsic microvascular compartment (Table 1). The PCAP is composed of innumerable and closely linked capillaries of variable sizes that cover the entire surface of the developing brain (Figures 1A–C, 2A,B, 3A). The capillary size ranges from 3 to 7 μm in diameter. The PCAP thickness ranges between 7 and 9 μm and is extremely fragile. In addition to the capillary plexus, the inner meningeal lamellae has scattered meningeal cells, including fibroblasts, pericytes, cells of neural crest origin, collagen fibers and interstitial spaces bathed by cerebrospinal fluid (Figures 1C, 3A). Despite the fundamental role of the PCAP in the intracerebral microvascularization of the mammalian brain, it has not been adequately described in most embryology textbooks (Pad-

get, 1948, 1957; Hamilton et al., 1972; Larsen, 1997; O'Rahilly and Müller, 1999). Why has this important meningeal vascular component been essentially ignored? Perhaps, two facts

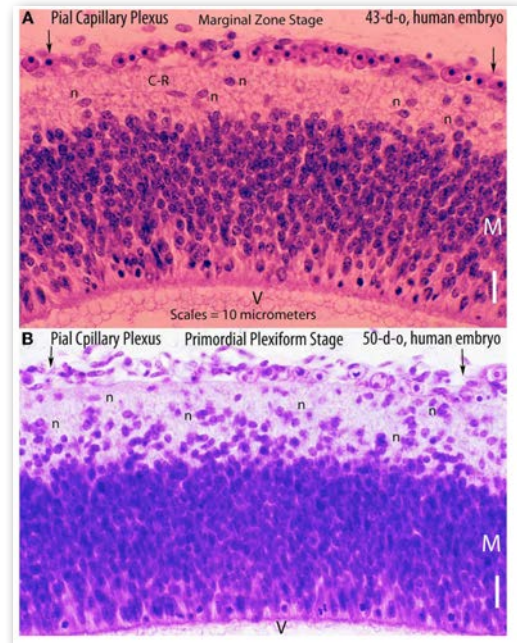


FIGURE 2 | Hematoxylin and eosin stained sections of the cerebral cortex of (A) a 43-day-old embryo (tubal pregnancy) and of (B) a 50-day-old embryo (hysterectomy) showing the rich pial anastomotic capillary plexus that covers their still-unvascularized cerebral cortex. The pial capillaries are numerous, very small, and invisible to the naked eye. At this early embryonic age, they still contain nucleated red cells. The embryos cortical developments are at the marginal zone (43-d-o) and the primordial plexiform (50-d-o) stages. A variety of neurons (n) are recognized above the matrix (M) zone, including a horizontal Cajal-Retzius cell (C-R). Key: V, ventricle. Scale=10mm.

could explain the oversight. The PCAP capillaries are invisible to the naked eye (Figures 1B,C, 2A,B, 3A). And the meninges removal (customarily done in brain inspection and dissection) invariably carries the entire pial capillary plexus with it, leaving the brain surface smooth and without any apparent vascularization. A strong magnifying glass or a dissecting microscope is necessary to visualize the innumerable small openings throughout its entire surface. These orifices are formed by either en-

tering arterial or by exiting venous vessels. In fact, the openings are the apertures of the Virchow-Robin compartments (V-RCs) that contain the entering and exiting vessels severed by the meninges removal. In the newborn brain, each exiting venous vessel, which has a slightly larger opening than that of entering vessel, is surrounded by 6-8 smaller entering arterial vessels, perhaps defining vascular territories. It is important to emphasize that the intervascular distance among these vascular orifices remains essentially unchanged throughout the entire cortical surface and ranges between 400 and 600 μm . The intervascular distance between these orifices also defines the dimension (width) of the intrinsic microvascular compartment formed among them throughout the cortex gray matter. This intervascular distance, despite the increasing number of perforators and the brain progressive increase in both size and volume, remains essentially unchanged during both its prenatal and postnatal developments (Marín-Padilla, 2011).

The growth and expansion of the PCAP parallels that of the cerebral cortex, and is carried out by the continued incorporation of new capillaries either from the arachnoidal vessels and/or by local active angiogenesis. The size (diameter) of pial capillaries varies, including very small, probably representing growing ones (Figure 3A). There are also growing (sprouting) capillaries characterized by the formation of internal as well as external filopodia, the presence of an occasional mitoses and the incorporation a new endothelial cells into their wall (Figure 3A). These growing capillaries are the one that first establish contact with the cortex EGLM (Figure 3A). Among the capillaries, there are a variety of meningeal cells, collagen fibers, and meningeal interstitial spaces with circulating cerebro-spinal fluid (Figures 1B,C, 3A). Some of these meningeal cells will accompany the perforating vessel into the brain and possibly become the source of its smooth muscles (Figures 1C, 3C, D).

The mammalian cerebral cortex's four early developmental stages (neuroectodermal,

marginal zone, primordial plexiform, and pyramidal cell plate early formation) evolve within a still avascular cortex covered by a rich PCAP (Marín-Padilla, 2011). Undoubtedly, the close proximity of pial capillaries to the neuronal and fibrillar elements of these early developmental stages diffuses the necessary oxygen for their survival (Figures 1C, 2A,B, 3A). In humans, a PCAP covering the cerebral cortex is already recognized in 6- and 7-week-old embryos (Figures 2A, B). Their cortical developments are at the marginal zone (6-w-g) and the primordial plexiform (7-w-g) stages, respectively. At this early embryonic age, the pial capillaries still contain numerous nucleated red cells (Figures 2A, B). In the developing human cerebral cortex, and that of other mammals, these early functional stages precede the formation of the pyramidal cell plate that represents a mammalian innovation (Marín-Padilla, 1971, 1978, 1992, 1998). During the subsequent prenatal and postnatal development, and for as long as the cortex is functionally expanding, the PCAP continues to grow covering the expanding cortical surface, as additional pial capillaries as well as additional perforating vessels are incorporated as needed.

Pial capillary perforation of the cerebral cortex

The PCAP capillaries are surrounded by vascular basal lamina and they are separated from the underlying nervous tissue by the brain external glial limiting membrane (EGLM) that is also entirely covered by basal lamina material manufactured by the glial cells (Marín-Padilla, 1985, 1987, 1988, 2011). Consequently, during the mammalian brain vascularization a remarkable developmental event occurs repeatedly, namely: two different types of tissues covered by their respective and specific basal laminae establish structural and functional interrelationships. Blood capillaries, of mesodermal origin, covered by their own basal lamina

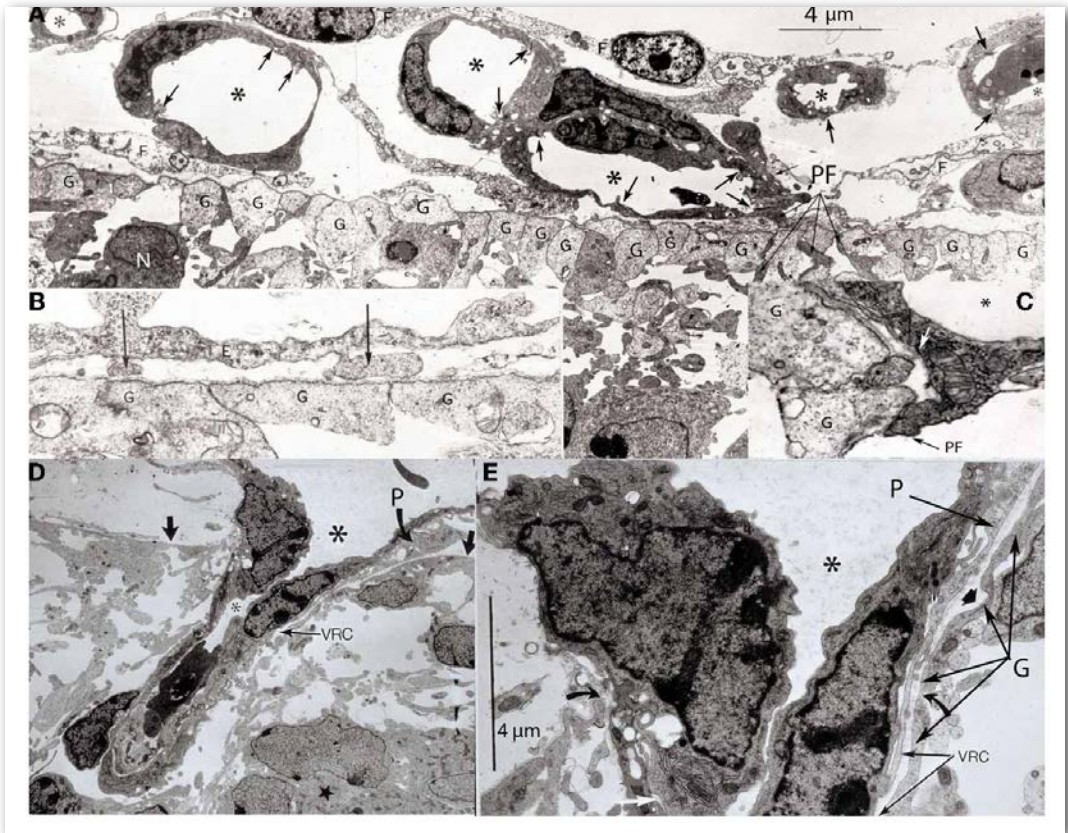


FIGURE 3 | Various electron photomicrographs, from the brains of 12-day-old hamster embryos, showing various aspects of the perforation of the cerebral cortex external glial limiting membrane by pial capillaries. **(A)** Photomicrograph (4 μm -scale) showing that the cerebral cortex delimited by the external glial limiting membrane (EGLM) composed of glial endfeet (G) covered by basal lamina material a several pial capillaries above it. The capillaries (*) are composed of endothelial cells separated by junctions (arrows) and their size varies, including very small (possibly growing) capillaries. One of the capillary has established direct contact with the cortex EGLM, with fusion of both vascular and glial basal laminae, and some endothelial cell filopodia (PF, long fine arrows) that already have perforated through the EGLM and penetrate into the nervous tissues. This pial capillary is a growing one with numerous internal and external filopodia as well as a sliding endothelial cells over its wall. **(B)** Detail of endothelial cell filopodia establishing early contacts with the cortex EGLM. **(C)** Detail of the entrance of an endothelial cell filopodium (PF) into the nervous tissue, through the fused vascular and glial basal laminae, with the formation of a funnel (white arrow) that remains open to the meningeal interstitium. **(D)** Low-power view showing a pial capillary (*) entrance into the nervous tissue through the EGLM (arrows) with the formation of the Virchow-Robin Compartment (V-RC) around it, and the penetration of a meningeal cell (P) into the extravascular space. The growing sprout of the perforating vessels is composed of several advancing endothelial cells. **(E)** High-powered view (4 μm scale) of a pial perforating capillary (*) showing its entrance into the cortex (curved arrows) and the formation of the extravascular V-RC (V-RC) around it. The continuous incorporation of additional glial endfeet (G) to the V-RC outer wall seems as an extension the surface EGLM that keep the vessels extrinsic (outside) of the nervous tissue. The entrance of a pericytes (P) from the meningeal space into the extravascular V-RC is also shown. The V-RC remains open to the meningeal interstitium and function as the brain's sole drainage (prelymphatic) system.

contact and penetrate into the brain, which is a neuroectodermal tissue also covered by its own glial basal lamina. How this remarkable dual (contact and subsequent incorporation) event occurs has been seldom described. How

these two different –vascular and glial– basal laminae behave during the brain microvascularization is analyzed and described herein.

The developing mammalian cerebral cortex (and CNS) is covered by an EGLM com-

posed of radial glial endfeet, united by gap junctions, which are covered by basal lamina material manufactured by the glia cells (Figures 1B, C, 3A, B). It represents an anatomical boundary that delimits the cerebral cortex (and entire CNS) from surrounding tissues maintaining its anatomical integrity. It represents the original basal plate, covered by basal lamina, of the embryonic neuroectoderm before its closure. Its subsequent closure into a neural tube explains the EGLM superficial (external) location throughout the brain (and CNS). During early embryonic development, the radial glial cells supply the necessary endfeet for the EGLM maintenance and integrity. Later in prenatal and during postnatal cortical maturation, the glial endfeet necessary for its progressive expansion, maintenance, and integrity are supplied by first lamina special glial (astrocytes) cells (Marín-Padilla, 1995). Any EGLM injury, which often occurs in perinatal hypoxic and/or ischemic brain damage, invariably results in the formation of pathological lesions (leptomeningeal heterotopias) as neuronal (neurons and fibers) elements escape into the meningeal interstitium through the resulting ruptures (Marín-Padilla, 1996).

Although the human cerebral cortex begins its neuronal development around the 6th week of gestation, its intracerebral microvascularization does not begin until the 8th week. The mammalian cerebral cortex primordial (embryonic) neuronal and fibrillar organizations resemble that of amphibians and reptiles (Marín-Padilla, 1971, 1978). The pyramidal cell plate, which is a mammalian innovation, becomes incorporated into this primordial cortical organization separating its elements into upper (first lamina) and lower (subplate) zones. In the developing human cerebral cortex, the pyramidal cell plate begins its incorporation into the developing gray matter, around the 8th week of gestation and is nearly completed by the 15th week (Marín-Padilla, 2011). All pyramidal neurons precursors, attracted by the protein Reelin, must arrive at the first lamina and establish function-

nal contacts with Cajal-Retzius neurons (Marín-Padilla, 1992). All true pyramidal neurons will remain functionally anchored to the first lamina for life. Consequently, they must elongate their apical dendrite, first anatomically, to accommodate the arrival of subsequent pyramidal neurons and later functionally, by adding functionally active synaptic membrane, during the neuron ascending functional maturation (Marín-Padilla, 1992, 2011). The cerebral cortex intracerebral microvascularization starts through proximal (ventral) cortical regions and progresses through the distant (dorsal) regions, following and paralleling the arrival and penetration (under the EGLM) of neurons and fibers from extracortical sources (Zecevic et al., 1999; Marín-Padilla, 2011) as well as the subsequent arrival and incorporation of pyramidal neurons into its developing gray matter.

A rich pial anastomotic capillary plexus covering the entire cerebral cortex is already recognized in 6- and 7-week-old human embryos, which is fully established before the initiation of the cortex intracerebral microvascularization (Figures 2A, B). To enter into the cerebral cortex, the pial capillaries must perforate through the EGLM. Pial capillaries are the only vessels capable of perforating through the cortex EGLM to enter into the nervous tissue. However, they are incapable of perforating the membrane to exit the brain. During development, circulatory dynamics determine which capillaries become entering arterial and which capillaries become exiting venous. Throughout both prenatal and postnatal cortical development, and for as long as the brain is functionally expanding, new pial perforating vessels continue to enter into the cortex by the same mechanism; circulatory dynamics and increased functional demands will continue to determine their arterial or venous function as well as their eventual size and diameter. In other CNS regions, nerves can also perforate the EGLM to enter as well as to exit the nervous tissue (Andres, 1967a,b).

The pial capillary perforation of the cortex

EGLM is a complex and sequential developmental process. It consists of three distinct and sequential events: (1) pial capillary contact with the EGLM with fusion of vascular and glial basal laminae, (2) endothelial cell filopodia perforation of the EGLM through the fused laminae, and (3) whole capillary perforation of the EGLM with penetration into brain and the formation of the extravascular Virchow-Robin compartment (V-RC).

Some pial capillaries approach and establish directly contact the cortex EGLM, followed by the fusion of vascular and glial basal laminae at the contact site (Figures 1C, 3A–C). Pial capillaries endothelial cell filopodia are the first to establish contact with the EGLM (Figures 3B, C). The fusion of both basal laminae is followed by the endothelial cell filopodium perforation through the EGLM and its entrance into the nervous tissue (Figures 1C, 3A, C). The individual filopodium perforates through the fused basal laminae, thus preserving the brain's anatomical integrity. The fused laminae create a funnel around the perforating filopodium that will accompany it into the brain while remaining open to the meningeal interstitial space (Figures 3A, E).

Subsequently, the entire pial capillary penetrates into the nervous tissue through an opening that is surrounded by the fused basal laminae, retaining the brain anatomical integrity (Figures 1C, 3D, E). The original funnel formed between the fused basal laminae accompanies the perforating capillary into the brain (Figures 1C, 3D, E). The extravascular space that surrounds the entering vessels will maintain it extrinsic (outside) of the nervous tissue while remaining open to the meningeal interstitium (Figures 3D, E). This extravascular space, known as the V-RC, is recognized in both developing and adult brains (Figures 1C, D, 3D, E). The V-RC is externally walled by the glial basal lamina and internally by the vascular basal lamina (Figures 1C, D, 3D, E). The incorporation of the additional glial endfeet covered by basal lamina, to the growing V-RC, appears as if the superficial EGLM has

extended into the cortex around the perforating vessel (Figures 1C, 3D, E). The incorporation of additional glial endfeet around the perforating vessel, maintains it extrinsic to the nervous tissue throughout its entire length (Figures 1C, 3D, E).

Some measurements (size and diameter) of the pial perforating vessels have been carried in the motor cortex of newborns infants, using rapid Golgi preparations (Marín-Padilla, 1985, 1988, 2011). In Golgi preparations, the vessel outer endothelial wall is covered by silver precipitate, hence rendering it visible. Therefore, the measurements represent the vessel outer diameter. In the newborn motor cortex, the diameter of perforating capillaries (the most common and abundant type) ranges between 5 and 8 μ m; that the arterioles from 10 to 15 μ m; and that venules from 16 to 20 μ m. The size variability reflects their different functional demands. It must be emphasized that because only pial capillaries are capable of perforating the cortex EGLM to enter into the brain, all perforating vessels (arterioles, venules, arteries, and veins) subsequently recognized throughout the cerebral cortex prenatal and postnatal developments have evolved from original pial capillaries (Marín-Padilla, 2011). Circulatory dynamics and functional demands will determine the perforating vessels eventual size or diameter. During prenatal development, the eventual balance between perforating arterial and venous vessels is constantly changing and they adapt to the growing brain functional needs. During postnatal brain maturation, additional functional demands will continue to influence the original perforating vessels sizes and diameters.

Intracerebral extrinsic microvascular compartment

All perforating vessels within V-RCs, throughout the cerebral cortex, constitute the brain's intracerebral extrinsic microvascular compartment. The thick rapid Golgi pre-

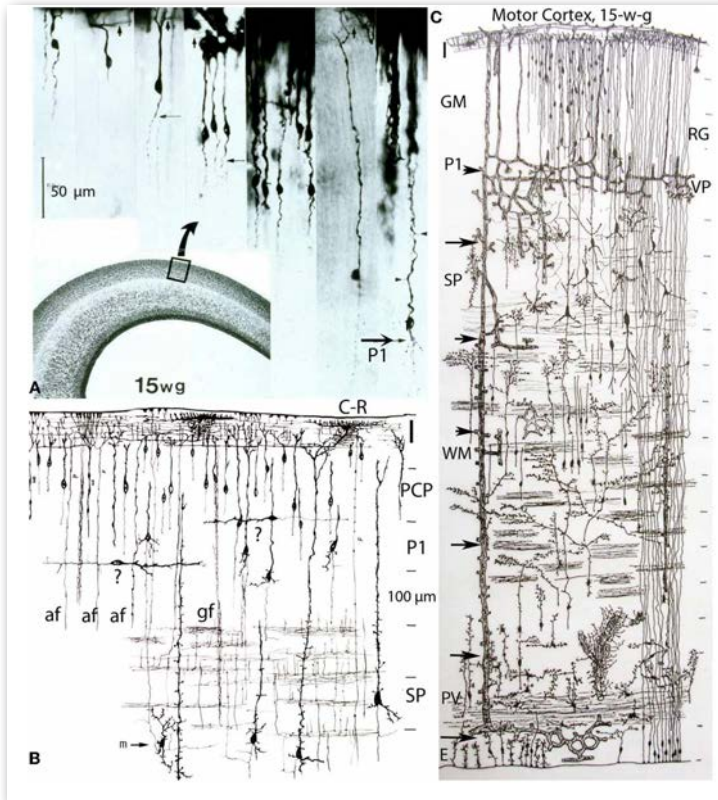


FIGURE 4 | Composite of a photomicrograph and two camera lucida drawings, from rapid Golgi preparations, illustrating various aspects of the developing cerebral cortex (motor region) of a 15-week-old human embryo. At this age, the thickness of the cerebral cortex, at the motor region, is around 2mm. **(A)** Montage of photomicrographs (50µm scale) showing, at least 7 different pyramidal cell strata with neurons ranging in size from 40µm for the upper, smaller, and last to reach the Cajal-Retzius cells of the first lamina, to 275µm for the lower, larger, and first to reach the Cajal-Retzius cells. At this age, the deepest and older pyramidal neurons (P₁) have started to develop short basal dendrites (arrow) and a few apical dendritic spines (small arrow heads) indicating the beginning of their ascending functional maturation. The pyramidal neurons of the upper strata are still immature with smooth and spineless apical dendrites and descending axon that start to reach the white matter. Cajal-Retzius horizontal axonic fibers (small arrows) are also recognized within the first lamina. The formation of the pyramidal cell plate that started around the 8th week of gestation is nearly complete at this age. **(B)** Composite of camera lucida drawings (100µm scale) from rapid Golgi preparations comparing the size, location, interrelations, and organization of the neuronal, and fibrillar elements of its basic neuronal, fibrillar, microvascular, and glial elements. Intrinsic capillary anastomotic plexuses, between adjacent perforators, are recognized through the ependymal (E), paraventricular (PV), white matter (WM), subplate (SP), and lower gray matter (GM) zones (arrows). Some perforating vessels reach the paraventricular zone, few reach the white matter and many more reach the gray matter. Fibrous (white matter) and early protoplasmic (gray matter) astrocytes are recognized around their capillaries. At this age, the cortex gray matter starts to develop its first intrinsic microvascularization (VP) through its deepest, older and maturing pyramidal cell (P₁) stratum. The remaining gray matter (GM) pyramidal cell strata are still immature at this age. Also, at this age, the deep primordial neurons of the subplate zone start to lose their original functional attachment to first lamina Cajal-Retzius cells. The white matter is crossed by bundles of corticopetal and corticofugal axonic fibers and by numerous ascending glial and neuronal precursors. Glial cell precursors of fibrous astrocytes and oligodendrocytes are recognized accompanying the white matter fibers in both directions. Also illustrated are radial glial cells (RG) attached to the ependyma, with ascending filaments that reach the cortex surface with endfeet incorporated into the EGLM as well as small glial cells precursors still attached to ependyma.

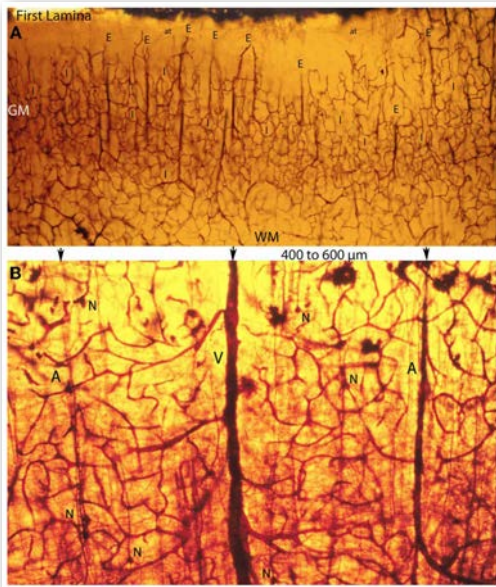


FIGURE 5 | Photomicrographs of rapid Golgi preparations from the motor cortex of newborn infants, illustrating lower (A) and higher (B) power views of the intracerebral extrinsic (E) and intrinsic (I) microvascular compartments as well as their close structural and functional interrelationships. (A) Photomicrograph of the newborn motor cortex gray (GM) and white (WM) matter intracerebral extrinsic and intrinsic microvascular compartments, illustrating the abundance of capillaries, their three-dimensional organization, as well as the nearly constant interspersal distance between the extrinsic perforating vessels (E) and the similar dimension of the intrinsic (I) microvascular compartments established between them. Both essentially similar measurements are believed to represent physiological constants needed for the normal neuronal functional activity of the mammalian brain. The white matter (WM) compared with the gray matter (GM) has fewer capillaries and larger intercapillary spaces. A few horizontal axonic fibers (at) from Cajal-Retzius are recognized running through the first lamina. (B) High-powered view of the gray matter extrinsic and intrinsic microvascular compartments between a central venule (V) and two adjacent arterioles (A), separated by 400–600 μm . This intervascular distance also delineates the dimension of the intrinsic microvascular compartment between the perforating vessels. The intrinsic microvascular compartment is an anastomotic capillary plexus with small intercapillary spaces where neuron (N) resides; its capillaries have a single basal lamina and together they represent the blood brain barrier. These capillaries may be incapable of responding to brain inflammatory insults and/or participate in inflammatory processes (See also Figure 7A).

parations (150–200 μm) are excellent for visualizing the unique three-dimensional organization of cortex extrinsic microvascular compartment (Figures 4C, 5A,B, 6A,B). The vertical perforating vessels are clearly dis-

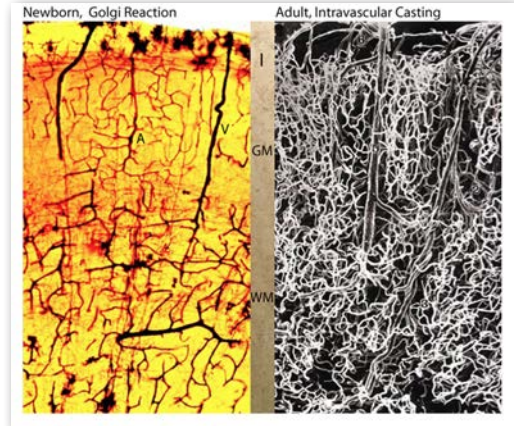


FIGURE 6 | Photomicrographs comparing the intracerebral extrinsic and intrinsic microvascular compartments of a newborn (A) and adult (B) human brains. The reproduction in (A) is from a rapid Golgi preparation of the motor cortex of a newborn infant and that in (B) is from an intravascular casting of an adult human brain, from the work of Duvernoy et al. (1981). Despite the significant differences in brain size weight (newborn ca. 410g and adult ca. 1,350g) the overall dimension, vascular composition and structural organization of their intracerebral extrinsic and intrinsic microvascular compartments are remarkable similar. These structural and organizational similarities mirror the similar developmental and physiological constraints that endure through the prenatal and postnatal functional maturations of cortical neurons Marín-Padilla (2011). In both brains (A,B), there are more intrinsic capillaries with smaller intercapillary spaces in the gray matter than in the white matter. The abundant of intrinsic capillaries through the cortex gray matter protect the functional activity of its neurons, in both normal and abnormal conditions. Key (A): I, first lamina; GM, gray matter; WM, white matter; A and V, arterial and venous vessels; and in (B) 6, pial vein; 5, venule; 1, arteriole; 3, deep arteriole; 2, recurrent arteriole.

tinguishable from the intrinsic anastomotic capillary plexus established between them (Figures 5A,B, 6A,B). Similar images of the intracerebral microvascular system are obtained with the intravascular injection of different color dyes (Pape and Wigglesworth, 1979). The intervascular distance between entering and exiting vessels remains relatively constant throughout both prenatal and postnatal cortical development (Figures 4C, 5A,B, 6A,B, 7A). The intervascular separation among perforators also determines the overall dimension (width) of the intrinsic capillary plexus established among them.

The extravascular V-RC accompanies the perforating vessels throughout their entire len-

gh while remaining open to the meningeal interstitium. As the cortex thickness increases, the length of both the perforating vessels and the V-RCs also increase accordingly (Figure 4C). The perforating vessels within the V-RCs are the only vessels capable of responding to inflammatory insults within the brain. Inflammatory cells will exit the perforating vessel into the V-RC and, to enter into the nervous tissue, they must perforate through its outer glial wall. Inflammatory cells are also capable of returning to the V-RCs reversing this process. However, they cannot reenter into the perforating vessels. Consequently, their only possible outlet (drainage) from the brain tissue is through the V-RC's open communication with the meningeal interstitium.

The V-RC's open communication with the meningeal interstitium permits the interchange of fluids and cells between brain and meninges, quite noticeable during inflammatory processes. The fluid and cellular interchange between brain and meninges has been described in several studies (Casley-Smith et al., 1976; Krisch and Buchheim, 1984; Pile-Spelman et al., 1984). A substance injected into the brain will be eventually recognized in the neck lymphatic nodes. A possible direction for the injected substance, usually carried by macrophages, could be: brain tissue, V-RC, meningeal interstitium, perivascular lymphatics of meningeal vessels, lymphatic system and, eventually, the neck lymphatic nodes. Moreover, because the mammalian brain (and CNS) lacks a lymphatic system, the V-RCs are the brain's only drainage system under both normal and abnormal conditions (Marín-Padilla, 2011; Marín-Padilla and Kopman, 2011). Consequently, the V-RCs function as the brain prelymphatic drainage system. Invariably, in brain injuries

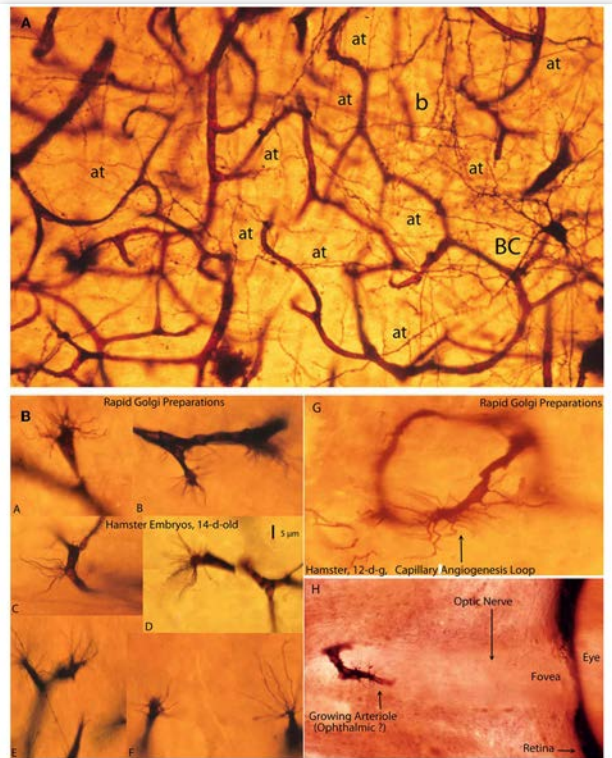


FIGURE 7 | Photomicrographs from rapid Golgi preparations of a newborn infant (A) motor cortex and (B) from the brain of 12- and 14-day-old hamster embryos, (A) a high-powered, three-dimensional view of the complex and rich intrinsic capillary anastomotic plexus of a newborn motor cortex showing the abundance of capillaries, their small intercapillary spaces and a stellate basket cell (BC) in one of them. This basket cells has numerous horizontal, oblique, and vertical axonic terminals (at) and a recognizable (b) pericellular basket. Together, these intrinsic capillaries represent the brain's blood-brain barrier and, physiologically, they are the responsible for the normal functional activity of cortical neurons; and, (B) Golgi preparations, from 12- and 14-day-old hamster embryos brains showing various examples (A–F) of growing capillaries (angiogenesis) showing the polyp-like ending sprouts of advancing endothelial cells with numerous terminal searching filopodia. Also illustrated are: a growing capillary loop (G) between adjacent vessels and a growing vessel (H) in the center of the unstained optic nerve of the eye of a 12-day-old hamster embryo, with terminal searching filopodia. Also illustrated are the eye's fovea and pigmented retina.

and/or diseases, inflammatory cells (mostly macrophages) fill the local V-RCs, including those that are moving toward as well as returning from the brain-injured site. In both directions, they must go through the V-RC outer glial wall. Perhaps, the relatively short and constant distance between the V-RCs (400–600 μm), determines the length in-

flammatory cells must travel to and from the injured site as well as the time required (Figures 5A,B). Despite the immense number of perforating vessels throughout the cortex, the V-RC's drainage capacity as a prelymphatic system is precarious, and may become inefficient if the brain damage is either extensive and/or recurrent (Marín-Padilla and Kopman, 2011). Moreover, because the V-RCs lack valves, the only way inflammatory cells can move to ward their meningeal opening is through muscular contractions (palpitations) of the central vessels, an obviously inefficient mechanism, as well as by their own power. Because some macrophages may not survive the distance between contiguous V-RCs, they could die *in situ* and undergo progressive enzymatic degradation. Such residual necrotic proteinaceous debris can elicit additional and recurrent inflammatory responses, perpetuating an unresolved situation. Perhaps, this process could explain the evolving nature of the neuropathological alterations of some degenerative encephalopathies (posttraumatic and Alzheimer encephalopathies) and, also, account for their creasing number of lesion (Marín-Padilla and Kopman, 2011).

It is extraordinary that the intervascular distances among perforating vessels as well as the width of the intrinsic capillary plexuses formed between them should remain essentially similar throughout the human brain entire development, despite its remarkable increase in both size and volume (Figures 6A,B). Considering that an adult human brain weighs about three times than that of a newborn infant, these vascular similarities are remarkable. Perhaps, they might be expected since the development of the intracerebral microvascular system, its functional requirements, and overall structural organization remain essentially unchanged through the human brain prenatal and postnatal development. Considering that each exiting venous vessel is surrounded by, at least, eight entering arterial ones and that their overall separation remain unchanged, the total number

perforating vessels throughout the cerebral cortex should run into the thousands. Since the surface of the newborn cortex is about 7000 mm² (Blinkov and Glezer, 1968), the number of perforating vessels should be around 63,000 per brain. In the adult human cerebral cortex, with a surface area of 16,350 mm² (Blinkov and Glezer, 1968), the number of perforating blood vessels should be around 147,000. Although, these numbers are mere approximations, they provide an idea of the richness and remarkable activity of the cerebral cortex extrinsic and intrinsic microvascular compartments.

By the end of the 8th week of gestation, perforating vessels and corresponding V-RCs are recognized through the entire human cerebral cortex. At this embryonic age, the brain is still small, weighing less than 2g and therefore, there are very few perforating vessels. In the course of cortical development, the number of perforators and V-RCs will progressively and exponentially increase throughout the growing brain.

The 15th week of gestation represents an important landmark for the human cerebral cortex development and functional maturation (Figure 4). At this age, the ascending migration of pyramidal neurons precursors, from ependymal to first lamina, is nearly complete (Figure 4A). All pyramidal neurons within the gray matter have their terminal dendritic bouquets functionally anchored to Cajal-Retzius cells within the first lamina (Marín-Padilla, 1992). The deepest, older, and larger pyramidal neurons were the first to reach the cortex first lamina and are the first to start their ascending functional maturation that begins at this gestational age (Figures 4A,C). At this age, the superficial and smaller pyramidal neurons are still immature (spineless) and will be the last to mature functionally (Figure 4A). Their ascending and sequential functional maturation will progress from lower to upper levels (Marín-Padilla, 2011).

At this embryonic age, only the deepest pyramidal neurons have developed basal den-

drites and a few apical dendritic spines, indicating their starting functional maturation (Figure 4A). However, their apical dendrite upper segment remains undifferentiated, smooth, and spineless. The beginning of the ascending functional maturation of the gray matter first pyramidal cell stratum coincides with the establishment of the first intrinsic capillary plexus of the gray matter, between the local contiguous perforating vessels (Figures 4A–C). The descending axons of these deep maturing pyramidal neurons have reached the underlying white matter and are, probably, starting to reach subcortical centers and establish functional contacts. At this age, the descending axons of these maturing gray matter upper pyramidal neurons are barely reaching the white matter.

Another significant event that occurs at this embryonic age is the presence of horizontally migrating cells through the gray matter lowers pyramidal cells strata (Figure 4B). Today, these horizontally migrating cells, which have arrived from extracortical sources, are considered to be the precursors of the cortex inhibitory neurons. At this age, these neurons, although still undifferentiated, become incorporated into the deepest maturing pyramidal cell stratum (Marín-Padilla, 1969, 1970, 2011). During subsequent gestational ages, they become to be essentially recognized as basket, bi-tufted, and/or chandelier inhibitory neurons (Marín-Padilla, 1990, 2011). It is also important to emphasize that, at this gestational age, the primordial large neurons of the subplate zone (pyramidal-like and Martinotti cells) are also starting to lose their functional attachment to the first lamina (Figures 4B,C). As they become disconnected from the first lamina, these subplate neurons are progressively transformed into deep interstitial interneurons with a function, still essentially unknown. In my opinion, at this age the human cerebral cortex starts to function as a mammalian brain (Marín-Padilla, 2011).

At the 15th week of gestation, intrinsic anastomotic capillary plexus between conti-

guous perforating vessels are also recognized throughout the paraventricular, white matter, and subplate zones as well as through the gray matter lower region (Figure 4C, arrows). Glial endfeet processes, from fibrous as well as protoplasmic astrocytes, already surround the intrinsic capillaries of these cortical regions, suggesting functional activity (Figure 4C). Others cortical elements are also recognized at this age. The ependymal layer has numerous radial glia cells with ascending filaments that reach the cortex surface terminating in endfeet that are incorporated into the EGLM as well as numerous shorter glial cell precursors still attached to the ependymal layer (Figure 4C). The paraventricular (matrix) zone has large venous vessels surrounded by numerous glial endfeet as well as numerous freeascending glial cell precursors. A single bundle of horizontal fibers, of still unknown origin and function, is also recognized through this zone (Figure 4C). The white matter zone is crossed by several bundles of horizontal corticopetal and corticofugal axonic fibers and by numerous ascending glial cell precursors that appear to follow the axonic fibers in both directions. They could represent the precursors of white matter fibrous astrocytes as well as oligodendrocytes (Figure 4C).

There are more perforators reaching the gray matter (where most neurons reside) than those reaching the white matter (Marín-Padilla, 1999, 2011). In the newborn infant brain, the number of perforators reaching the gray matter is roughly 6–8 for each one that reaches the white matter (Figures 4C, 5A, 6A,B). As gray matter neurons increase their functional activity, the number of perforators reaching them increases significantly, maintaining a constant intervascular distance among them as well as the ratio (1–8) between venous and arterial perforators. During the cortex postnatal maturation, this ratio will further increase, reflecting the cortex's gray matter increasing functional activity and size. The gray matter's intrinsic microvascular compartment, comparing with that of the white matter, has more

capillaries and smaller intercapillary spaces (Figures 5A,B, 6A,B, 7A). In general, the gray matter's richer intrinsic microvasculature and its direct and shorter connections to the pial capillary plexus protect its neurons from perinatal hypoxia and/or is chemically brain damage. Especially, in cases when the underlying white matter has been extensively damaged (Marín-Padilla, 1967, 1999, 2000, 2011; Marín-Padilla *et al.*, 2002). Often, the surviving neurons of the affected gray matter become abnormal because they have lost many arriving corticopetal fibers and their axons have been both destroyed within the damaged white matter (Marín-Padilla, 1997, 1999). In infants born prematurely, the white matter is often more damaged than the gray matter, for similar reasons. The advantages of the gray matter richer intrinsic microvasculature may also protect the adult cerebral cortex neurons from a variety of injuries.

The possible reasons for the synchronous developments of the cortex intrinsic capillary plexus and the starting of pyramidal neurons functional maturation throughout the developing gray matter remain unknown. This concomitant process will be repeated through the subsequent ascending functional maturation of the gray matter pyramidal neurons and possibly during the brain postnatal maturation (Marín-Padilla, 2011). My impression is that the starting functional maturation of the deep pyramidal neurons (appearance of basal dendrites and of dendritic spines) by the arrival of corticopetal (thalamic) fibers determines the formation of the local intrinsic capillary plexus providing for the physiological (functional) demands of local neurons. Guidance molecules as well as growth factors should also play a significant role in these developmental coincidences.

Intracerebral intrinsic microvascular compartment

During the cerebral cortex functional maturation,

capillaries emerge from perforating vessels, puncture through the V-RC outer glial wall, enter directly into the nervous tissue, and establish an intrinsic anastomotic capillary plexus between contiguous ones (Figures 5B, 6A,B, 7A). The paraventricular zone is the first to start its intrinsic microvascularization. This is followed by the progressive, sequential, and ascending intrinsic microvascularization of the developing white matter and the subplate zone. The gray matter is the last cortical region to start its ascending intrinsic microvascularization that coincides with the ascending maturation of its deepest and older pyramidal neurons.

Capillaries emerging from the perforating vessels, to enter into the nervous tissue, must first puncture through both the vascular (perforating vessel) and the V-RC outer glial wall basal lamina. As the capillary enters into the nervous tissue, it will carry only a single basal lamina. The intrinsic capillary single basal lamina could be glial in nature, since glial cells endfeet immediately and completely surround it. The intimate interrelationships between the intrinsic capillary endothelial cells wall and the surrounding glial cell processes undoubtedly play important roles in maintaining and controlling the neurons physiological demands and functions. This glial envelope may also explain the unique permeability features of cortex intrinsic capillary (blood brain barrier). In the human cerebral cortex, the first intrinsic capillary anastomotic plexus of the gray matter starts to develop at the 15th week of gestation (Figure 4C) surrounding its deep maturing neurons (Figures 5B, 7A). The fundamental functional role of the brain intrinsic capillaries is to provide all the energy needs to the maturing gray matter neurons. Together, they represent the so-called blood brain barrier (BBB). In my opinion, the gray matter intrinsic capillaries do not respond to inflammatory insults and/or participate in the inflammatory processes.

During cortical development, these capillaries are continuously growing and remo-

deling the intrinsic plexus and responding to the neurons functional needs. They grow by active capillary angiogenesis and are remodeled by capillary reabsorption (Figure 7B). Growing brain capillaries are characterized by the presence of endothelial cell sprouts with numerous searching filopodia that resemble polyps (Figure 7B). Although this type of capillary growth has been known for some time (Klosovskii, 1963), it has received little attention (Marín-Padilla, 1988). The tip of growing capillary is composed of two or three sliding (advancing) endothelial cells with numerous terminal filopodia that seem to be evaluating the surroundings for clues to determine the vessel direction and final destination (Figure 7B). Growing intrinsic capillaries are capable of establishing new as well as eliminating old anastomotic connections as well as establishing loops and/or bridges between adjoining vessels and/or between capillaries at different cortical levels (Figure 7B). The result is the establishment of tri-dimensional intrinsic capillary plexus among the gray matter neurons (Figure 7A). The neurons occupy the intercapillary spaces maintaining intimate anatomical and functional interrelationships with the capillaries (Figure 7A). In Golgi preparations, a thin and single process, of variable length, attached to the capillary wall characterizes a reabsorbing capillary (Marín-Padilla, 2011). Rapid Golgi preparations illustrate beautifully the unique tri-dimensional features of the human cortex gray matter intrinsic capillary plexus, where most neurons reside (Figure 7B). Similar type of capillary growth has been recognized in other organs outside the cerebral cortex, such as the developing eye (Figure 7B).

During the brain's prenatal and postnatal development and functional maturation, the number of new perforating vessels as well as that of intrinsic capillaries increased exponentially. Throughout the developing gray matter, the width of the intrinsic capillary plexus (ranges between 400 and 600 μm) became determined by the intervascular dis-

tance among contiguous perforators. The capillaries of the intrinsic anastomotic plexus undergo continuous remodeling by both active capillary angiogenesis and reabsorption as they adjust to the brain functional needs. Within their corresponding compartments, the growth and the number of these microvessels follows and parallels the extraordinary anatomical and functional expansion of the human brain. Although the cortex gray matter intrinsic microvascular compartment is continuously changing and readapting to the neurons' functional needs, there are no significant local differences between them in the infant and the adult human cerebral cortex (Figures 6A,B).

Capillaries emerge from the perforating vessels by endothelial cell growing sprouts by a process analogous to their angiogenesis (Figure 7B). Original capillaries emerging from the perforating vessels are able of entering into the brain by puncturing through the V-RC outer glial wall but they seem incapable of reentering into it. The capillary perforation of the V-RC outer glial wall could be a process analogous to the original perforation of the cortex EGLM by pial capillaries (Figures 1C, 3A,E). Actually, the V-RC outer glial wall represents an extension of the brain's superficial EGLM (Figures 1C, 3D, E). Because capillaries from contiguous perforators have already perforated through their corresponding V-RC outer glial walls to enter into the nervous, there is no need for them to reenter into the V-RCs. Circulatory dynamics will determine which of these intrinsic capillaries become arterial and which ones become venous.

How the brain's intrinsic capillaries become interconnected with one other and reestablish a common lumen remains poorly understood. We have been unable of resolving this complex event using only the rapid Golgi method. A possible alternative will be to use electron-microscopic montages of these interconnections, although it will require the examination of hundreds (perhaps thousands) of sequential preparations, a nearly impossible

task. Perhaps, the use of novel electron microscopic techniques may be of great help in clarifying some of these complex developmental events (DeFelipe, 2010).

In electron microscopic studies of 12- and 14-day-old hamster brains (Marín-Padilla, 1988), I have observed small ($3 \times 4 \mu\text{m}$) and capillaries that appear to be composed of the incorporation of several endothelial cell terminals (Figure 8). They have a small central lumen and several additional smaller ones unconnected to the main one. Both the main and accessory lumina are filled with basal lamina-like material. These complex capillaries are also surrounded by endothelial cell filopodia, covered by basal laminae, some attached to the main vessel, while others are unattached. These complex capillaries could represent the confluence of advancing endothelial cells' filopodia from approaching one. Advancing endothelial cell filopodia, from approaching capillaries, could be the first elements to establish contacts that, eventually, could result in the formation of a common lumen between them.

Conclusions

The observations presented in this paper concerning the human cerebral cortex microvascularization are preliminary. Additional studies will be necessary to reconfirm the findings presented herein and to incorporate additional new ones. The developing brain intrinsic capillaries, through their ongoing angiogenesis, reabsorption, and remodeling are probably among the most active microvessels of the human body. Since the brain's intrinsic microvasculature plays a transcendental role in all human activities, it is regrettable that some of its embryological, anatomical, histo-

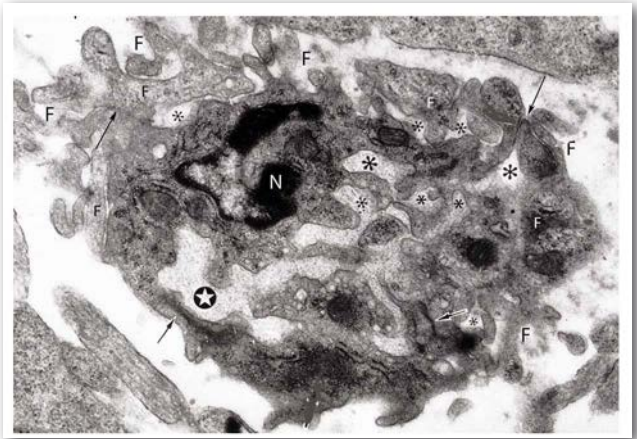


FIGURE 8 | Electron photomicrograph of a small ($3 \times 4 \mu\text{m}$) and complex capillary from the cerebral cortex of a 12-day-old hamster embryo showing a main vessel surrounded by several attached and non-attached filopodia (F). The vessel has a main lumen (white star) and several non-communicating additional smaller lumens (*) filled with basal lamina-like material. At least four tight junctions (arrows) are recognized among the endothelial cells. Two of the tight junctions are between the main vessel endothelial cells and the other two junctions are between endothelial cells that appear to be outside the vessel. One endothelial cell of the main vessel has a recognizable nucleus (N). This complex vessel is interpreted as representing the confluence of advancing filopodia and lamellopodia from approaching capillaries that are in the process of establishing intercommunications between them. In the ensuing capillary, the additional lumina will coalesce with the main lumina establishing a common one and the peripheral filopodia will be incorporated into the new capillary wall.

logical and functional aspects should remain incompletely understood.

The development of an anastomotic capillary plexus between contiguous perforators implies a series of events, not yet clearly understood. Here are few of the questions that, in my opinion, need to be further explored and elucidate: are the brain intrinsic capillaries capable, after exiting a VRC, of re-entering into another one? How do these capillaries perforate through the VRCs outer glial wall to enter into the nervous tissue? Are these capillaries capable of exiting the perforating vessel but incapable reentering another one? What is the nature of the single basal lamina that surrounds the brain intrinsic capillaries? How do these intrinsic capillaries encounter each other within the nervous tissue, become interconnected and establish a common lumen between them? What mechanisms control these vascular processes? How

are intrinsic capillaries reabsorbed and/or eliminated? What mechanisms regulate the intrinsic capillary' adaptation to the neurons' functional needs? What are the renewal capabilities of brain intrinsic capillaries throughout the individual life? All these questions need to be further explored.

Some final comments concerning the similar intervascular distance between contiguous perforators and hence, the similar width of the intrinsic microvascular compartments through the cortex's gray matter. It is remarkable that both the intervascular distance between perforator and, hence, the width of the intrinsic capillary plexus should remain unchanged throughout the brain prenatal and postnatal maturations. Specially, considering the brain progressive and significant increase in both size and volume. In my opinion, both the intervascular distance among and the width of its intrinsic capillary plexus represent a physiological constant needed for the brain physiological (functional) needs. The amount of oxygen required by the gray matter neurons functional activity may become determined by the width of the intrinsic capillary plexus where neurons reside. The distance a macrophage could travel between contiguous V-RCs may also determine their similar separation. Other wise macrophages will perish without reaching their destination and disintegrate in situ (*Marín-Padilla and Kopman, 2011*). Macrophages must reach the V-RCs and exit the brain through their meningeal opening. Macrophages can neither reenter the perforating vessels. An interesting physiological possibility will be that the constant intervascular distance between perforators and the width of the cortex intrinsic microvascular compartment predicts the eventual width (roughly 500 μ m) of some of the functional vertical columns of Mountcastle found throughout the cortex (*Mountcastle, 1978*). Perhaps, a combination of all these possibilities plays a significant role in the brain physiological and functional activities. Additional studies are needed to elucidate the possible

nature of this proposed physiological constant. Finally, it should be emphasized that the constant intervascular distance between contiguous perforators found throughout the brain gray matter (where most neurons reside) is not applicable to the white matter because a fewer number of perforators reach it. And, also, because the intrinsic capillary plexus throughout the white matter has fewer vessels and their intercapillary spaces are also much larger (*Marín-Padilla, 2011*).

After the submission of the present article, an excellent work has been published in Science Translational Medicine ("*A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β* ", *Jeffrey J. Iliff, et al. Sci. Transl. Med. 4: 1-11, 2012*) that, with newer technologies, has corroborated that the extravascular (and extracerebral) compartment established around the cerebral cortex extrinsic vessels do function as the brain drainage (prelymphatic) system.

References

- Andres, K. H.** (1976a). *Zur Feinstruktur der Arrachnoidal zotten bei Mammalia*. Zeitschrift Zellsforschung Mikroskopische Anatomie 82, 92-109.
- Andres, K. H.** (1967b). *Über die Feinstruktur der Arachnoidea und Dura mater von Mammalia*. Zeitschrift Zellsforschung Mikroskopische Anatomie 82, 272-295.
- Ausprunk, D. H.** (1979). "Tumor angiogenesis", in *Chemical Messenger of the Inflammatory Process*, ed J.C. Houck (Amsterdam: North Holland Press), 317-351.
- Ausprunk, D. H., and Folkman, J.** (1977). *Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during angiogenesis*. Microvasc. Res. 14, 53-65.
- Bär, T., and Wolff, J. R.** (1972). *The formation of capillary basal membranes and internal*

- vascularization of the rat's cerebral cortex. *Zeitschrift Zellsforschung Mikroskopische Anatomie* 133, 231-248.
- Blinkov, S. M., and Glezer, I. I. (1968). *The Human Brain in Figures and Tables*. (New York, NY: Basic Books, Inc./Plenum Press).
- Casley-Smith, A. B., Földi-Börcsök, E., and Földi, M. (1976). *The prelymphatic pathways of the brain as revealed by cervical lymphatic obstruction and the passage of particles*. *Br. J. Exp. Pathol.* 57, 179-188.
- Cajal, S. y R. (1899a). *Estudios sobre la corteza cerebral humana. Estructura de la corteza motriz de l'home y mamíferos*. *Rev. Trim. Micrográf.* 4, 117-200.
- Cajal, S. y R. (1899b). *Estudios sobre la corteza cerebral humana. Corteza visual*. *Rev. Trim. Micrográf.* 4, 1-63.
- Cajal, S. y R. (1890a). *Estudios sobre la corteza cerebral humana. Estructura de la corteza acústica*. *Rev. Trim. Micrográf.* 5, 129-183.
- Cajal, S. y R. (1890b). *Estudios sobre la corteza cerebral humana. Estructura de la corteza cerebral olfativa del hombre*. *Rev. Trim. Micrográf.* 6, 1-150.
- Clark, E. R., and Clark, E. L. (1939). *Microscopic observations on the growth of blood capillaries in the living mammal*. *Am. J. Anat.* 64, 251-299.
- Cotran, R. S. (1982). "The endothelium and inflammation new insights," in *Current Topics in Inflammation and Infection*, eds G. Majno, and R. Cotran. (Baltimore: Williams and Wilkins), 18-37.
- DeFelipe, J. (2010). *From the connectome to the synaptome: an epic love story*. *Science* 330, 1189-1201.
- Folkman, J. (1982). *Angiogenesis: initiation and control*. *N. Y. Acad. Sci.* 401, 212-227.
- Gamble, H. J. (1975). *Preliminary observations on the vascularization of the human embryonic brain*. *J. Anat.* 118, 337-360.
- Golgi, C. (1873). *Sulla sostanza grigia del cervello*. *Gaz. Med. Ital. Lombardia.* 6, 244-246.
- Hamilton, W. J., Boyd, J. D., and Mossman, H. W. (1972). *Human Embryology*. (Cambridge, UK: Heffer).
- Hauw, J. J., Berger, J. R., and Escourolle, R. (1975). *Electron microscopic study of the developing capillaries of human brain*. *Acta Neuropathol.* 31, 229-242.
- Jones, E. G. (1970). *On the mode of entry of blood vessels into the cerebral cortex*. *J. Anat.* 106, 507-520.
- Klosovskii, B. N. (1963). *Blood Circulation on the Brain*. Jerusalem, Translated from Russian by the Israel Program for Scientific Translations.
- Krahn, V. (1982). *The pial matter at the site of entry of blood vessels into the central nervous system*. *Anat. Embryol.* 164, 257-263.
- Krisch, B., and Buchheim, W. (1984). *Access and distribution of exogenous substances in the intercellular clefts of the rat adenohypophysis*. *Cell Tissue Res.* 236, 439-452.
- Krisch, B., Leonhardt, H., and Oksche, A. (1982). *The meningeal compartment of the median eminence and the cortex: a comparative analysis in the rat*. *Cell Tissue Res.* 228, 597-640.
- Krisch, B., Leonhardt, H., and Oksche, A. (1983). *Compartment and perivascular arrangement of the meninges covering the cerebral cortex of the rat*. *Cell Tissue Res.* 338, 459-474.
- Larsen, W. J. (1997). *Human Embryology*. (New York, NY: Churchill Livingstone).
- Madri, J. S. S., Williams, S. K., Wyatt, T., and Mezzio, C. (1983). *Capillary endothelial cell culture: phenotypic modulation by matrix components*. *J. Cell Biol.* 97, 153-165.
- Majno, G., and Joris, I. (1978). "Endothelium: a review," in *The Thrombotic Process in Atherogenesis*, ed A. B. Chandler (New York, NY: Plenum Press), 1-106.
- Mall, F. P. (1904). *On the development of blood vessels of the brain in human embryos*. *Am. J. Anat.* 4, 1-18.
- Marín-Padilla, M. (1967). *Number and distribution of the apical dendritic spines of the layer V pyramidal neurons in man*. *J. Comp. Neurol.* 131, 465-490.
- Marín-Padilla, M. (1969). *Origin of the perice-*

- llular baskets of the pyramidal cells of the human motor cortex. *Brain Res.* 14, 633-646.
- Marín-Padilla, M.** (1970). Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex. A Golgi study. I. The sequential development of the cortical layers. *Brain Res.* 23, 167-183.
- Marín-Padilla, M.** (1971). Early prenatal ontogenesis of the cerebral cortex (neocortex) of the cat (*Felis domestica*). A Golgi study. Part, I. The primordial neocortical organization. *Z Anat. Entzwickl-Gesch.* 134, 117-145.
- Marín-Padilla, M.** (1978). Dual origin of the mammalian neocortex and evolution of the cortical plate. *Anat. Embryol.* 152, 109-126.
- Marín-Padilla, M.** (1985). Early vascularization of the embryonic cerebral cortex: Golgi and electron microscopic studies. *J. Comp. Neurol.* 241, 237-249.
- Marín-Padilla, M.** (1987). "Embryo genesis of the early vascularization of the central nervous system," in *Microneurosurgery. Clinical Considerations and Microsurgery of Arteriovenous Racemous Angiomas, Vol. III*, ed M. G. Yasargil (Stuttgart: Thieme-Verlag), 23-47.
- Marín-Padilla, M.** (1988). "Embryonic vascularization of the mammalian cerebral cortex," in *Cerebral Cortex, Vol. VII*, eds A. Peters, and E. G. Jones. (New York, NY: Plenum Press), 479-509.
- Marín-Padilla, M.** (1990). The pyramidal cell and its local-circuit interneurons: a hypothetical unit of the mammalian cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 2, 180-194.
- Marín-Padilla, M.** (1992). Ontogenesis of the pyramidal cell of the mammalian neocortex and developmental cytoarchitectonics: a unifying theory. *J. Comp. Neurol.* 321, 223-240.
- Marín-Padilla, M.** (1995). Prenatal development of fibrous (white matter), protoplasmic (gray matter), and layer I astrocytes in the human cerebral cortex: a Golgi study. *J. Comp. Neurol.* 358, 1-19.
- Marín-Padilla, M.** (1996). Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. I. Hemorrhagic lesions of neocortex. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 55, 746-762.
- Marín-Padilla, M.** (1997). Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. II. White matter lesions of the neocortex. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 56, 219-235.
- Marín-Padilla, M.** (1998). Cajal-Retzius cell and the development of the neocortex. *Trends Neurosci.* 21, 64-71.
- Marín-Padilla, M.** (1999). Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. III: gray matter lesions of the neocortex. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 58, 407-429.
- Marín-Padilla, M.** (2000). "Perinatal brain damage, cortical reorganization (acquired cortical dysplasia), and epilepsy," in *Neocortical Epilepsies*, eds P. Williamson, A. M. Siegel, D. Roberts, V. M. Vijav, and M. Gazzaniga (Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins), 156-172.
- Marín-Padilla, M.** (2011). *The Human Brain: Prenatal Development and Structure*. (Heidelberg: Springer-Verlag).
- Marín-Padilla, M., and Kopman, D.** (2011). Developmental aspects of the intracerebral microvasculature and perivascular spaces: insights into the brain response to late-life diseases. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 70, 1-10.
- Marín-Padilla, M., Parisi, J. E., Armstrong, D. L., Sargent, S. K., and Kaplan, J. A.** (2002). Shaken infant syndrome: developmental neuropathology, progressive cortical dysplasia and epilepsy. *Acta Neuropathologica* 103, 321-332.
- Mountcastle, V.** (1978). "An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system," in *The Mindful Brain*, eds G. M. Adelman, and V. B. Mountcastle (Cambridge, MA: MIT Press), 7-50.
- Mrzljak, L. H., Uylings, B. M., Koskovic, I., and van Eden, C. G.** (1988). Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex. A quantitative study. *J. Comp. Neurol.* 277, 355-386.

- Nabeshina, S., Reese, R. S., and Landis, M. D. (1975). *Junction of meninges and marginal glia*. *J. Comp. Neurol.* 164, 127-170.
- O'Rahilly, R., and Müller, F. (1999). *The Embryonic Human Brain. An Atlas of Developmental Stages*. (New York, NY: Willey-Liss Publications).
- Padget, D. H. (1948). *The development of the cranial arteries in the human embryo*. *Contrib. Embryol. Carnegie Inst.* 32, 207-261.
- Padget, D. H. (1957). *The development of the cranial venous system in man: from the point of view of comparative anatomy*. *Contrib. Embryol. Carnegie Inst.* 34, 79-140.
- Pape, E. K., and Wigglesworth, J. S. (1979). *Hemorrhages, Ischemia and the Perinatal Brain*. (London, UK: Spastic International Medical Publications), 11-38.
- Pile-Spelman, J., Mckusic, K. A., Strauss, H. W., Coony, J., and Taveras, J. M. (1984). *Experimental in vivo imaging of the cranial perineural lymphatic pathway*. *Am. J. Neuro-radiol.* 5, 539-545.
- Ryan, G. B., and Majno, G. (1977). *Acute inflammation: a review*. *Am. J. Pathol.* 86, 183-210.
- Schoefl, G. I. (1963). *Study on inflammation III. Growing capillaries: their structure and permeability*. *Virchow Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 337, 97-141.
- Sholley, M. M., Ferguson, G. P., Seibel, H. R., Montour, J. L., and Wilson, J. D. (1984). *Mechanism of neovascularization, vascular sprouting can occur without proliferation of endothelial cells*. *Lab. Investig.* 51, 625-642.
- Streeter, G. L. (1918). *The developmental alterations in the vascular system of the brain in the human embryo*. *Contrib. Embryol. Carnegie Inst.* 8, 5-38.
- Strong, L. H. (1964). *The early embryonic pattern in internal vascularization of the mammalian cerebral cortex*. *J. Comp. Neurol.* 123, 121-138.
- Wollf, J. R., Goerz, C., Bär, T., and Guldner, F. H. (1975). *Common morphogenetic aspects of various organotypic microvascular patterns*. *Microvasc. Res.* 10, 373-395.
- Zecevic, N., Milosevic, A., Rakic, S., and Marín-Padilla, M. (1999). *Early development and composition of the primordial plexiform layer: an immunohistochemical study*. *J. Comp. Neurol.* 412, 241-254.

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Ciclo Conferencias Técnicas

**'Datos históricos sobre el cólera y epidemias
en Murcia. Situación actual y su relación
con los viajes internacionales'**

Impartida

Sr. D. Enrique Viviente López

**Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia**

Apertura y bienvenida

Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla

**Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia**

20 de mayo de 2015

Datos históricos sobre el cólera y epidemias en Murcia. Situación actual y su relación con los viajes internacionales

✿ Enrique Viviente López ✿

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

El cólera es una enfermedad infecciosa trasmisible producida, como mas adelante veremos, por un bacilo en forma de coma, pequeño, gran negativo, móvil y aerobio que tras un periodo de incubación de 1-3 días produce un cuadro con diarreas incoercibles con intensa deshidratación que en algunas ocasiones puede conducir a la muerte.

Existen datos históricos que nos indican su existencia desde la más remota antigüedad como lo demuestra el hecho de que Hipócrates, considerado como el padre de la medicina, describe en sus aforismos los síntomas típicos de la enfermedad que atribuye al flujo de bilis que es el significado griego de la palabra cólera (cole significa bilis y reo corriente) ya que él creía que las enfermedades se originaban por un desequilibrio entre los cuatro “humores”: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema” que dan lugar a los temperamentos flemático, sanguíneo, melancólico y colérico.

La creencia de la relación existente entre la bilis y el estado de ánimo de las personas podemos apreciarla todavía hoy en la literatura, siendo muchas las obras en donde la encontramos y así como ejemplos citaremos solamente el Cándido de Voltaire o el “Vizconde de Bragelon” de Alejandro Dumas, en donde en ambas se puede apreciar, mas de 2000 años después de los citados aforismos, personajes que se refieren en sus conversaciones a bilis y estado de ánimo y todavía aún en

el lenguaje popular escuchamos que alguien tiene “mala bilis” para indicar su genio. No olvidemos que melancolía viene del griego melanos que significa negro y cole que significa bilis, es decir “bilis negra”.

En un templo indio encontró Jhon Cloudster Thompson un monolito que databa de la época de Alejandro Magno (S. IV a.C.) que representaba un enfermo en el que se podían apreciar las facciones y el cuerpo con las características de la deshidratación ocasionada por el cólera, descrito también por Sticker que lo localiza en Gujrat, India Occidental, señalando al verdadero cólera, labios azules, cara enfermiza, ojos hundidos, estomago sumido, brazos contraídos y arrugados como si estuvieran en el fuego, enfermedad invocada por los dioses como una maldición y en muchos escritos chinos, también anteriores a Cristo, se hace mención de una enfermedad que podría tratarse del cólera.

Celso en el siglo primero de nuestra era describe por primera vez las heces coléricas, como con granos de arroz, admitiendo también que en el organismo humano existe una fuerza natural que nos induce a la curación de las enfermedades.

El historiador portugués Gaspar Correa (1496-1563) en su libro “*Leyendas de la India*” comenta la tremenda letalidad de esta enfermedad describiendo minuciosamente una epidemia de cólera surgida en Calcuta en

1543 a la que los hindúes llamaban *moryxy*, palabra sinónima de cólera y que actualmente figura en los diccionarios portugueses.

Sydenham a mediados del siglo XVII, uno de los mejores médicos de su época hasta el punto de ser conocido como “el Hipócrates inglés”, fue quien denominó a la enfermedad “cólera morbus” para distinguirla de colera como ira, además de analizar los síntomas, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Este médico a pesar de su mérito no pudo ingresar en el Royal College of Physicians a causa de su participación como capitán en el ejército de Cromwell en contra del Rey Carlos I de Inglaterra, en cambio otro gran médico inglés de la época Harvey si lo consiguió puesto que fue partidario del citado Rey, existiendo entre ambos una manifiesta rivalidad.

Gabriel Pouchet (1849) Profesor Agregado de la Facultad de Medicina de París y jefe del Laboratorio del Hospital de Sant Louis publica un libro, junto con Legrand du Saullé (del Hospital de la Salpêtrière de París) y Georges Berryer (Abogado del Tribunal de Apelación), titulado “*Tratado de Medicina Legal y Jurisprudencia Médica*” obra premiada por el Instituto de Francia, en donde se dice que en las heces de los enfermos coléricos tenía que existir “algo vivo” y que provocaba la enfermedad, como anteriormente expuso Benjamín Marten en 1719 con su teoría de “los animacula” y Fracastoro en el S. XVI refiriéndose ambos a que todas las enfermedades contagiosas se transmitían a través de alguna materia viva capaz de reproducirse.

Una de las figuras más importantes de la época fue John Snow (1813-1858) excelente clínico y autor de un interesante trabajo titulado “Asfixia y resucitación del recién nacido” así como otros sobre diversas materias “*Nuevo método de paracentesis torácica*” y “*Circulación Capilar*”, dedicándose posteriormente a las técnicas de anestesia que se iniciaban en esa época, hasta el punto que utilizó por primera vez el cloroformo en la Reina Victoria en dos de sus partos (Príncipe Leopoldo y Princesa Beatriz).

Sin embargo, desde el punto de vista de la salud pública su extraordinario mérito consiste en ser el iniciador del método epidemiológico como consecuencia de sus estudios en la epidemia de cólera de Londres de 1849 en la que fallecieron 14.139 personas y que ha sido considerada como el peor brote sufrido por la enfermedad en esa ciudad, en donde realiza un plano con la distribución del abastecimiento del agua de Londres, comprobando que compañías de abastecimiento de agua utilizaba cada distrito y encuentra que en los abastecidos por determinadas compañías se producían muchísimos más casos de cólera que en los restantes por lo que cree que las aguas deben llevar “algo” que provoca la enfermedad.

En 1854 se declara una epidemia localizada en un subdistrito de Londres (Saint James) que comprendía Golden Square y calles adyacentes y en este brote Snow inicia el mencionado método de estudio comenzando con el diagnóstico de epidemia, revisa la distribución espacial de los casos, la fecha de inicio de la misma y comprueba que los mismos se producen alrededor de un pozo de agua con una bomba de extracción manual situado en Broad Street y verifica, tal como nos describe Armijo Rojas en su “*Epidemiología*”, que de cada 10 casos mortales, 5 usaban agua de ese pozo, 3 eran niños que bebían a la pasada y en 2 existía probabilidad. Analiza 73 casos de un total de 197 y comprueba que 61 bebían agua de la bomba de Broad Street, 6 sin información y 6 no bebían.

En un bar que se abastecía del agua del pozo, murieron 9 clientes y sin embargo en la fábrica de cerveza situada en el mismo distrito y en la que trabajaban 70 obreros no hubo ningún caso ya que bebían agua de un pozo propio y en otra de fulminantes con 200 obreros, en donde algunos de ellos bebían agua de dos barriles que extraían del pozo de Broad Street, se produjeron 18 casos de cólera.

Snow intuye que “algo” lleva el agua que provoca la enfermedad y demuestra al examinar el pozo la proximidad al mismo de una

fosa séptica cuyas aguas se filtraban en él. Analiza al microscopio el agua, sin encontrar nada aunque tenemos que tener en cuenta que nos referimos a una época anterior a la era microbiológica y que no se conocían las técnicas de fijación y tinción.

Clausuró el pozo (primera medida sanitaria que se adopta en la historia) basado en su propio raciocinio y presentó un informe a la Sociedad Médica sin saber la importancia que tendría en la posteridad. El cura párroco de ese distrito, que en un principio no creía en la hipótesis de Snow, se convirtió poco después en un ferviente colaborador y revisando ambos las partidas de defunción pudieron comprobar que dos días antes del inicio de la epidemia había fallecido de cólera una niña de 5 meses en el número 40 de Broad Street, casa muy próxima al pozo, lavándose los pañales de la niña ensuciados con sus excretas en un lugar que vertía a un conducto muy próximo al pozo, descubriéndose filtraciones hacia el mismo.

John Snow describe por primera vez mediante su método, que luego serviría para otras enfermedades transmisibles, que tanto las aguas contaminadas como los alimentos que han sido regados por estas así como los peces y moluscos que se encuentran en el mar cerca de la desembocadura de ríos contaminados pueden transmitir la enfermedad, ocurriendo lo mismo en otras enfermedades entéricas, sobre todo la fiebre tifoidea.

A pesar de este importante hallazgo hubo todavía algunos ilustres profesionales de la medicina que durante algún tiempo siguieron creyendo en la teoría miasmática, y así por ejemplo William Farr (importante epidemiólogo inglés conocido sobre todo por la famosa curva en forma de campana en los brotes epidémicos de las enfermedades transmisibles, defensor a ultranza del contagio por miasmas y pionero en la utilización de los datos estadísticos sobre morbilidad y mortalidad en dichas enfermedades), decía que la epidemia de Londres se debía a una niebla miasmática existente en los alrededores del Támesis y tuvieron que pasar muchos años después de los

hallazgos de Snow hasta que Koch describiera al agente causal de esta enfermedad.

En 1884 Roberto Koch como consecuencia de los estudios realizados en la epidemia de Egipto, donde fue enviado por la Comisión contra el Cólera de la Oficina Imperial de Salud de Prusia bajo el reinado de Guillermo I y del canciller Otto Von Bismarck, encuentra el bacilo causante de la enfermedad (Koch ascendió a ese importante puesto en 1880 gracias a la influencia de Cohnheim que valoró sus grandes méritos obtenidos hasta ese momento sobre todo en el ántrax, coloración y fijación de microorganismos y sobre la etiología de las enfermedades infecciosas traumáticas. En 1882 descubre el vacilo de la tuberculosis). Cohnheim fue uno de los anatomopatólogos mas importantes del siglo XIX y entre otros muchos hallazgos destacan su clasificación sobre los tumores que prácticamente todavía se utiliza, su técnica de congelación de tejidos para el diagnóstico del cáncer que decía que éste se producía como consecuencia del crecimiento desordenado de lo que él llamó “remanentes” (células madre).

Hemos de retroceder treinta años debido a que existen datos que indican que en 1854 Philipo Pacini (profesor de anatomía microscópica en la universidad de Florencia) publica en la Gazzetta médica italiana un estudio, aunque limitado, pues solo comprendía a cuatro pacientes, dos hombres y dos mujeres, en el que dice haber encontrado en las heces de estos enfermos unos microbios en forma de coma a los que considera causantes de la enfermedad comprobando también un espesamiento de la sangre y concentración de las células sanguíneas como consecuencia de disminución del suero que se encontró en abundancia en el intestino delgado junto con la descamación de las células del mismo. Sus conclusiones fueron:

- 1) que la causa del cólera eran los bacilos encorvados ya citados que encontró en grandísima cantidad en el liquido intestinal de tres de los cuatro casos de fallecidos,
- 2) que existe en todos los casos un despren-

dimiento parcial de las células del epitelio superficial del intestino delgado y

- 3) que el cólera es una enfermedad contagiosa que se transmite de individuo a individuo, de país a país y que viaja “por todo el mundo”.

Dado el escaso número de enfermos estudiados por Paccini y el poco impacto de la revista hizo que su trabajo no fuese admitido por los científicos de la época sobre todo teniendo en cuenta que todavía no se habían desarrollado las técnicas microbiológicas, sin embargo para los italianos el descubridor de este microorganismo fue Paccini y al parecer ha sido renombrado desde 1965 como *vibrio cholerae* de Paccini.

Pettenkofer medico y farmacéutico alemán de la Universidad de Múnich, creador de la cátedra de Higiene Pública y discípulo de Liebig (iniciador de la química orgánica, bioquímica y química agrícola establece su teoría telúrica según la cual tanto la aparición del cólera como de la fiebre tifoidea están influenciados por el terreno y las aguas subterráneas pero no por algún microbio hasta el punto de ingerir un cultivo de vibriones coléricos para demostrar que no eran causa de la enfermedad, teniendo la suerte de no enfermar, mantuvo agrias discusiones con Kock en relación con estos hechos.

Esta enfermedad infectocontagiosa es oriunda de la india, de donde se propagó al resto del mundo como consecuencia de las mejoras en los medios de transporte (ferrocarril y barcos de vapor) ocasionando mortíferas pandemias.

En España y en el resto de Europa antes del siglo XIX existían brotes de lo que se denominaba *cólera nostras*, es decir, una enfermedad diarreica pero bastante más benigna que el auténtico cólera.

Desde la India llega la enfermedad por primera vez a Europa en 1817 por un buque procedente de Bengala y cuya sentina estaba contaminada con el vibrión que hasta ese momento se hallaba libre de este proceso, extendiéndose también por Asia, África y América,

habiéndose producido posteriormente seis pandemias más.

A comienzos de los años 30 de ese mismo siglo llega la epidemia a América a través de un barco procedente de extremo oriente y que se extiende posteriormente a Oriente Medio, lo que motivó que los cónsules de las naciones europeas, se reunieran en El Cairo para formar un Consejo Sanitario que tenía por finalidad utilizar todas las medidas que pudiesen evitar la llegada de la pandemia a Europa.

Sin embargo casi en esas mismas fechas la pandemia llega a Europa, Gran Bretaña, Francia y España en donde fallecieron más de 100.000 personas, ocurriendo un hecho trágico en Madrid siendo presidente del gobierno Martínez de la Rosa y gobernada la nación por la Reina Regente, Doña María Cristina de Borbón dos Sicilias, esposa de Fernando VII, fallecido un año antes (1833). Sucedió, concretamente en 1834, un motín popular al achacarse la epidemia al envenenamiento de las fuentes públicas por los frailes de los conventos de la ciudad provocando una orgía de sangre con cientos de víctimas.

Los datos que exponemos proceden de los Episodios Nacionales de D. Benito Pérez Galdós (1870) del que lleva el título “*Un faccioso más y unos cuantos frailes menos*” y de una publicación del año 2010 de Vicente Martínez Encinas basado en un escrito de Cayetano Navarro y Cea, abogado del Consejo Real y de los Tribunales Nacionales, titulado “*Memoria de los sucesos de Madrid en los días 17 y 18 de julio de 1834*” escrito en la fecha de los acontecimientos, ambos recopilados por el periodista e investigador histórico Carlos Viñas-Valle y dado a conocer en 2013.

“Quien no piensa nunca, acepta con júbilo el pensamiento extraño, mayormente si es un pensamiento grande por lo terrorífico, nuevo por lo absurdo. Aquel día habían ocurrido muchas defunciones. Varias familias tenían en su casa un muerto o agonizante. En presencia de una catástrofe o desventura enor-

me, al pueblo no le ocurren las razones naturales de lo que ve y padece. Su ignorancia no le permite saber lo que es contagio, infección morbosa, desarrollo miasmático.

¿Y cómo lo ha de saber la ignorancia, si aún lo sabe apenas la ciencia? El pueblo se ve morir con síntomas y caracteres espantosos, y no puede pensar en causas patológicas. Cristiano de rutina, tampoco puede pensar en rigores de Dios. Bestial y grosero en todo, no sabe decir sino: ¡Cosas malas en el agua! Esta idea de las cosas malas arrojadas infamemente en la riquísima agua de Madrid, con el objeto puro y simple de matar a la gente, cayó en el magín del populacho como la llama en la paja. No ha habido idea que más pronto se propagase ni que más velozmente corriese, ni que más presto fuera elevada a artículo de fe. ¿Cómo no, si era el absurdo mismo?"

(Benito Pérez Galdós)

Las gentes no pensaron que era imposible envenenar las fuentes con el agua corriendo constantemente por su caños, y por ello después todo se achacó al envenenamiento de las cubas de los aguadores. Los hechos comenzaron en la Puerta del Sol al acusar a un joven de haber vertido parte de unos polvos de un paquete que llevaba en su poder y que más tarde se comprobó que era un sinapismo o cataplasma con mostaza encargada por un fraile enfermo en un convento y de ahí el inicio de la culpabilidad de los eclesiásticos con el asesinato del joven, poco después mataron a otra persona en la plaza de la cebada, siendo asaltado el convento de Sto. Tomás de los Dominicos que fue destrozado y muriendo en el mismo 7 frailes, a continuación el de los Franciscanos (San Francisco el Grande) que corrió la misma suerte pero con el asesinato de 43 frailes, por la noche en la Plaza de Tirso de Molina en donde se encontraba el Convento de San José de los Mercenarios y a continuación el Colegio Imperial de S. Isidro muriendo entre los dos 26 personas a garrotazos, navajazos y hachazos.

A pesar de los intentos de toda esa jauría humana no pudieron encontrar el almacén donde decían se encontraban los polvos venenosos.

En esta pandemia, según Torres Fontes, la enfermedad llega a Murcia en 1834 por gente procedente de Granada iniciándose en Puerto Lumbreras y propagándose después al resto de la provincia ya que las condiciones del río que riega toda la huerta hacían que se propiciase la misma.

Dado que estaba en vigor la teoría miasmática en relación con la contagiosidad de las enfermedades transmisibles la profilaxis consistía para depurar el aire en quemar leñas olorosas en lugares públicos de los pueblos además de limpiar el estiércol de las casas, corrales y calles a diario, ocasionando su incumplimiento fuertes sanciones.

Alcanzó gran difusión un remedio consistente en el llamado polvo de las vivoreas (planta que se desarrolla a pleno sol y tolera media sombra y que se encuentra en praderas, terrenos no cultivados y terraplenes, cercanías de los ríos, etc., llamada también chupamieles, hierba azul y lengua de vaca), añadiéndosele cardo corredor, olivo espinoso y melisa crética siendo su distribuidor y difusor Ruiz Melgarejo, farmacéutico de Yeste que al parecer la había recibido de un amigo estudioso de las plantas, y que se vendía en su botica con el nombre de contraveneno. Fue experimentada en un hospital de Madrid y al parecer con algún resultado positivo lo que hizo que la Reina Regente solicitara una buena cantidad de esos polvos a la comisión Provincial del gobierno de Murcia para su utilización en la Capital.

En la Revista Murciana de Antropología, González Castaño, J. (2009) expone una serie de recetas y remedios contra el cólera que fueron empleados en esta pandemia y como ejemplo citaremos uno de ellos que es que mandó editar la reina regente mediante un folleto titulado "*Plan Curativo del Cólera-Morbo*" y ordenado reproducir en toda España, que consistía en el reposo en cama del pa-

ciente recibiendo para su hidratación infusiones de manzanilla, té, hierba luisa, hierba buena o mejorana con unas gotas de espíritu mindero (acetato de amonio líquido) sobre todo al comienzo del proceso mientras que si esta avanzado se le suministrará agua tibia e ipecacuana en polvo además de las sangrías y otros remedios según su estado. Otro remedio utilizado y que comenzó en Lorca a raíz de un escrito publicado por el Alcalde mayor y basado en la receta del Licenciado sevillano D. Pedro Vázquez, médico que aseguraba que el cólera no era contagioso y que lo había utilizado según él en esa ciudad sobre todo en el barrio de Triana y que consistía en hacer tragar al paciente tres pocillo o júcaras de aceite común a intervalos de diez minutos y un cuarto de hora después del último se le daría a beber agua tibia en abundancia hasta provocar el vómito y si este no aparecía se excitaría la garganta con una pluma de ave hasta que este apareciera, a continuación se administraba un vaso grande de agua fría, una taza de caldo de puchero, un poco de vino y más agua fría, algo que se repetiría a intervalos de dos horas durante tres días, por último y durante una semana caldo tres veces al día precedido de un vaso de vino, pudiendo ingerir a continuación de todo excepto queso, leche y manteca de Flandes. Al parecer esta receta fue utilizada en todo el país con éxito según describen diversas monografías sobre el tema.

En 1849 surge la tercera pandemia que ocasionó, tal como ya hemos indicado, numerosas víctimas en Londres, París e incluso en Irlanda provocó una tragedia casi comparable a la ocurrida 4-5 años antes por la denominada hambruna irlandesa (*Great Hunger* originada por la desaparición casi total de la patata, base de la alimentación en ese país, como consecuencia de un insecto que destruyó los cultivos a lo que se añadió la mala gestión agrícola del gobierno de Cronwell en la distribución y planificación de dicho cultivo, calculándose en cerca de dos millones de muertes y el éxodo hacia a América de irlandeses).

España fue afectada por esta pandemia en

1854 caracterizada por un pánico exacerbado frente a la enfermedad, teniendo su entrada a través del puerto de Vigo por varios marinos enfermos de un barco procedente del continente asiático y que fueron ingresados en el lazareto de la isla de san Simón extendiéndose no solo por la isla sino que pronto pasó al resto de Galicia y a continuación por todo el país a pesar de que ya se comienza a sospechar sobre la transmisión de la misma, lo que dio lugar a que en muchos lugares surgieran obras en relación con el abastecimiento de aguas y así por ejemplo se construye en Madrid el Canal de Isabel II.

Todos estos hechos fueron confirmados por el epidemiólogo Dr. Nicasio Landa (1830-1893 médico Navarro, cirujano y perteneciente a la sanidad militar y que intervino en la fundación de la Cruz Roja Internacional y también de la Cruz Roja Española, Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Madrid, después Nacional).

Una de las ciudades más afectadas fue La Coruña que se vio diezmada debido a los centenares de muertes ocurridas en esa localidad, de tal modo que bajo la capilla del cementerio de San Amaro existe una fosa común con un elevadísimo número de restos de personas allí enterradas a consecuencia de esa enfermedad que ocasionó según un informe universitario la desaparición de casi un tercio de los habitantes de la ciudad, siendo un problema su enterramiento por no tener cabida ni en los cementerios ni en las capillas de algunas iglesias.

El Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia, Dr. Carro Otero, en su libro "*Materias para una historia de la medicina gallega*" recoge en el mismo datos sobre la epidemia, utilizando también información que había publicado en 1974 el general de Sanidad Miguel Parrilla Hermida.

Murcia se vio afectada en el verano de 1854 y 1855, según información que encontramos en un manuscrito del Académico murciano Dr. D. José Romero Saavedra que se encuentra en los archivos de la Real Academia de Medicina de Murcia (medico Director del

Hospital de coléricos de San Antón) y en él hace un estudio detallado de 200 enfermos coléricos del Hospital de San Antón que él dirigía así como de los tratamientos que se creían efectivos en esa época, tales como el polvo de las vibreas murcianas, óxido de magnesia, opio puro y miel depurada (se obtiene mezclando la cantidad que se desee con la cuarta parte de ese peso de agua, hirviéndola y rechazando la espuma que se produce en su superficie repitiendo por dos veces el hervor y a continuación pasando la miel por un colador fino y envasándola posteriormente en una redoma)

Según el ya mencionado González Castañón que ha dedicado diversos trabajos relacionados con las epidemias de cólera en Lorca y en la Comarca del Río Mula en “*Estrategias defensivas ante el cólera en la Lorca del siglo XIX*” explica las medidas que se adoptaban para impedir la entrada o difusión de la enfermedad en un territorio y que consistían en:

- 1) Una primera línea de observación en las diputaciones y un cordón de tropas en los arrabales de la ciudad, con circulación libre entre ambos y prohibida o restringida fuera de ellos.
- 2) Ubicación de guardia en los puntos más transitados rellenando los huecos existentes entre los cordones de tropas, emplazados estratégicamente a su vez.
- 3) Instalación de guardias en los barrios cubriendo portillos y puertas de acceso exclusivo por las que debían pasar provistos de pasaportes, boletas o cartas de sanidad viajeros y transeúntes, bajo pena de ser detenidos en el lazareto o multados.

En la década de los años 80 vuelve de nuevo el cólera con una pandemia que afectó prácticamente a todo el mundo sobre todo a Persia, península arábiga, Filipinas y Egipto extendiéndose desde allí a Sudán en donde en esa época su capital Khartoum estaba defendida por el general inglés Gordon de un largo asedio por los rebeldes musulmanes

liderados por el Mahdi que finalmente logró capturar la plaza decapitando al general cuya cabeza estuvo expuesta durante mucho tiempo en una pica. La epidemia afectó a los invasores muriendo el Mahdi a consecuencia de la misma y no de “tifus” como puede leerse en algunos relatos sobre este acontecimiento.

El Mahdi era un líder musulmán que lideró el asalto a la mencionada capital con un considerable grupo de seguidores que declararon la guerra santa y liberaron de la dominación británica y egipcia a Sudán y tras su muerte (1885) sus partidarios le construyeron un impresionante mausoleo para conservar sus restos. Tras la llegada de refuerzos ingleses al mando del prestigioso general Kitchener, que había combatido en la guerra de los Boers y en la de Crimea, los rebeldes fueron derrotados y el mausoleo destruido profanando la sepultura y desperdigando los restos, haciéndose el citado general con el cráneo un tintero para su despacho.

En 1883 nuestro país se ve nuevamente afectado por la enfermedad y concretamente Murcia al año siguiente, siendo los primeros datos que tenemos de ella la reunión celebrada en la Diputación Provincial el 18 de julio de 1884 bajo la presidencia del Gobernador Civil donde se establecen las medidas sanitarias a seguir para cuando la enfermedad llegue a la capital y al resto de la provincia, y en otra reunión posterior se acuerda establecer dos lazaretos, uno en Beniel y otro en San Pedro del Pinatar, añadiéndoseles poco después los de Espinardo y Santa Catalina del Monte, todos ellos con graves problemas económicos dada la escasa ayuda donada por la Diputación a los diferentes municipios de la provincia con la finalidad de mejorar la sanidad medioambiental de los mismos.

En Murcia capital se declararon muchos casos, alcanzando su apogeo a finales de julio y agosto cundiendo el pánico que provocó que muchísimos funcionarios públicos se ausentaran de sus trabajos para irse a vivir fuera de la capital, con drásticas medidas sancionadoras adoptadas por D. Eustasio de Ugar-

te, Presidente de la Comisión Provincial, que culminaron con la expulsión de muchos de ellos (Martínez Hernández, Antonio).

El 17 de diciembre se celebró un solemne funeral en la Iglesia de San Juan de Dios del Hospital Provincial por las víctimas de la epidemia que costó también la vida del capellán de este Hospital y varias monjas de diversos centros benéficos (Casas de expósitos y de Misericordia).

En esta epidemia un joven médico murciano, D. Tomás Maestre, inició un nuevo tratamiento para los enfermos coléricos en el citado Hospital de San Juan de Dios en donde trabajaba desde 1878 como médico suplente gratuito junto al prestigioso D. Rafael García de las Bayonas, según relata en "Murcia en la España del Siglo XIX" Crespo León, F. En una comunicación presentada en Málaga (1996) en el X Congreso de Historia de la Medicina por los Dres. Sáez Gómez, Maset Campos y el ya aludido Crespo León se expone la controversia surgida entre el Dr. Closa (médico de la beneficencia municipal de Murcia y Académico de la Real Academia de Medicina y Cirugía de esta ciudad) y el Dr. Maestre que ya había ampliado los productos utilizados en su tratamiento, aduciendo el primero que con él podría ocasionar la muerte del paciente y que solo se obtenían buenos resultados cuando el proceso no era cólera y al mismo tiempo enumeró los inconvenientes de cada uno de medicamentos utilizados aconsejando solamente unas gotas de láudano, contestando a ello el Dr. Maestre en el Diario de Murcia que dirigía Martínez Tornel con argumentos que defendían su tratamiento y afirma que su utilización, aún no autorizada legalmente, lo es a título experimental.

El propio Martínez-Tornel insta al médico a que divulgue este tratamiento entre sus colegas y al mismo tiempo le invita para que a través de su periódico conteste diversas preguntas relacionadas con su nuevo tratamiento, y en respuesta éste el día 13 de junio de 1884 a través de ese diario contesta:

"si me dirijo a este entristecido vecindario, lo hago para cumplir con mi deber como médico y como hombre, a fin de prestar todos mis auxilios incondicional y desinteresadamente, aliviar las penas que padecen mis conciudadanos y dar a sus corazones, aterrados ante la perspectiva de la epidemia, fe y confianza en la ciencia y en la médica profesión..."

El tratamiento consistía, basándose en los recientes conocimientos sobre la etiología de la enfermedad, en la expulsión ante los primeros síntomas de los bacillus colerígenos o la muerte de los mismos, recomendando para ello una taza de té negro caliente con un poco de coñac y aguardiente y a continuación una fríega general con espíritu de vino con 15° o más (en la legislación actual un vino no puede superar los 15°) o cualquier otro alcohol fuerte y encamarse convenientemente abrigado; si el proceso no remite se continuaran dichas fricciones y se administrará una cucharada cada cinco minutos de una poción a base de un litro de agua, tintura acética de opio cincuenta cgr. ácido fénico cristalizado cincuenta cgr. y jarabe de éter cien gr. y para calmar la sed se le dará al enfermo sin interrupción cada diez minutos un cortadillo (el equivalente a una copa) de agua fresca con unas gotas de zumo de naranja.

En este mismo año se fundó un periódico semanal con el nombre de La Balanza que dedicó mucha información, tanto a la prevención de esta enfermedad mediante diversos consejos así como a su tratamiento.

La Academia de Medicina de Murcia, que realizó una excelente labor en esta epidemia, aconsejó en el tratamiento de la misma con inyecciones hipodérmicas de sulfato de quinina y éter sulfúrico.

La epidemia no afectó sólo a Murcia Capital sino también a muchos pueblos y ciudades de la provincia, ocasionando numerosas víctimas sobre todo en Cartagena, Lorca, Archena, Caravaca de la Cruz, etc.

Como podemos apreciar, a lo largo del siglo XIX España se vio afectada por nume-

rosas epidemias de cólera, calculándose en unas 800.000 defunciones por esta causa en ese periodo de tiempo sirviendo de motivo todos estos hechos para que se intentara mejorar la sanidad ambiental, sobre todo en el abastecimiento de agua potable y depuración de residuales a pesar de los escasos medios económicos disponibles en las Diputaciones y Municipios.

La última pandemia, es decir la séptima, se inició en las Islas Célebes (Indonesia) 1961 por el vibrión colérico variedad EL TOR, extendiéndose a Asia, América y África, habiendo estado este último continente hasta esa fecha libre de la enfermedad durante un siglo, llegando posteriormente desde aquí al sur de Europa concretamente a España en 1971 por unos emigrantes africanos contaminándose el valle del Jalón, iniciándose el brote en los pueblos de Épila y Rueda de Jalón, posteriormente aparecen casos en Cataluña, Valencia y Murcia con un total aproximado de 300 enfermos confirmados. En 1975 surge un pequeño brote en Galicia y en 1979 el último en Barcelona y Málaga con unos 250 casos, todos ellos leves por tratarse del vibrion El Tor.

Esta misma pandemia, que todavía perdura, produjo en América del Sur en la década de los años 90 (1991-95) del pasado siglo un millón de casos con 11.000 fallecimientos, siendo en la actualidad endémica en toda esa zona y como consecuencia la OMS inició en 1996 un plan en 16 países para frenar su expansión ya que la incidencia de la enfermedad se había multiplicado por 6 y la mortalidad por 9 y que consistió en la creación de una red regional de apoyo a los laboratorios, promoción del uso de sales de rehidratación oral y el abastecimiento de antibióticos, teniendo como objetivo rebajar la mortalidad al 1% en vez del 6% en el que se encontraba.

Hasta 1992 sólo existía el vibrion serogrupo O1 que ocasiona el cólera epidémico del cual existen dos biotipos el clásico y el Tor y tres serotipos Inaba, Ogawa e Hikojima, sin embargo a finales de ese año surgen diversos brotes de cólera en India y Bangladesh causa-

dos por un nuevo serogrupo O139 que se detectó también en varios países más del sur de Asia aunque éste no se ha extendido como en un principio se presumía, llegándose a pensar, cosa que no ha sucedido, que nos encontrábamos en el comienzo de la 8ª pandemia.

La prevención del cólera debemos iniciarla refiriéndonos al español Jaime Ferrán que experimentó con una vacuna ideada por él y que tuvo éxito en la epidemia de cólera de Valencia en el año 1.885 que ocasionó alrededor de cinco mil muertes.

Ferrán nació en Corbera del Ebro (Tarragona) en 1.852 y falleció en Barcelona en el año 1.929, realizando los estudios de medicina en la universidad de esta última ciudad y aunque comenzó su carrera como médico general y oftalmólogo pronto se aficionó por la microbiología, consiguiendo destacar en esta rama de la medicina hasta el punto que el Ayuntamiento de Barcelona lo envió para colaborar con las autoridades sanitarias de Marsella en la epidemia de cólera que asolaba el sur de Francia en donde trabajó intensamente en los hospitales de esa ciudad y de Tolon, consiguiendo cultivos puros del vibrion .

Al regresar a España y con los cultivos que trajo del vecino país inyectados en cobayas produjo en ellos los síntomas de la enfermedad y pudo comprobar también la acción inmunizante de inyecciones con estos gérmenes a dosis bajas, inoculándose el mismo y varios voluntarios por vía subcutánea una solución de vibriones vivos, técnica que fue utilizada posteriormente en la citada epidemia de Valencia iniciada en Játiva (1885) al acudir para combatirla a la llamada de los profesores de la facultad de medicina de esa ciudad Manuel Candela y Amalio Gimeno, (1852-1936 este último aristócrata cartagenero además de político ocupó diversos ministerios durante el reinado de Alfonso XIII, Presidente de la Real Academia de Medicina de Valencia y también de la Nacional) médicos a los que las autoridades sanitarias valencianas habían comisionado para controlarla, el requerimiento de los citados profesores para que Ferrán acudiera a

Valencia fue debido a que Gimeno ya conocía sobre sus trabajos como consecuencia de haberle visitado anteriormente, llegando incluso a estar tan de acuerdo con esta técnica que pidió ser vacunado.

Ferrán acude con ambos médicos y el Gobernador de Valencia Sr. Botella desde Tortosa a Játiva, celebrándose al día siguiente una cena en el Hotel Paris de Valencia en su honor y días después se vacunaron varios miles de personas, acudiendo científicos tanto españoles como de otros países para comprobar su resultado y dada la trascendencia de este acontecimiento hubo también un nutrido grupo de periodistas.

El Gobernador Civil obliga a que se sigan manteniendo las clásicas medidas para impedir la diseminación de la epidemia consistentes en cordón sanitario, aislamiento, lazaretos, etc. y estas medidas motivaron que el Presidente del Ateneo Mercantil se dirigiera a Ferrán para que opinara sobre mismas por el perjuicio económico que el aislamiento provocaría en la zona afectada. Contestó Ferrán en el sentido de que la vacunación era suficiente para contener el brote epidémico, suscitándose un fuerte debate entre los que estaban de acuerdo con las medidas adoptadas por el Gobernador y la opinión del microbiólogo, interviniendo en el mismo la Junta Provincial de Sanidad, La Real Academia de Medicina de Valencia así como otros organismos y como consecuencia Candela y Amalio Gimeno dimitieron de la Junta Provincial al no estar de acuerdo con la postura de la misma opuesta a Ferrán.

Al año siguiente la Junta Municipal de Sanidad presentó una Memoria al Ayuntamiento basándose en los datos procedentes del Cuerpo Municipal y Salubridad que dirigía el catedrático de Higiene e Inspector de los servicios sanitarios, Constantino Gómez Reig en donde se critican las inoculaciones preventivas del doctor Ferrán sobre todo por haber utilizado gérmenes vivos que podrían haber provocado la enfermedad en algunos casos.

López Piñero posteriormente ha opinado

haberse politizado esta controversia, siendo considerados progresistas los partidarios de la vacuna y conservadores los opuestos a la misma que fue incluso defendida en el Congreso de los Diputados por Castelar y Sagasta.

En 1887 se crea el Laboratorio Microbiológico Municipal de Barcelona, siendo Ferrán su primer director, cesado en el cargo en 1906 como consecuencia de disensiones internas amparadas por Turró que fue su sucesor en el cargo.

El científico continuó trabajando en un laboratorio privado al que denominó Instituto Ferrán, realizando, entre otros, estudios y ensayos en la vacunación frente a la fiebre tifoidea.

A pesar de toda la oposición que encontró, años después Ferrán fue premiado por la Academia de Ciencias de París en 1.907 y considerado como el primer microbiólogo que consigue una vacuna frente al cólera ya que estudios retrospectivos han podido demostrar analizando estadísticas de la época los resultados favorables de su vacuna.

Finalmente, y también según López Piñero, su enemistad de los últimos años con Ramón y Cajal no le benefició en nada, pasando por ello inadvertidos muchos de sus trabajos.

La vacuna de Ferrán con gérmenes vivos indudablemente tenía un cierto riesgo, aunque sus beneficios eran superiores al mismo y por ello fueron sustituidas por las vacunas a base de gérmenes muertos por la acción del calor y el formol, utilizándose cepas de vibriones biotipos clásico y el tor, serotipos Ogawa e Inaba, administradas en dos dosis separadas con una semana de intervalo y un recuerdo cada seis meses, confiriendo una protección del 50%.

Estas vacunas fueron mejoradas por la adición de adyuvantes (fosfato de aluminio) que prolongaban el tiempo de efectividad hasta aproximadamente dos años, utilizándose posteriormente las de polisacáridos purificados procedentes de antígenos específicos.

Se ha seguido investigando con la finalidad de lograr vacunas más eficaces y con menos

efectos secundarios y en la actualidad tenemos una que prácticamente cumple dichos objetivos, que es la empleada por primera vez en la Argentina en el año 1997, la denominada WC/rBS y que está compuesta por células enteras de la bacteria con un fragmento genético modificado y la subunidad B de la toxina colérica.

En España en los Servicios de Sanidad Exterior de las Direcciones Provinciales de Sanidad (Ministerio de Sanidad) se encuentra disponible esta vacuna con el nombre de Dukoral para los viajeros que se dirijan a zonas de riesgo, pudiéndose utilizar a partir de los dos años de edad. Se presenta en forma de granulado y un líquido para su disolución, administrándose en dos tomas separadas por un intervalo de una a seis semanas, aunque en los niños entre dos y seis años se utilizarán tres dosis con el mismo intervalo de tiempo.

Se han realizado diversos estudios para comprobar su efectividad en diversas áreas geográficas endémicas de cólera comparando sus efectos con otras vacunas y un placebo, demostrándose a su finalización la eficacia de la misma y entre sus inconvenientes quizás el más importante sea que en el caso de tener que utilizarse cuando ya ha comenzado la epidemia la inmunidad aparece alrededor de una semana después de haber ingerido la primera dosis y además que sólo protege frente a diversos serotipos del vibrión colérico 01, que es el que hasta ahora ha producido todas las pandemias, pero no protege frente al vibrión 0139.

Existen otros ensayos que además de confirmar la efectividad de Dukoral frente al cólera afirman también sus efectos en la prevención de una grave diarrea que se produce en los viajeros, ocasionada por *Escherichia coli* enterotoxigenica.

Teniendo en cuenta que en el sudeste asiático las epidemias de esa zona se están produciendo por el vibrión 0139 y que no existe de momento vacuna frente al mismo se aconseja quimioprofilaxis con un comprimido diario de 200mg de doxiciclina. En Malasia el Dr. Rivanchandra ha conseguido una vacuna con

excelentes resultados en animales y continua trabajando para lograrla en seres humanos.

Las vacunas son necesarias en los países en donde existe riesgo de padecer esta enfermedad además de su utilización en los viajeros que se dirijan a estas zonas teniendo en cuenta que la inmunización utilizada hoy produce una alta protección, aunque sin olvidar el resto de las medidas (beber agua envasada, cocción de alimentos, buen lavado de verduras, etc.).

Antes del tratamiento actual la letalidad era del 50% pero en la actualidad con la rehidratación oral y los modernos antibióticos ha quedado reducida a un 3%, enfermedad que ha estado siempre ligada a los lugares de pobreza con escasa infraestructura sanitaria, es decir, sin abastecimientos de agua, sin la eliminación de residuales, ningún control sobre los alimentos y en definitiva sin servicios sanitarios adecuados. A partir de los trabajos ya mencionados de Snow comenzaron a adoptarse medidas para mejorar el saneamiento ambiental y es por ello por lo que Beard dijo que el cólera ha sido el mejor maestro de la salud pública.

Sin embargo todavía siguen produciéndose anualmente entre 100.000 y 300.000 casos, cifras que según la OMS se mantienen constantes desde 1995 y así en el año 2006 se notificaron a la OMS 236.896 casos en 52 países, de los cuales 46 correspondían a África que sufrió un brote de cólera con un total de 202.407 de los cuales fallecieron 5259, pudiéndose apreciar que más del 90% de los enfermos que se están produciendo en estos últimos años corresponden a este Continente con una mortalidad relativamente baja aunque los enfermos no reciban el tratamiento adecuado debido a que el vibrión el TOR, que es el circulante en la actual pandemia (séptima) produce un cuadro clínico más benigno que el desencadenado por el vibrión clásico, pero con el inconveniente de que al provocar muchas formas con escasa sintomatología estos enfermos suelen hacer una vida normal y trasladarse a distintos lugares lo que provoca

la diseminación con más facilidad de la enfermedad.

Según otro informe de la OMS las epidemias de cólera han crecido notablemente desde 2007, en países que estaban libres de enfermedad, se ha vuelto a propagar.

Son muchos más los casos que anualmente se producen que los declarados oficialmente como consecuencia de que muchos países no declaran la enfermedad al organismo internacional por miedo a restricciones en el comercio o a la disminución del turismo aunque esta situación puede mejorar debido a que la Revisión del año 2005 del Reglamento Sanitario Internacional no exige medidas restrictivas para la entrada en los países afectados. El riesgo para viajeros internacionales en general es bajo si se adoptan unas sencillas medidas de precaución, incluso en aquellos países en donde se producen brotes epidémicos, siendo más alto para personas dedicadas a la ayuda humanitaria que se desplazan a zonas de desastre y a campamentos de refugiados las cuales deberán encontrarse protegidas con la vacuna. Los desastres, naturales o provocados por el hombre, pueden agravar considerablemente el riesgo de epidemias, al igual que las condiciones de vida en los campamentos de refugiados superpoblados. El resultado son a menudo brotes fulminantes, con altas tasas de letalidad, recordemos que en la crisis de Rwanda, en 1994, varios brotes de cólera causaron al menos 48.000 casos y 23.800 muertes en el intervalo de un mes en los campamentos de refugiados en Goma, en el Congo.

Según el mencionado Reglamento Sanitario Internacional el cólera es endémico en África tropical y en Asia. En África, el área de la cuenca del lago Chad, en el centro de África, está afectada por el cólera desde noviembre de 2009, con transmisión transfronteriza entre los países vecinos (Camerún, El Chad, Níger y Nigeria). Aunque a principios de 2012, el brote se ha ralentizado, todavía está en curso en Camerún y El Chad. En la Republica Democrática del Congo, al tiempo que las áreas endémicas de cólera de la parte

oriental del país siguen notificando casos, se ha desarrollado un brote epidémico en zonas donde la enfermedad no ha estado presente en los últimos 9 años, en la parte occidental del país. Ya en 2012 se ha producido también un intenso brote en Sierra Leona, habiéndose notificado, desde enero hasta diciembre, 22.885 casos en este país. El brote se ha propagado a Guinea-Conakry.

En Asia se han declarado casos en 15 países en el 2011, 38.298 casos (casi el triple que en 2010), pasando de ser India y Afganistán los responsables de más del 50% de los casos en 2010 a ser Yemen el responsable de la gran mayoría, con un gran brote que dejó 31.789 casos declarados, siendo importante comentar que en 11 países del sudeste asiático el vibrium causante es la variedad 0139.

En América desde el brote de Perú de 1991 no se había producido una epidemia similar a la que se inició en Haití en Octubre de 2010 con 638.511 casos notificados, según los datos hasta enero de 2013, viéndose afectadas también por el brote la Rep. Dominicana, con 29.490 casos, y Cuba con 51 casos registrados hasta esa misma fecha. En este continente se han declarado, además, casos en otros países, pero todos importados.

En Europa en 2011 se notificaron 38 casos, todos importados, y en Oceanía se notificaron 6 casos importados en Australia y la continuación del importante brote de Papúa Nueva Guinea donde se produjeron 1.535 casos, tras los 8.997 casos de 2010.

Según la OMS en España se declararon 2 casos importados en 2006, 2 en 2007 y 5 en 2008. El último brote autóctono en España ocurrió en 1979.

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Ciclo Conferencias Técnicas
**'Avances en el diagnóstico
y tratamiento de la Psoriasis'**

Impartida

Dr. D. José Luis Sánchez Carazo
Responsable del Área de Psoriasis del Hospital General Universitario de Valencia

Apertura y bienvenida

Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Presentación del Conferenciante

Ilma. Sra. D^a. María Rocío Álvarez López
Académica Numeraria de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

22 de junio de 2015

Avances en el diagnóstico y tratamiento de la Psoriasis

✿ José Luis Sánchez Carazo y Ana Mercedes Victoria Martínez ✿
Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica mediada inmunológicamente, con expresión predominantemente cutánea, de curso crónico y recidivante. Es un desorden complejo caracterizado por una herencia poligénica y una activación multifactorial ambiental¹.

La presentación más frecuente es la psoriasis en placas, cuya manifestación clínica más habitual es la aparición de lesiones cutáneas de tamaño variable, eritematosas y recubiertas de escamas de grosor variable. La extensión de las lesiones determina tanto las diferentes modalidades terapéuticas como el pronóstico.

Es una enfermedad que tiene una distribución universal afecta entre un 0,5%-5% de la población general, según regiones. En España se calculó una prevalencia del 1,4% de la población², el número de pacientes sería aproximadamente de 600.000, en el año 2000, de los cuales cerca del 25% presentan una afectación moderada-grave. La incidencia en la actualidad se ha estimado en el 2,3%, sin diferencias estadísticamente significativas entre sexos. La prevalencia en los distintos grupos de edad siguió una curva ascendente hasta los 60-69 años³. Se sabe que se asocia en aproximadamente un 25% de los casos a enfermedad articular, conocida como artritis psoriásica⁴, en una encuesta efectuada a dermatólogos en España se reportó una afecta-

ción del 12,8 %⁵. La variabilidad en la incidencia de artropatía viene condicionada por los criterios diagnósticos utilizados.

La variante clínica más común se llama psoriasis vulgar o en placas que afecta aproximadamente al 85% 90% de todos los pacientes con la enfermedad⁶.

La etiología de esta enfermedad es desconocida, aunque factores genéticos, medioambientales e inmunológicos han demostrado tener una importante influencia.

La incidencia es mayor entre parientes de primer y segundo grado y en estudios de concordancia entre gemelos, demuestran que el riesgo es de dos a tres veces mayor entre monozigotos frente a dizigotos⁷.

Estudios genéticos han identificado al menos nueve loci cromosómicos denominados PSORS (1 al 9) siendo el determinante mayor PSORS1 que soporta el 35 al 50% de la herencia, localizándose en el cromosoma 6 entre el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y la región telomérica de HLA-B I⁸.

HLA-Cw6 ha demostrado conferir un riesgo aumentado en el desarrollo de la enfermedad expresándose en la mayoría de los pacientes con aparición precoz de la enfermedad⁹. También es frecuente la asociación con HLA-DR7, mientras que HLA-B27 presente en artritis, también está presente en la forma pustular, mientras que en la psoriasis palmo-plantar la asociación se da con HLA-Aw19 y Bw35.

Existen factores externos capaces de precipitar o agravar la enfermedad:

Es conocido que las infecciones pueden inducir o agravar la enfermedad. Aproximadamente dos tercios de pacientes con la forma guttata (PG) tienen un precedente de inflamación de amígdalas y evidencias serológicas de infección estreptocócica¹⁰, y rebotes de la enfermedad se han asociado a faringitis estreptocócica.

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, existiendo desde pacientes con afectación de un área mínima hasta sujetos con gran afectación de la superficie corporal. La afectación de la piel cursa a brotes con periodos de remisión y exacerbación. La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad leve, mientras que aproximadamente el 20% de los pacientes presentan una afectación moderada- grave.

La psoriasis tiene una forma bimodal de presentación con dos picos de edad de aparición; uno a los 20-30 años y otro pico a los 50-60 años. En el 75% de los casos la enfermedad debuta antes de los 40 años.

La manifestación clínica más habitual es la presencia de placas redondeadas bien delimitadas, eritematosas cubiertas con escamas plateadas adherentes. Las escamas se producen debido a la hiperproliferación de la epidermis con maduración prematura de los queratinocitos con cornificación incompleta y retención del núcleo en el estrato corneo (paraqueratosis). El índice mitótico los queratinocitos basales está aumentado respecto a la piel normal, estando aumentado el espesor de la epidermis (acantosis) con aumento de las crestas papilares.

El infiltrado inflamatorio subyacente consiste en células dendríticas, macrófagos y células T en la dermis y neutrófilos y alguna célula T en la epidermis, el aumento de capilares en número su apariencia tortuosa confieren el color eritematoso a la lesión¹¹.

La traducción clínica de estos hallazgos se reflejan en el denominado raspado metódico de Brocq, el curetaje de las escamas con des-

prendimiento de finas escamas sería el “signo de la bujía” quedando una escama adherente y el posterior raspado de esta daría lugar al “*rocío hemorrágico de Auspitz*”

La distribución de las placas tiende a ser simétrica, los sitios de afectación característica son: codos, rodillas, cuero cabelludo y región sacra, aunque pueden aparecer placas en cualquier parte de tegumentos. Los pies, las manos y los pliegues son también áreas de presencia de placas frecuentes. Las placas tienden a ser estables y persistir durante el tiempo. Pero aunque el curso de la enfermedad es crónico, existen periodos de remisión parcial o completa que pueden ser de larga duración.

En cuero cabelludo las lesiones tienden a la cronicidad por el prurito que ocasionan y producen el fenómeno de Koebner (aparición de lesiones tras traumatismos cutáneos) las escamas pueden presentar un aspecto amiantesco.

Una localización especial a tener en cuenta en la psoriasis ungueal que puede afectar hasta al 80% de los pacientes, afecta a la matriz, lecho ungueal e hiponiquio. La afectación de la matriz se traduce en pequeños focos de paraqueratosis que ocasionan depresiones en la lámina ungueal “pits” los cambios a nivel del lecho ungueal se traducen clínicamente en la denominada “mancha de aceite”. También se puede observar, leuconiquia, hemorragias en astilla e hiperqueratosis subungueal.

La psoriasis la podemos clasificar en leve, moderada o grave y para poder valorar la gravedad, la evolución y la eficacia de los tratamientos es necesario tener escalas sencillas que nos permitan comparar de forma objetiva¹². El índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (PASI) es el instrumento de medida más utilizado¹³ y para la medida de la superficie cutánea afecta se utiliza el BSA¹⁴.

Otras formas clínicas de psoriasis son:

- Psoriasis Guttata.
- Psoriasis eritrodermica.
- Psoriasis pustulosa.
- Psoriasis pustulosa palmo-plantar.
- Psoriasis de mucosas.

Desde que se ha reconocido que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria mediada inmunológicamente, ha cobrado gran interés el estudio de patologías inflamatorias que compartan mecanismos fisiopatológicos comunes. Se ha postulado incluso que la psoriasis podría ser un indicador externo de una disregulación metabólica inmune subyacente.

En la actualidad merece un interés especial la obesidad, puesto que recientes estudios han establecido que la obesidad aparece antes que la psoriasis y es un factor de riesgo para el desarrollo de la misma. La obesidad, además está unida íntimamente al desarrollo de múltiples patologías.

Esta asociación de varios trastornos con una patología determinada se ha denominado comorbilidad, se trata generalmente de enfermedades con bases patogénicas comunes, aunque también existen comorbilidades que pueden derivar de los particulares hábitos de vida que comporta la enfermedad.

Las comorbilidades reflejan manifestaciones secundarias de enfermedad en uno o varios órganos, cuyo tiempo de aparición es variable, pero cuya repercusión desde el punto de vista socio-sanitario puede ser incluso superior a la de la enfermedad base.

El papel de la obesidad en el contexto de inflamación crónica, empieza con el concepto de que el tejido adiposo puede funcionar no solo como un órgano endocrino, sino también como componente del sistema inmune.

La obesidad, se mide por el Índice de Masa Corporal (IMC) calculándose como el peso de la persona en kilogramos dividido por el cuadrado de su altura en metros, es aceptado como una medida fiable de obesidad y valores altos de IMC se relacionan con mayores porcentajes de grasa corporal. Si bien, es una medida incompleta al no tener en cuenta diferentes variables somáticas. La obesidad se define como índice de masa corporal mayor o igual de treinta y el sobrepeso como IMC entre 25 y 30¹⁵.

La relación entre psoriasis y obesidad es conocida, se ha publicado que la media de

peso de los pacientes con psoriasis que entran en ensayos clínicos es de 90 Kg., también se ha visto que el 46 % de 3700 pacientes con psoriasis moderada-grave que estaban en estudios con etanercept eran obesos, así mismo, en una revisión de ensayos clínicos (fase II y III) con mas de 10.000 pacientes con psoriasis moderada-grave se encontró que la media de IMC era de 30.6¹⁶.

Un amplio estudio en Gran Bretaña encontró un incremento de IMC en pacientes con psoriasis, siendo mayor el IMC en psoriasis graves que en moderadas o leves¹⁷. Identificándose una correlación positiva entre obesidad y grado de severidad de la psoriasis, estudios recientes han establecido que la obesidad aparece antes que la psoriasis y es un riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

La obesidad sería en la psoriasis, el núcleo principal de una serie de comorbilidades que se han agrupado en el denominado “Síndrome metabólico”, es un conjunto de trastornos asociados afectados por el estilo de vida, predisposición genética y por el medio ambiente, además se ha observado un aumento de riesgo para desarrollar otras patologías como las tumorales.

Es pues, un estado de inflamación crónica sistémica que requiere al menos tres de los cinco estados fisiopatológicos siguientes:

- Obesidad abdominal.
- Hipertrigliceridemia.
- Niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- Hipertensión.
- Regulación anormal de la glucosa.

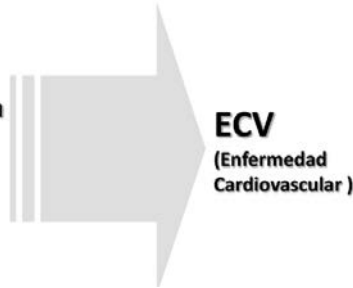
Así pues, la presencia del SM confiere un riesgo cardiovascular superior a la que aporta cada uno de sus componentes de forma aislada. El síndrome metabólico se caracteriza por una respuesta inflamatoria fundamentalmente TH1, lo que sugiere la hipótesis de que la psoriasis se asocia con el síndrome metabólico a causa de un mecanismo de inflamación compartido¹⁸.

Desde hace muchos años es conocida la

asociación entre psoriasis y riesgo cardiovascular (RCV), si bien se atribuía a la presencia de otros factores como obesidad, hábito tabaquero. Estudios recientes han demostrado el incremento de riesgo de arterioesclerosis, enfermedad coronaria y de infarto en pacientes con psoriasis sobre todo severa.

Psoriasis y Co-morbilidades

- Diabetes
- Hipertensión
- Dislipidemia aterogénica
- Obesidad
- Tabaco
- Hábitos tóxicos



Tratamiento

En un principio la psoriasis era considerada una enfermedad cutánea tratándose con agentes tópicos, efectivos para cuadros leves y moderados pero con una eficacia limitada y existiendo la posibilidad de efectos secundarios importantes por su utilización crónica.

Más adelante aparecen tratamientos orales para el control de cuadros graves, éstos provocan efectos adversos que reducen su empleo a largo plazo. Los psoralenos combinados con la terapia ultravioleta A (PUVA) se han asociado al incremento del cáncer cutáneo, el fármaco más ampliamente empleado, el metotrexato tiene un empleo limitado por acumulación de dosis debido a su hepatotoxicidad. Los retinoides presentan como efecto adverso más importante la posibilidad de hipertrigliceridemia y son teratogénicos incluso años después de su empleo y la Ciclosporina A, tiene su empleo limitado por la posibilidad de desarrollo de hipertensión e incremento del riesgo de neoplasias, sobre todo de estirpe cutánea y linfoides¹⁹.

Son pese a lo expuesto, fármacos en los que hay acumulada una gran experiencia, con muchos pacientes/año de tratamiento, lo que

implica un buen conocimiento de sus beneficios y riesgos. Pero dado que el mantenimiento de estos tratamientos durante largos periodos puede provocar que los riesgos superen a los beneficios, se ha desarrollado el concepto de terapia rotatoria²⁰. Así los pacientes mantienen el tratamiento con un fármaco hasta alcanzar los niveles predecibles de toxicidad, cambiando en este punto a otro tipo de terapia, disminuyendo los efectos tóxicos acumulativos.

En la última década han aparecido una serie progresiva de fármacos que han supuesto una revolución terapéutica en la psoriasis. Son los denominados fármacos biológicos.

Son productos creados genéticamente, usando organismos vivos o componentes funcionales derivados partir de proteínas animales o humanas, con una alta complejidad estructural²¹, diseñadas para ayudar al organismo a bloquear específicamente el proceso que causa la enfermedad a nivel del sistema inmune²². Los fármacos empleados en dermatología son el Infleximab Etanercept, Adalimumab y Ustekinumab. Estos fármacos ofrecen a médico y paciente nuevas opciones de tratamiento con perfiles de seguridad mejorados que pueden permitir un control continuo de la enfermedad²³.

Los fármacos biológicos representan un avance en el tratamiento tanto de la psoriasis como de la artropatía psoriásica. Aunque se emplean por vía subcutánea (o en infusión) son fácilmente autoadministrables y debido a un elevado perfil de seguridad necesitan una monitorización escasa lo que permite reducir el número de visitas al médico. Son altamente eficaces, proporcionan una respuesta rápida y están dirigidos específicamente a la patogénesis de la psoriasis, permitiendo su empleo durante largos periodos de tiempo con escasas contraindicaciones²⁴. Son tratamientos relativamente caros y, dada la insatisfacción

generalizada de los pacientes con las terapias tradicionales, la demanda de éstos es alta.

Por lo que se ha hecho necesario definir de una forma clara los pacientes candidatos a estas terapias. Creándose diferentes guías clínicas para facilitar la idoneidad, seguridad y efectividad de la prescripción de los tratamientos biológicos.

Por último, en los próximos meses apreciarán nuevos fármacos con un mecanismo de acción diferente: Secukinumab (anti IL 23), Apremilast (inhibidor fosfodiesterasa 4) con unos perfiles de seguridad y una eficacia superior a los anteriores. Y existen todavía muchas nuevas moléculas prometedoras en desarrollo.

Bibliografía

- 1 Parisi, D.M.; Bagel, J.; Gelfand, J.M.; Korman, N.J.; Ritchlin, C.T.; Strober, B.E. et al. *National psoriasis foundation clinical consensus on disease severity*. Arch Dermatol. 2007 Feb; 143(2): 239-42.
- 2 Ferrándiz, C.; Bordas, X.; García-Patos, V.; Puig, S.; Pujol, R.; Smandía, A. *Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I)*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001; 15: 20-3.
- 3 Ferrándiz, C. et al. *Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos*. Actas Dermosifiliogr. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.008>
- 4 Puig, L. et al. *Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos*. Actas Dermosifiliogr. 2009; 100: 386-413.
- 5 García-Díez, A.; Ferrándiz-Foraster, C.; Vanaclocha-Sebastián, F.; Lizán-Tudela, L.; Badia-Llach, X.; Sellers-Fernández, G. *What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian region*. Dermatology. 2008; 216: 137-51.
- 6 Griffiths, C.E.; Barker, J.N. *Pathogenesis and clinical features of psoriasis*. Lancet 2007; 370: 263-71.
- 7 Farber, E.M.; Nall, M.L. *The natural history of psoriasis in 5,600 patients*. Dermatologica 1974; 148: 1-18.
- 8 Trembath, R.C.; Clough, R.L.; Rosbotham, J.L. et al. *Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis*. Hum Mol Genet 1997; 6: 813-20.
- 9 Schmitt-Egenolf, M.; Eiermann, T.H.; Boehncke, W.H. et al. *Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leucocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303: a population and family study*. J Invest Dermatol (199) 106: 71-14.
- 10 Norrind, R. *The significance of infections in the origination of psoriasis*. Acta Rheumatol Scand, (1995) 1: 135-44.
- 11 Christensen, T.E.; Callis, K.P.; Papenfuss, J. et al. *Observations of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identifies two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes*. J Invest Dermatol 2006; 126: 2397-403.
- 12 Kirby, B.; Richards, H.L.; Woo, P. et al. *Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity*. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 72-76.
- 13 Fredricksson, T.; Petterson, U. *Severe Psoriasis oral therapy with a new retinoid*. Dermatologica 1978; 157: 238-244.
- 14 Winterfield, L.S.; Menter, A.; Gordon, K.; Gottlieb, A. *Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies*. Ann Rheum Dis. 2005; 64 (suppl 2): II87-II92.
- 15 Wyatt, S.B.; Winters, K.P.; Dubbert, P.M. *Overweight and obesity: prevalence, consequences and causes of a growing public health problem*. Am J Med Sci 2006; 331:166-174.
- 16 Sterry, W.; Strober, B.E.; Menter, A. *Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review*. Br J Dermatol. 2007; 157(4): 649-55.

- 17 Neimann, A.L.; Shin, D.B.; Wang, X.; Margolis, D.J.; Troxel, A.B.; Gelfand, J.M. *Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.* J Am Acad Dermatol 2006; 55: 829-35.
- 18 Wysocki, J.; Stkoczynski, S.; Strozik, A.; Hochul, B.; Zygula, M. *Metabolic or immunometabolic syndrome?* Wiad Lek 2005; 58: 124-7.
- 19 *Risk of Malignancies in Psoriasis Patients Treated with Cyclosporine: a 5 y Cohort Study.* Paul, C.F.; Ho, V.C.; McGeown, C.; Christophers, E.; Schmidtman, B.; Guillaume, J.C.; Lamarque, V.; Dubertret L. J Invest Dermatol 120: 211 -216, 2003.
- 20 Weinstein, G.D.; White, G.M. *An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy.* J Am Acad Dermatol 1993; 28: 454-459.
- 21 *Biological Products: General.* 21.C.F.R. Sect 600.3 (2005).
- 22 *Nacional Psoriasis Foundation* (Pagina internet) Pórtland, OR: NPF,c 2005 (citado Octubre 2005. <http://www.psoriasis.org/treatment/psoriasis/biologics/about.php>).
- 23 Van de Kerkhof, P.C. *Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Jul; 20(6): 639-50.
- 24 Sterry, W.; Barrer, J.; Boehncke, W.; Bos, J.D.; Chimenti, S.; Christophers, E.; De La Brassinne, M.; Ferrándiz, C.; Griffiths, C.; Katsambas, A.; Kragballe, K.; Lynde, C.; Menter, A.; Ortonne, J.P.; Papp, K.; Prinz, J.; Rzany, B.; Ronnevig, J.; Saurat, J.H.; Stahle, M.; Stengel, F.M.; Van De Kerkhof, P.; Voorhees, J. *Biological therapies in the systemic management of psoriasis: Internacional Consensus Conference Br.* J Dermatol 2004; 151: 3-17.

Cursos

**Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia
y el Ilustre Colegio Oficial de Médicos**

Ciclo Conferencias Técnicas: Curso

'Inmunología aplicada a la práctica clínica'

11 al 19 de mayo de 2015

Dra. D^a. M^a. Rocío Álvarez López

Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Dr. D. Manuel Muro Amador

Facultativo del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario
Virgen de la Arrixaca

Dra. D^a. Erika Novoa Bolívar

Embajadora de la Sociedad Española de Inmunología en Murcia

Dr. D. José A. Campillo

Facultativo del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario
Virgen de la Arrixaca

Dr. D. Pedro Martínez

Facultativo del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario
Virgen de la Arrixaca

Dr. Alfredo Minguela Puras

Jefe de Sección del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca

Dra. D^a. Ana García Alonso

Jefa de Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca

Dra. D^a. Gema Salgado

Facultativo del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario
Virgen de la Arrixaca

Dra. D^a. Rosa Moya

Facultativo del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca

Inmunología aplicada a la práctica clínica

El curso se planteó con el doble objetivo de dar conocer el impacto que la Inmunología tiene hoy en la práctica clínica y de ofrecer a los profesionales sanitarios una actualización de conocimientos inmunológicos y de su particular terminología. La finalidad de este segundo aspecto era prestar apoyo en la lectura e interpretación de artículos científicos de la mayoría de especialidades médicas, ya que cada vez más aluden a experimentos de base inmunológica que cuando menos pueden resultar complejos para profesionales ajenos a esta especialidad.

De hecho los avances de la Inmunología en la última mitad del siglo XX y primeros años del Siglo XXI han contribuido de manera espectacular, no sólo al diagnóstico clínico y a la tecnología exploradora de laboratorio sino también, al conocimiento de disfunciones del propio Sistema Inmunitario, al desarrollo e indicación de terapias inmunomoduladoras y que más recientemente están siendo muy útiles para el control de la eficacia de tratamientos con los nuevos fármacos biológicos.

El curso constó de 9 lecciones impartidas por especialistas expertos en cada una de las facetas más importantes de la inmunología en la clínica, tres de ellas agrupadas en una mesa redonda que se celebró el último día del curso. En todos los casos, se procedió primero a una descripción teoría de las bases de estudio de cada proceso analizado que, se acompañó de una exposición de casos prácticos o clínicos encontrados en la práctica clínica.

El curso fue coordinado por la Dra. María Rocío Álvarez López quien abrió el turno de intervenciones y presentó a cada uno de los ponentes de las distintas temáticas.

Inmunología del Siglo XXI. Estructura y componentes del Sistema Inmunitario

Resumen

✿ María Rocío Álvarez López ✿

Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Esta primera lección del curso se planteo como un recorrido por el camino de los principales descubrimientos de la Inmunología que tanto han enriquecido las ciencias de la salud y han posibilitado una mejora en la práctica clínica asistencial. El objetivo fue ofrecer una visión general de lo que es hoy la inmunología, de su aportación al sistema sanitario y acercar esta ciencia al clínico. Con este propósito se partió de los orígenes de la Inmunología avanzando cronológicamente hasta la llegar a los conocimientos más actuales, para concluir con una sucinta referencia a las posibilidades que esta especialidad puede ofrecer en el futuro para mejorar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cuya causalidad no está aún resuelta y para las que tampoco se dispone de tratamientos que realmente efectivos. La ponencia se dividió en tres apartados:

1. **De dónde venimos.** Esta primera parte, se comenzó con una referencia a la preparación de la primera vacuna por Pasteur en 1881, basada en la experiencia previa de variolización que había llevado a cabo Jenner en 1796, en la primera inmunización realizada al inocular a un niño el fluido procedente de pústulas vacunales, seguida por una reinyección semanas después de pus de una pústula de un enfermo de viruela. Esto le que permitió comprobar que en esas circunstancias el niño no que-

daba afectado por la viruela. Experimento que fue publicado dos años más tarde (1798) por E. Jenner con el título “*An enquiry into the causes and effects of the variolae vaccina*”, y que le llevó pronosticar que su método podría llegar a erradicar la viruela, como así fue comunicado por la OMS en 1980.

También se aludió al impacto que tuvo el aislamiento de la toxina antidiftérica (primer antígeno caracterizado por Roux y Yersin en 1888) en la preparación de nuevas vacunas y en el inicio de la seroterapia. Hechos que finalmente llevaron al descubrimiento de que los productos inducidos por las vacunas responsables de la protección frente a la infección eran anticuerpos.

Estos descubrimientos desencadenaron una serie de diatribas científicas y emisión de teorías sobre la importancia de la Inmunidad humoral y celular que contribuyeron al gran avance de la Inmunología que se experimentó en la segunda mitad del Siglo XX.

2. **Dónde estamos.** Apartado centrado en profundizar en lo que ha sido la construcción del conocimiento de la estructura organizativa del Sistema Inmunitario y su función con una revisión del papel que tiene células y moléculas diversas

(anticuerpos, Sistemas de Histocompatibilidad, complemento, citoquinas y receptores celulares), en la conformación respuesta inmunitaria humoral y celular. Se puso especial énfasis en la necesidad de maduración del SI para que pueda poner en juego los mecanismos que conforman la “respuesta Inmunitaria” durante su función defensora frente a agentes extraños o infecciosos y también protectora de la identidad individual, mediante eliminación de lo propio alterado que comportan las células infectadas, los tumores o los trasplantes. Al mismo tiempo se fueron desgranando los procesos que conforman los elementos que actúan en las dos vías principales de consecución de inmunidad, la **Inmunidad Innata** y la **Adaptativa** (particularmente mediada por la acción de linfocitos T y B) y a su cooperación en el mantenimiento de la homeostasis. En particular se puso especial énfasis en la revolución biológica que ha supuesto el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales y su aplicación diagnóstica y terapéutica.

3. A dónde vamos. En último lugar se procuró introducir una idea sucinta de los más recientes conocimientos sobre los distintos subtipos de células de la inmunidad innata, principalmente de monocitos y células NK. Igualmente se analizaron sus principales estrategias y el uso de receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, del inglés *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) o de señales peligro en tejidos dañados (DAMPs, del inglés *Damage-Associated Molecular Patterns* o “alarminas”) que, a diferencia de los receptores de linfocitos B y T, no se reordenan ni son clonales y juegan un importante papel en la defensa antiinfecciosa y en la inflamación. También se resumieron los mejor conocidos entre los que intervienen en la activación y regulación de la función

de células NK, en especial los receptores que al detectar la ausencia de lo propio inhiben la actividad lítica frente a células normales del organismo (KIR, *Killer inhibitory receptors*)

La ponencia se finalizó resaltando que la investigación en inmunología puede seguir deparando nuevos descubrimientos, que pueden ser la base para el diseño de nuevas drogas y tratamiento personalizados en un futuro no muy lejano.

El Sistema HLA y activación de linfocitos T. Inmunología del Trasplante

Resumen

✿ Manuel Muro Amador ✿

Facultativo del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario
Virgen de la Arrixaca

El objetivo de esta ponencia fue describir de manera somera la genética y estructura molecular del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH, en el caso de humanos denominado sistema HLA, del inglés *Human Leucocyte Antigen*). Igualmente se hizo un resumen de su papel funcional en la presentación de antígenos al linfocito T que produce la activación del mismo y en el desencadenamiento de la respuesta inmunológica frente a los péptidos antigénicos. El concepto de la respuesta a lo extraño ha permitido a los seres vivos y en particular al hombre sobrevivir como especie. Como paradigma de ese papel favorable de los sistemas de histocompatibilidad en la respuesta a agentes potencialmente dañinos, se ha configurado también la respuesta frente a un trasplante, pues el órgano implantado no deja de ser también algo extraño o no-propio al organismo. Por ello, en vías de intentar disminuir la posibilidad de un rechazo, se busca trasplantar a un receptor con aquel donante que sea lo más compatible posible. Además, el trasplante realizado con cierto grado de incompatibilidad puede promover la aparición de anticuerpos frente a esas moléculas incompatibles que pueden producir el rechazo del órgano trasplantado y que por la inmunización producida dificultan la posibilidad de recibir un segundo trasplante. En el caso de trasplante de progenitores hematopoyéticos, es usual buscar la total compatibilidad, bien

de un hermano HLA idéntico o de un donante no emparentado voluntario, siempre asumiendo que pueden ocurrir fenómenos de enfermedad injerto contra huésped que pueden complicar la evolución del trasplante.

Hoy en día la forma de determinar la tipificación o perfil HLA de un individuo es mediante técnicas moleculares, siendo la más frecuente la tecnología denominada luminex que permite un procesamiento simultáneo de alto número de muestras en la rutina clínica y, técnicas más específicas y más rápidas en el caso de una guardia de trasplante de órganos.

También el estudio de estos sistemas, ha permitido descubrir la conexión entre determinados perfiles HLA y una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes como la espondilitis anquilosante, la enfermedad celiaca y la diabetes o también reacciones de hipersensibilidad a determinados fármacos.

Inmunoalergia.

Reacciones de Hipersensibilidad

Resumen

✿ Gema Salgado ✿

Facultativo del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario
Virgen de la Arrixaca

Los contenidos básicos de este tema fueron: Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad en función del tipo de respuesta inmunitaria y de los mecanismos efectores responsables de las lesiones celular y tisular. Hipersensibilidad tipo I ó inmediata que hace referencia a las principales características de las enfermedades alérgicas y a la activación de los linfocitos Th2, la producción de anticuerpos IgE, el papel de los mastocitos, basófilos y eosinófilos.

Se revisaron también las bases inmunológicas de las enfermedades alérgicas más comunes: Asma alérgico, rinitis alérgica (fiebre del heno), conjuntivitis alérgica, alergia a los alimentos, alergia a fármacos (penicilina y ANES), urticaria y dermatitis atópica, alergia a picaduras de insectos y anafilaxia (shock anafiláctico) y también sus métodos de diagnóstico “*in vivo*” e “*in vitro*”. Dentro de las técnicas “*in vivo*” se explicaron las pruebas cutáneas inmediatas (test de Prick directo e indirecto y pruebas intradérmicas), las pruebas cutáneas tardías (pruebas epicutáneas y fotoparche) y las pruebas de provocación (test de provocación conjuntival y nasal, test de provocación bronquial y test de provocación oral). Dentro de las técnicas “*in vitro*”, se habló de las técnicas serológicas para la determinación de mediadores de la respuesta alérgica e inmunoglobulinas (anticuerpos) que desencadenan tras la reacción alérgica. Se

finalizó aludiendo a las técnicas celulares más frecuentes como el test de liberación de histamina (TLH), el test de activación de basófilos (TAB) y el test de transformación linfocitaria (TTL) entre otros.

Linfocitos B y células plasmáticas: Producción de anticuerpos y enfermedades que cursan con alteración de las gammaglobulinas

Resumen

✿ José A. Campillo ✿

Facultativo del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario
Virgen de la Arrixaca

Esta lección versó sobre el proceso de generación de linfocitos B en médula ósea y su activación en órganos linfoides secundarios, así como su diferenciación a célula plasmática o célula altamente productora de anticuerpos. Los linfocitos B durante el proceso de diferenciación en médula ósea pueden reconocer un número casi ilimitado de antígenos diferentes pero para ello precisan experimentar una serie de mecanismos de generación de diversidad del repertorio de los receptores para antígeno de los linfocitos B y el proceso de selección negativa o tolerancia central que tiene lugar también en la médula ósea para eliminar los linfocitos B autorreactivos.

Una vez que el linfocito B ha completado su maduración, puede encontrarse con antígenos específicos en los órganos linfoides secundarios y allí activarse de modo más específico. En esta ponencia también se expusieron ciertos acontecimientos que tienen lugar durante la activación de los linfocitos B, tales como el cambio de isotipo de cadena pesada de las inmunoglobulinas, la hipermutación somática, la maduración de la afinidad y la diferenciación del linfocito B activado a linfocito B memoria y célula plasmática productora de anticuerpos. Además, también se explicó la estructura de las inmunoglobulinas tanto en su forma de membrana como secretada.

Por último, se revisaron los dos grandes grupos de enfermedades que cursan con al-

teración de las gammaglobulinas, la hipogammaglobulinemia y más extensamente, las enfermedades que cursan con hipergammaglobulinemia, como las gammapatías policlonales y monoclonales. Además, se enumeran los criterios diagnósticos de las principales gammapatías monoclonales, las pruebas que hay que realizar ante la sospecha diagnóstica de las mismas, con especial énfasis en aquellas de tipo inmunológico, como la inmunofijación en suero y orina, cuantificación de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres en suero y la de la proteína de Bence-Jones en orina de 24 horas. También se destacó la importancia que han adquirido los análisis de citometría y FISH en el estudio de las gammapatías monoclonales.

Autoinmunidad: Enfermedades sistémicas y órgano específicas

Resumen

✿ Pedro Martínez ✿

Facultativo del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca

El estudio de las enfermedades autoinmunes fue abordado desde un punto de vista teórico-práctico. Se comenzó aludiendo a las definiciones, conceptos básicos y clasificaciones teóricas. Luego se resumió la patogenia de estas enfermedades y por último, dentro del abordaje práctico se analizaron las principales técnicas utilizadas en el laboratorio para la detección, cuantificación e identificación de los principales autoanticuerpos.

El resto de la ponencia se dedicó a explicar los métodos de estudio de las patologías autoinmunes más comunes, utilizando como elemento conductor microfotografías de archivo de casos estudiados mediante la tecnología Inmunofluorescencia Indirecta. Las imágenes recogían resultados tipo de diversas "Enfermedades autoinmunitarias órganoespecíficas", con resultados que sirvieron para analizar entre otros datos, las manifestaciones clínicas y los principales auto-antígenos implicados en cada patología comentada. En concreto, se abordó el análisis de Diabetes Mellitus o tipo I, Tiroiditis autoinmunes, Síndromes poliglandulares, Patologías gonadales, Gastritis atróficas, Ampollosas de piel y mucosas, Hepatopatías autoinmunes, Síndromes paraneoplásicos, etc. Por último, se ofreció una panorámica de los prototipos de estudio en Enfermedades autoinmunes sistémicas también denominadas "Enfermedades autoinmunitarias no órgano específicas" con

los mismo criterios que las anteriores y se expusieron entre otros datos relativos al Lupus Eritematoso, Artritis reumatoide, Vasculitis sistémicas, Síndrome antifosfolípido, Miositis autoinmunitarias, Esclerodermia, Síndrome de CREST y Síndrome de Sjögren.

Inmunidad celular: Inmunofenotipo y su aplicación al diagnóstico de enfermedades hematopoyéticas y tumorales

Resumen

✿ Alfredo Minguela Puras ✿

Jefe de Sección del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca

Esta ponencia tuvo el propósito de acercar de manera sencilla y comprensible la metodología más actual que se utiliza en las unidades de diagnóstico celular en Inmunología y exponer las características principales de los principales componentes celulares que participan en la respuesta inmunitaria, particularmente referidas al fenotipo que puede ser identificado mediante el uso de tinciones fluorescentes seguidas por análisis en citómetros de flujo y otros métodos auxiliares. En primer lugar se estableció el concepto de célula “presentadora de antígeno” y el de respuesta inmunitaria adaptativa mediada por linfocitos T y B.

Posteriormente se expusieron los conocimientos actuales sobre los procesos de diferenciación que experimentan todos estos componentes a partir de la célula madre de la médula ósea y se habló de la metodología habitual empleada en “Los estudios de Inmunofenotipo” que facilita tanto el análisis del desarrollo normal y funcional de dichas células como el referido a su transformación tumoral. A continuación se revisaron las alteraciones tumorales habituales que afectan a este tipo de células y tejidos, refiriéndose primero a las más indiferenciadas (leucemias linfoides y mieloides agudas) y luego a entidades más maduras (leucemias linfoides y mieloides crónicas, linfomas y mielomas). Para clarificar el diagnóstico diferencial se hizo una exposición

de los marcadores inmunofenotípicos más característicos de este tipo de patologías que se acompañan en todos los casos con apropiadas la presentación de casos ilustrativos.

Igualmente, se fueron introduciendo algunos de los métodos moleculares de mayor utilidad para una correcta definición diagnóstica y el análisis pronóstico en los distintos procesos tumorales comentados. Entre estos métodos cabe destacar la utilidad de la técnica de FISH (del término inglés, Fluorescent In Situ Hybridization) y los más representativos para la detección y cuantificación de mutaciones, alteraciones cromosómicas o clonalidad de linfocitos T o B.

Inmunodeficiencias Primarias

(Mesa Redonda)

Resumen

✿ Ana García Alonso ✿

Jefa de Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca

✿ Rosa Moya ✿

Facultativo del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca

✿ Erika Novoa ✿

Embajadora de la Sociedad Española de Inmunología en Murcia

Mediante una presentación conjunta, desde la experiencia del laboratorio y la clínica; fueron integrados los aspectos generales de las inmunodeficiencias primarias y las principales Inmunodeficiencias secundarias. Con el objeto de adaptar a un lenguaje claro y fácil de interpretar la importancia de la integridad del sistema inmunitario en la supervivencia y desarrollo del hombre y favorecer la comprensión de aspectos que favorecen una detección oportuna y un manejo adecuado de entidades clínicas derivadas infecciones severas. En la actualidad estas últimas constituyen un reto para el mundo médico en la prevención de complicaciones que pueden comprometer la vida de los individuos.

Durante la mesa redonda se puso especial énfasis en la necesidad de reconocimiento de los principales parámetros clínicos que pueda presentar el paciente, atendiendo a los principales aspectos que deben ser reconocidos como “signos y síntomas” que orientan sobre el padecimiento de una Inmunodeficiencia. Por otra parte, se exploró la relación de las mismas con determinadas infecciones y el

compromiso inmunitario que subyace en el paciente inmunodeprimido.

Se refirieron los distintos tipos de técnicas inmunológicas que constituyen herramientas fundamentales para analizar estas patologías y la necesidad de comprender la racionalidad de los estudios inmunológicos que se solicitan al inmunólogo para conseguir la adecuada caracterización de las inmunodeficiencias primarias; así como la comprensión y relación entre un defecto genético inmunitario y la clínica que este desencadena.

Sesiones Científicas

**Reunión conjunta
de las Reales Academias de Medicina
de la Comunidad Valenciana
y de la Región de Murcia**

Discurso de presentación

del Académico Honorífico de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana D. Pascual Parrilla Paricio

 **Manuel Clavel-Sainz Nolla** 
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Excmo. Dr. Antón Llombart Bosch. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Comunidad Valenciana.

Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos y Académicas.

Señoras y Señores.

El honor de dirigirles la palabra por vez primera en una reunión conjunta de nuestras dos Reales Academias representa un privilegio y un sentimiento muy especial, porque recuerdo mi vinculación a esta tierra durante los años en que los jóvenes van tomando conciencia social del mundo que nos rodea. En octubre del 57, coincidiendo con la tragedia de la riada comencé mis estudios en la Facultad de Medicina y en junio de 1966 terminé mi formación como especialista en cirugía ortopédica y traumatología dirigido por el Prof. Francisco Gomar Guarner, quien también me inició en la docencia en la Facultad de Medicina de Murcia de la que fue decano comisario. Aunque no es momento de detallar mis vivencias de casi 10 años, porque les aseguro que guardo en mi disco duro circunstancias imborrables de personas y hechos, no puedo dejar de nombrar al Prof. Rafael Carmena cuyo recuerdo familiar me emociona.

Nadando a contra corriente en el río de mi memoria recuerdo que en el año 1976 se inició un histórico trayecto desde la Facultad de Medicina de Valencia a la Real Academia de Medi-

cina y Cirugía de Murcia, trayecto en el que yo les precedí, recorrido por que licenciados de la citada Facultad llegarían a ser Académicos Numerarios de nuestra institución; en el año 1980 ingresó el Dr. Lorenzo Abad Martínez, en 1981 los Dres. Rafael Carmena, Juan Antonio Ruipérez, y Juan Jiménez-Cervantes prematuramente desaparecido, y en 1982 el Dr. Pascual Parrilla. Un poco después, en el 92 nos honró el ingreso del Dr. Emilio Borrajo.

Con de ellos nuestras relaciones personales fueron entrañables y casualmente nuestra trayectorias profesionales han ido paralelas en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, en la Facultad de Medicina y la Real Academia; con el Prof. Pascual Parrilla, vuestro brillante académico honorífico, aunque somos de distinta especialidad, hemos tenido muchos puntos de contacto que hicieron crecer nuestra amistad; y desde el principio aprecié en él su inteligencia, su enorme capacidad de trabajo y su compromiso en el desempeño de sus responsabilidades profesionales. Murcia así lo ha entendido y muestra de ello es lo siguiente: *Medalla de Oro de la Región, Hijo adoptivo, Colegio de Médicos el Premio Hipócrates*, por su trayectoria profesional, la Universidad de Murcia le otorga el *Premio Rector Loustau* dedicado a premiar el Espíritu Universitario y Valores Humanos, el Foro Nueva Murcia patronato creado por los empresarios más relevantes le premia por los servicios prestados a

la Ciencia Médica y la Salud Pública. Y hace hoy una semana homenajeado con motivos de los 40 años del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Aficionado a la historia, me gustaría contarles que la vinculación que tenemos entre nuestras academias, comenzó existiendo en el siglo XIII en el que los reyes Alfonso X el Sabio y Jaime I el Conquistador pactaron los primeros límites fronterizos de los reinos de Castilla y Aragón, incluso fue necesaria una ayuda militar de Jaime I, haciendo posible que la Región de Murcia dejara de ser un protectorado de la corona de Castilla y comenzó plenamente la construcción del nuevo reino de Murcia, como un ente político articulado dentro de la Corona de Castilla.

Y esto lo cuento porque posiblemente muchos no sepan que esa colaboración quedó inmortalizada por el Rey Alfonso X el Sabio, casado unos años antes con doña Violante hija de Jaime I; el Rey entregó a Murcia nuestro primitivo escudo con cinco coronas de oro sobre fondo rojo; según algunos historiadores representan las cinco testas coronadas que participaron en la conquista de Murcia: junto con la suya estaba su padre Fernando III, El Santo, a su suegro Jaime I el Conquistador, su esposa Doña Violante; y respecto a la quinta hay dos versiones: por la madre de Alfonso X, Dña. Beatriz de Suavia, o por su cuñado Pedro III el Grande. En 1361 Pedro I nos dio la sexta y en 1709 Felipe V completó las siete que actualmente tenemos.

Persiste un enclave de habla valenciana en Murcia, consecuencia de un movimiento migratorio de habitantes desde el valle del Vinalopó hacia esta zona en el siglo XVIII. Fíjense que el valenciano es hablado actualmente por una población de unos escasos 2.000 habitantes en un pequeño territorio de 300 km² (situado entre los municipios de Abanilla, Jumilla, Yecla y Pinoso) integrado por multitud de aldeas y caseríos (Raspay, Cañada de la Leña y Torre del Rico, entre otros). El hecho es que, en muchos casos, los jóvenes temen parecer rústicos si admiten familiaridad con

los dialectos o subdialectos de sus respectivos lugares, y se ha perdido casi todo el caudal léxico de los mayores.

Y ahora me voy a referir a las Academias. En una conferencia del curso pasado el Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina Dr. Joaquín Poch Broto echa un jarro de agua fría a nuestra situación en el siglo XXI; en la actualidad la percepción externa es considerar a la Academia como una entidad elitista, anclada en el pasado, obsoleta, de poca utilidad y falta de modernidad. Pérdida de empatía con las instituciones médicas, administrativas y políticas. Disminución “todavía más” del patrocinio externo, que nos lleva a una muerte lenta. Por ejemplo nuestra financiación pública ha bajado en 6 años el 50% y estas cifras no esperamos que reviertan. En el 2004, el Prof. Durán Sacristán, Presidente de Honor de la RANM publicó un trabajo sobre la Federación de las Reales Academias de Medicina de Europa, y sus comentarios finales advierte como función de las mismas buscar fondos públicos o privados para asegurar la investigación, las publicaciones, bolsas de estudio, becas, etc.

Las Instituciones tampoco están mucho por la labor. Desde el 2005 la Ley de Academias de la Región de Murcia, de los 270 dictámenes emitidos por el Consejo Jurídico de la Región de Murcia sólo en 3 ocasiones se solicitó la colaboración de las Academias: en la Ley de Patrimonio Cultural, en el Decreto por el que se regula el Registro de Academias y en la Ley del derecho y deberes de los usuarios del sistema sanitario. Respecto a la pertenencia a cerca de 60 instituciones consultivas, en la Región de Murcia sólo en el Consejo Asesor Regional de Ciencia, Tecnología e Innovación hay 1 representante por las 7 Academias científicas reconocidas.

Nos encontramos diseñando un Plan Estratégico de futuro basándonos en el desarrollo y constitución de los siguientes pilares:

- Política de Comunicación, tanto interna como externa, que le permita una mayor visibilidad social para incrementar su presencia e influencia en nuestra Re-

gión, rediseñando una nueva web y estimulando la presencia de la Academia en las redes sociales.

- Política Científica y Cultura como seña de identidad y ámbito de mayor responsabilidad para las Organizaciones del Conocimiento, diseñando nuevos contenidos y formatos con apertura y colaboración con otras instituciones.
- Política de sostenibilidad que permita el mantenimiento, cuidado y mejora de la Academia en cualquiera de sus facetas de actuación.

Aprendamos de la historia: adecuándonos a los nuevos tiempos las Reales Academias de Medicina y Cirugía necesitan a las Instituciones públicas (modelo francés) y a las privadas (modelo británico) para poner en marcha nuevas formas de actuación para la gestión del conocimiento entre la comunidad científica y la divulgación del conocimiento médico entre la sociedad civil.

Publicaciones

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia
en colaboración con la Consejería de Educación, Cultura y
Universidades

Presentación del libro

'Los misterios del Sistema Inmunitario'

Día Internacional de la Inmunología



20 de abril de 2015

Discurso de presentación

del libro “Los misterios del Sistema Inmunitario”

❁ Erika María Novoa Bolívar ❁

Embajadora de la Sociedad Española de Inmunología en Murcia

*Excelentísimo Sr. Don Manuel Clavel-Sainz Nolla,
Presidente de la Real Academia de Medicina.*

Directora General de Educación.

Ilustrísima Sra. María Rocío Álvarez, Vicepresidenta de la Sociedad Española de Inmunología y Académica de número de esta Real Academia de Medicina y Cirugía.

Dra. Ana María García Alonso, Jefa de Servicio Inmunología HCUVA.

Embajadores SEI, Docentes de los diferentes Centros de Enseñanza de la Región de Murcia, Compañeros Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Señoras y Señores.

Agradezco a todos y en especial a Don Manuel Clavel-Sainz Nolla Presidente de la Real Academia de Medicina y a la Consejería de Educación Cultura y Universidades, la oportunidad y apoyo que nos han ofrecido para la presentación y difusión del papel de la inmunología como disciplina biomédica y científica con ocasión de la Edición del primer libro de divulgación sobre la función del Sistema Inmunitario que ha impulsado la Sociedad Española de Inmunología, con el título “*Los misterios del sistema Inmunológico*”. Agradezco también a Dña. María José Moreno, vocal de comunicación de la Asociación de divulgación científica de la Región de Murcia (ADCMurcia) por su apoyo a este evento y su labor en pro de la ciencia.

El 29 de abril se conmemora el **Día Internacional de la Inmunología**, día que fue instituido por la Unión Internacional de las Sociedades Inmunológicas (IUIS) para divulgar y promocionar la importancia de la inmunología, como una disciplina de gran impacto en la Medicina.

La Inmunología es la ciencia que estudia el sistema inmunológico, un conjunto de órganos, tejidos, células y factores solubles que tienen como objeto, fundamentalmente, la defensa y protección del organismo frente a la enfermedad y agresiones de cualquier índole.

La inmunología es en la actualidad, una ciencia autónoma y madura, que aporta a otras ciencias médicas, un importante número de herramientas de apoyo para el diagnóstico, seguimiento, y tratamiento de Enfermedades de los diferentes órganos y sistemas.

Una de sus vertientes: la Inmunología Clínica, se dedica al estudio de las enfermedades causadas por los trastornos que implican directa o indirectamente al sistema inmunitario. En éste sentido, el Servicio de Inmunología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde sus orígenes, ha proporcionado a la medicina en Murcia, herramientas de apoyo al diagnóstico y tratamiento en las áreas de autoinmunidad, alergia, Inmunología Tumoral, Inmunodeficiencias y Trasplante en donde de manera coordinada, los inmunólogos clínicos trabajan codo a codo con otras



Presentación del libro 'Los misterios del Sistema Inmunitario'

especialidades médicas para diagnosticar, prevenir y tratar dichas enfermedades o evitar el rechazo en el trasplante de órganos o células del sistema hematopoyético.

Enseñar la Inmunología es, para muchos de nosotros, una tarea compleja. Tratando de explicar cómo son las cosas, nos damos cuenta de todo lo que no entendemos. Comprender de que manera el sistema inmunitario permite que, a pesar de vivir en un ambiente densamente poblado de agentes microbianos potencialmente patógenos, solo en pocas ocasiones suframos procesos infecciosos relevantes, no es el único reto al que se encuentran avocados aquellos que se dedican a la enseñanza de la inmunología.

Es por ello que hoy nos encontramos reunidos en torno a una misma motivación, transmitir de la forma más sencilla, clara y didáctica la Inmunología a las nuevas generaciones, para que sean ellas quienes continúen en el futuro trabajando y motivando nuevas líneas de investigación a favor de la salud y la ciencia moderna.

El libro que hoy presentamos, pensamos que recoge de una manera gráfica y sencilla aquellos aspectos más relevantes del sistema Inmunitario haciendo la inmunología accesible a la sociedad. El libro consta de dos grandes apartados: El primero: La Inmunidad, en el que se desarrollan las bases y el funciona-

miento del sistema Inmunitario, en donde se producen las células del sistema Inmunitario y que mecanismos les permiten llegar a su destino y ejecutar determinadas funciones. El segundo apartado; Las Enfermedades, en el se detallan los aspectos más relevantes de las enfermedades infecciosas y el papel de las vacunas como mecanismo de protección frente a la enfermedad. También comprende aspectos como las enfermedades Autoinmunes, la alergia y el cáncer todo desde una perspectiva didáctica y fácil de entender, que permite al lector introducirse en una entretenida aventura del conocimiento, lo cual lo hace apto para todos los públicos, así como una herramienta útil en las aulas de clase.

Gracias por estar aquí, y apostar por la ciencia.

Diapositivas

1. El libro *Los misterios del Sistema inmunológico*, ha sido compilado por la sociedad Japonesa de Inmunología en 2008, traducido al inglés por la Federación Europea de Sociedades de Inmunología, y cuya versión en castellano se edita en Febrero de 2014 por la Sociedad Española de Inmunología.
2. La cual (SEI) pretende a través de la lectura, despertar el interés de los jóvenes y adultos de todas las edades.

3. Como sociedad científica sin ánimo de lucro, conformada por Inmunólogos de todo el territorio Español, fomenta actividades de divulgación en Inmunología, apoya jóvenes investigadores que inician su carrera, fomenta estrategias de lucha contra las enfermedades de base Inmunológica.
4. Parte I: la Inmunidad. Desarrolla las bases fundamentales del sistema Inmunitario como: ¿qué es el sistema inmunitario?, ¿qué hace? ¿En donde se encuentra?.
5. Motivando respuestas, a partir de preguntas sencillas que nos hacemos frecuentemente, con un niño y un gato como presentadores e interlocutores permanentes durante todo el desarrollo del libro. Ellos cuentan en un lenguaje cercano y fácil de interpretar los principios básicos de la inmunología
6. De manera gráfica se detalla aspectos fundamentales del sistema inmune que permitan una adecuada interpretación.
7. Para progresivamente adentrarse en una entretenida historia, que detalla cada uno de los componentes del sistema Inmunitario, incorporando con cada uno de ellos, nuevos personajes.
8. Estos personajes describen de manera gráfica cada uno de los pilares fundamentales que permiten entender la Inmunología, como las formas de destruir a los patógenos.
9. Propiedades complejas como la especificidad Antigénica, explicadas de la manera más sencilla y fácil de entender.
10. El sistema linfático como vía de acceso del sistema Inmunológico al territorio sistémico.
11. La importante actividad de los factores quimiotácticos y moléculas de adhesión, en el desarrollo de la respuesta inmunitaria.
12. Y la necesidad de la autorregulación como mecanismo de auto-control del sistema inmunitario.
13. En la segunda parte se presentan las enfermedades del sistema Inmunológico, y en ella, a los patógenos en forma de virus o bacterias como responsables de enfermedades de origen infeccioso, entre otras, y el papel de las vacunas como mecanismo de protección frente a la enfermedad.
14. También las enfermedades autoinmunes como resultado de la pérdida de regulación de los mecanismos de control inmunológico, capaces de afectar diferentes órganos y sistemas.
15. La alergia como uno de los grandes protagonistas, su mecanismo fisiopatológico y el papel del mastocito.
16. A que clase de alérgenos estamos expuestos y como ellos pueden estar involucrados en la aparición de otras enfermedades como el asma.
17. El papel de la inmunología moderna en la lucha contra el cáncer.
18. La comprensión y conocimiento de su histofisiopatología que permitirán a las nuevas generaciones entender la importancia, de las nuevas terapias contra el cáncer
19. El tratamiento del cáncer con inmunoterapia; Hecho que ha revolucionado la medicina moderna, y permite a muchas personas, gozar de nuevas alternativas que mejoran su calidad de vida.
20. Finalmente comentar acerca de la web, interactive-immunity, desde donde es posible descargar el libro disponible en formato PDF en diferentes idiomas, así como juegos que desarrollan preguntas correspondientes al contenido del libro, y el libro interactivo, que permite interactuar activamente y responder preguntas.
21. Muchas gracias a todos por su atención. (Gracias por estar aquí, y apostar por la ciencia).

Intervención en la presentación del libro “Los misterios del Sistema Inmunitario”

✿ Pablo Pelegrín ✿

Embajador de la Sociedad Española de Inmunología en Murcia

Me gustaría hacer una breve reseña sobre el libro que esta tarde se presenta a modo de divulgación, ya que se creó en 2008 por la Sociedad Japonesa de Inmunología para que los jóvenes japoneses de entre los 10 y 14 años entendieran los fundamentos de la inmunología. Al año siguiente, tras comprobar el valor educativo de esta obra accesible y magníficamente ilustrada, la Federación Europea de Sociedades de Inmunología decidió financiar la versión en inglés, a partir de la cual la Fundación Dr. Antonio Esteve, con el respaldo de la Sociedad Catalana de Inmunología, editó en 2010 la versión en catalán. Este año la Fundación Dr. Antonio Esteve, con el respaldo de la Sociedad Española de Inmunología, publica de forma gratuita y divulgativa la edición en castellano.

Por tanto es un placer presentar este libro en Murcia como consecuencia de los actos divulgativos asociados al día internacional de la inmunología, que será el próximo 29 de Abril.

La inmunología es una rama de la biología y la biomedicina encargada del estudio del sistema inmune. El sistema inmune es un conjunto de órganos, tejidos, células y moléculas que trabajan coordinadamente para defender nuestro organismo de patógenos (bacterias, virus, hongos, parásitos).

Como he indicado, este año he sido elegido como embajador de la SEI como representante de la investigación en inmunología en Murcia

y me gustaría resaltar por que es importante la investigación en inmunología.

El principal aporte de la inmunología a la salud humana ha sido el desarrollo de vacunas, que han permitido la erradicación de enfermedades como la viruela, enfermedad contra la que Edward Jenner desarrolló la primera vacuna en 1796. Aunque las vacunas se estén empleando hace más de 200 años, siguen siendo vanguardia de la investigación de hoy en día para el desarrollo de vacunas contra el virus del SIDA o del ébola.

Además, el conocimiento del sistema inmune ha tenido un impacto fundamental en el trasplante de órganos y en este sentido nos afecta directamente, ya que el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca fue pionero en nuestro país en el trasplante hepático y en el 2013 alcanzaron el trasplante número 1000.

Por otra parte, la investigación en inmunología ha hecho un increíble aporte a la biotecnología con el desarrollo de los anticuerpos monoclonales que se usan hoy en día a nivel mundial de forma rutinaria como una herramienta en casi todos los laboratorios de biomedicina, estando detrás de los descubrimientos en otras áreas del conocimiento biomédico. Sirviendo como herramienta terapéutica, diagnóstico o básica.

Además, gracias al estudio del sistema inmune se están desarrollando estrategias tera-

péuticas para enfermedades como el cáncer, alergias o enfermedades autoinmunitarias o autoinflamatorias. En estos últimos casos la coordinación del sistema inmune falla y el sistema inmunitario se activa y responde frente a componentes propios en ausencia de patógenos.

El conjunto de enfermedades autoinflamatorias se engloba dentro de las enfermedades inflamatorias crónicas o periódicas y hoy en día afecta a más de 80 millones de personas en todo el mundo, para las que no existe un tratamiento efectivo. Esto se refleja en que el desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios con más de 400 compuestos en desarrollo y que ya ha sido varias veces tópicamente elegido por el programa de Iniciativa de Medicinas Innovadoras (IMI) de la UE, con un mercado de más de 57 billones de dólares en 2010. Además cabe destacar que el fármaco más vendido del mundo, la aspirina, es un antiinflamatorio descubierto hace más de 150 años.

Sin embargo, a pesar de la complejidad de señales que inducen inflamación, las dianas de estos fármacos son muy reducidas y por tanto es necesario investigar sobre nuevas posibles dianas terapéuticas estudiando los procesos moleculares con los que funciona el sistema inmune.

Nuestro grupo de investigación, por eso se denomina "Inflamación molecular" porque tratamos de desentrañar nuevas moléculas implicadas en los procesos inflamatorios crónicos. Y como ahora estas moléculas señalizan.

Como he dicho antes, cabe destacar que las enfermedades autoinflamatorias no tienen un origen microbiano y por tanto son señales procedentes del propio organismo las que ahora activan al sistema inmune de forma similar al que lo hacen los patógenos.

Por tanto el estudio de las señales que inducen y coordinan las enfermedades autoinflamatorias es un área de gran expansión e interés actual, en el que estamos trabajando aquí en Murcia con el apoyo de la Unión Europea a través del Consejo Europeo de Investigación que nos financió el año pasado con más de

1.7 millones de Euros y a través de la Agencia Europea para la Cooperación en Ciencia y Tecnología con una Acción Cooperativa que engloba a 22 países y que hemos lanzado el mes pasado, la cual se está coordinando desde Murcia al ser elegido como vicepresidente de dicha Acción.

Por último, este interés viene debido a que además se está descubriendo que reduciendo la respuesta inflamatoria (empleando nuevos fármacos antiinflamatorios) mejora otras enfermedades que a priori no están relacionadas con el sistema inmunitario. Por ejemplo, el año pasado se publicó en Science, revista científica puntera, que los fármacos antiinflamatorios sirven para combatir la depresión y además, existen numerosas evidencias que sugieren que la inflamación está detrás de enfermedades degenerativas (como el Alzheimer), metabólicas (como la diabetes T2 y sus comorbilidades) o determinados tipos de cáncer cuyo nicho son zonas de inflamación crónica. Por tanto, la investigación en inmunología a nivel molecular es crucial para el desarrollo de nuevos fármacos con mayor eficacia que los actuales y que ahora se podrían usar para un gran número de enfermedades, no solo autoinmunitarias y autoinflamatorias, sino también degenerativas o metabólicas que están causando un gran coste a los servicios sanitarios de los países desarrollados.

Por tanto, queda evidente la importancia y la trascendencia de la investigación en inmunología y como desde Murcia estamos siendo punteros en este área.

Muchas gracias

La Academia en la Historia

Disertación sobre calenturas

✿ Agustín Escribano y L. ✿

Sesión extraordinaria de 28 de septiembre de 1844

Señores
Al dirigir a la Academia mi reverente suplica, pidiéndola me permita tomar asiento en estos bancos en concepto de académico numerario, he tenido más de una vez la prueba a que había de sujetarme, debiendo presentarla un trabajo que justifique hasta que punto pueda hacerme merecedor de esta gracia.

Dura condición por cierto, terrible necesidad para quien está convencido de su incapacidad literaria y para quien es conocedor del claro talento, de la basta erudición de los miembros que componen tan ilustrado cuerpo. Una idea solo me ha alentado; es la convicción que supongo en todos ellos, de que al lado de esa incapacidad mía han visto resaltar siempre los más vivos deseos de instruirme y de recibir donde quiera acertados y saludables consejos.

Con esta persuasión me presento a la Academia como se presenta un reo a sus inflexibles jueces, confiado en escitar mas simpatías con sus llorosas suplicas que con la débil defensa de su perdida y mala causa. Así y sólo así pudiera atreverme a someter a su juicio y su fallo las reflexiones siguientes=

Entre todas las partes en que se ha dividido el estudio de la medicina, entre todas las ciencias que se hacen contribuir para su adelanto y aplicación al bien de la humanidad, ninguna que escite su interés más directo y positivo para el médico que la Patología. Ni la

Física, ora describa las propiedades generales y particulares de los cuerpos de la Naturaleza, ora presente en el arcano que oculta a nuestros ojos la causa y el agente de los fenómenos que admirados observamos; ora en fin señale el lugar y giro de las masas diferentes que componen el sistema planetario y su influjo reciproco; ni la química analizando las diversas combinaciones de las sustancias elementales para formar los cuerpos e influir en la organización del reino vegetal y en la de los animales; ni la Anatomía que nos proporciona el conocimiento de la estructura, situación, figura y conexión de nuestros órganos; ni la Fisiología que nos enseña el uso de cada uno de ellos y el papel que representa en la economía cada cual de sus funciones; ninguna de estas ciencias, repito, serian objeto de un echo tan asiduo y constante por parte de los Filósofos, si sus adelantos no hubieran de contribuir también a los progresos de la Patología. Poco interesaría al hombre conocer el numero de las partes de que se compone, el nombre que las distingue y el lugar que ocupan en su organismo, si a este conocimiento no fuera anejo el de la función o uso a que cada una está destinada: ni el mecanismo con que estas se ejecutan llamaría tanto la atención sino se turbara alguna vez el equilibrio de todas ellas y constituyera al hombre en el estado penoso de agitación y de angustia que producen las enfermedades.

Este estado es el que ha obligado al hombre a buscar el agente que turba su reposo y bien estar, a indagar el modo con que ejerce su pernicioso influjo, a examinar el órgano donde va a fijar su asiento con preferencia y a marcar el grado y forma de sesión que produzca, ya sobre el mismo ya sobre otros con quienes le unan estrechas simpatías. Estos son los objetos interesados de que se ocupa la Patología: y para sustraer la acción de esas causas, para corregir sus efectos y restablecer el equilibrio perdido de las funciones es para lo que se ha inventado la Medicina. Véase pues con quanta razón he dicho que de todas las partes en que se ha dividido el estudio de esta ciencia, ninguna que llame mas justamente la atención del médico que la Patología.

Íntimamente penetrados de esta importante verdad los médicos con cuyo nombre se honra la ciencia se aplicaran con intensidad asidua a su cultivo y estudio; y el número de individuos librados del poder de la muerte publican cada día sus adelantos. La ciencia del diagnóstico ha adquirido pues tal grado de perfección en nuestros días que no es permitido, digámoslo así, leer muchas veces en el fondo de las cavidades y aun en el centro de los órganos. Ya no nos cruzamos de brazos en la actitud de una causa aparente, sino que procuramos sofocar el fuego hasta en sus últimas chispas; y estas ventajas debidas al conocimiento del asiento de las enfermedades, al de su naturaleza y demás circunstancias concomitantes son una prueba de la superioridad de la ciencia en el estado actual; prueba irrevocable de progreso.

Una de las partes donde se han visto brillar mas estos adelantos es en la Psicología que se ocupa del examen de las causas, de los síntomas, del curso, de la duración y del término de las enfermedades que se han designado con el nombre de fiebres o calenturas. Son estas afecciones las que más atormentan al género humano, son las que presentan formas mas varias y multiplicadas, son el teatro donde, por decirlo así, se hace una lujosa ostentación de todos los fenómenos, de todas las

aberraciones que puede producir el estado anormal de las leyes vitales y de las funciones fisiológicas. No es extraño pues que los médicos hayan siempre mostrado tanto empeño en descubrir su naturaleza, en observar su curso, a pronosticar su crisis, en inventar los medios de la curación. Por eso se han visto tantas descripciones, tantas monografías de las que han reinado, ya esporádicamente, ya constituyendo la endemia peligrosa de una comarca o país limitado, ya de los que estudiando su dañino influjo o más extenso circulo, han venido a ser una epidemia mortífera y desoladora. Sería muy penosa tarea y por mi parte un inútil empeño, querer apuntar siquiera el índice bibliográfico con que en esta materia se halla enriquecida la ciencia. La Academia lo conoce mejor que yo y he debido omitir por lo mismo este periodo de mi disertación, pero no puedo dispensarme de hacer una breve reseña de las ideas que más han dominado y que puede decirse, han formado época en las escuelas; si bien me detendré solo en aquellas que datan de una fecha en que los hechos patológicos han tenido una explicación plausible, ya con la antorcha de la Fisiología, ya con los resultados positivos de la Anatomía patológica. Cumple así el orden con que he redactado mi pensamiento y lo haré con rapidez para no molestar la atención de la Academia.

Por mucho tiempo había sido desconocida la naturaleza de las fiebres; y cada autor que las ha descrito y cada práctico que las ha tratado las consideraba como producto de un agente oculto que ordinariamente colocaban en los diversos humores de que abunda nuestro organismo.

De aquí las denominaciones vagas inventadas para asignar la idea de este desorden morboso a la de la naturaleza y cualidades del humor que suponían producirlo, y de aquí esa multiplicación de géneros y especies que sobrecargando insistentemente la memoria creaba otras tantas entidades que obligaban a adoptar un plan terapéutico diferente para cada una de ellas. Por eso ha sido tan difícil hacer de todas una distribución metódica,

para evitar la confusión y los errores peligrosos: dando por resultado las reiteradas tentativas que se han hecho con este objeto, dividir las según los diversos puntos de reunión en que los autores han colocado las circunstancias que mas fijaban su atención durante el curso de su tratamiento.

Así es que lo que solo atendían al tipo de su duración las dividieron en cortísimas, remitentes, e intermitentes: lo que atendían al influjo estacional las llamaban invernales, vernaes, estivales y otoñales; y los que arrastrados por las ideas del humorismo no verán más que acción, como he indicado antes, en la producción de las fiebres, inventaron para estas denominaciones análogas a las de los humores que suponían producir las. Las fiebres sudatorias, biliosas, pituitosas y pútridas traen su origen del dominio de estas ideas; y la invención de los medicamentos inviscantes, incrasantes etc, procede de las mismas. De ahí que considerar la calentura como una reacción, como un esfuerzo saludable de la naturaleza que reunida todas sus facultades para expeler el oculto enemigo que tanto la atormentaba; y las ideas de cocción y la doctrina tan antigua y preconizada de las crisis debieron sin duda alguna nacer de este modo de considerar el juego de los estímulos morbosos.

La etimología misma de la palabra fiebre ha dado motivo a varios errores en el modo de considerarla. Unos la deducen de *febricare* esto es *purificar* y otros de *fervor* que equivale a *calor*, así es que no tomaron en cuenta más que los fenómenos mas sensibles que se observan en este estado, quales son la aceleración en el curso de la sangre y el calor aumentado de la periferia; asociando algunas veces la disminución de las fuerzas musculares y la lesión de las funciones que coincidían en el mismo desorden patológico. Reconocieron después que estas fiebres dependían a menudo de una irritación local caracterizada por la rubicundez, calor, tensión y dolor y a la que se denominó inflamación. Este fue un paso muy adelantado que sin dificultad preparaba el camino para nuevos adelantos, pero esa irri-

tación solo fue apreciada en un corto número de casos los más aparentes, y aquellos cuyo sitio jamás fue descubierto, quedaron desconocidas, y las fibras que ellas escitan fueron atribuidas a una irritación general del organismo. De ahí el origen de las dos especies de fibras, unas dependientes de inflamaciones conocidas que tomaron la denominación de las afecciones locales, y otras subordinadas a las infamaciones ocultas no conocidas ni aún sospechadas que fueron calificadas de esenciales. La inducción análoga vino luego en auxilio de los buenos pensadores; se compararon los fenómenos, la marcha y terminación de las fibras que escitaban las inflamaciones locales o externas con los fenómenos, la marcha y terminación de las que aun eran consideradas como esenciales; y hallando en ellas rasgos de identidad muy marcados, concluyeron por inferir que debían ser producidas y sostenidas por una causa análoga.

En mucho tiempo aun no se cogió el fruto que debiera de este modo recto de raciocinar y las antiguas preocupaciones dominaron todavía las escuelas y el corazón de los prácticos faltos de valor para sacudirlas. Algunos Patologistas fueron apartándose del camino trillado de las vulgaridades y dando lugar en las clasificaciones a la naturaleza presunta aunque no demostrada de las fiebres. Selle fue uno de los que más pronunciadamente abrieron el camino, y bien pronto le siguió el Profesor Princh escogiendo por base principales siguientes = 1º un estado pletórico del cual deduce la fiebre *angiotencia*. 2º Una irritación del aparato digestivo que da origen a su fiebre *meningo-gastrica*. 3º Un aumento de secreción de la mucosa del estomago e intestinos del cual hace depender la fiebre *adeno-meningea*. 4º Una lesión en las fuerzas musculares que caracteriza la fiebre adinámica. 5º Una irregularidad y desorden en las funciones principalmente las que pertenecen a la vida animal, de donde resulta la fiebre *ataxica o maligna*. También la unión de este estado atáxico con una afección de las glándulas linfáticas que constituye la fiebre *adeno-nerviosa peste o tifus*.

Aquí se ve la tendencia de este autor celebre a localizar unas enfermedades que hasta entonces habían pasado por esenciales; y el gusto y afición que desde esta época se tomo a las autopsias cadavericas fueron un manantial inagotable de pruebas inequívocas de que todas las reconocerían por causa eficiente la irritación primitiva de un órgano cualquiera, ya colocado en la superficie exterior del cuerpo, ya resguardado en alguna de las cavidades espláncicas.

Broussais más recientemente pretendió pasar más adelante y queriendo descorder el velo que aun ocultaba algunas verdades, se atrevió a fijar el asiento de todas las calenturas tenidas por esenciales en la membrana mucosa del estomago y canal intestinal: explicando la diversidad de síntomas y diferencia de caracteres que marcan la fisonomía de cada especie, por el grado de intensidad de la irritación primitiva y por los desordenes simpáticos que se desembuelbe en el cerebro u otros órganos de importancia.

Siguiendo la historia de los hechos médicos hasta el día, veremos después hasta que punto sea fundada la doctrina del Dr. Broussais, y si deba ser ciegamente profesada por los prácticos; pero quiero hacer presente de esta ocasión que ha pasado desde aquella época por una sentencia inconexa, que la fiebre depende siempre de un estado de irritación capaz de promover simpatías generales; o de otro modo, que las fiebre son siempre el resultado de las simpatías que desembuelbe un punto de irritación en cualquier órgano de la economía. En efecto colóquese donde quiera esa irritación por un tiempo suficiente para hacer sensible su acción sobre el organismo y bien pronto se verá aparecer sucesivamente todos los síntomas, todos los accidentes, todas las señales que caracterizan el desorden funcional conocido bajo el nombre de calentura.

Para explicar la marcha sucesiva de estos fenómenos, los discípulos de la escuela fisiológica han hecho servir las nociones anatómico fisiológicas mas exactas; y tal vez a esta demostración matemática deba Broussais esa

especie de culto que por algunos años se le ha tributado. Existen, dicen, dos reglas generales entre todos los que concurren a la composición de las varias partes de nuestro cuerpo; por todas las regiones se hallan ligados con vínculos muy estrechos y casi siempre se afectan simultáneamente; juegan un papel muy importante en los fenómenos fisiológicos y morbíficos y hacen las veces de brújula que guía al médico en el diagnostico de las enfermedades: estos tejidos son el vascular y el nervioso. De la lesión de estos dos grandes sistemas nacen los desarreglos de las funciones; desordenes que reunidos en diversos grupos llamados síntomas, han servido para formar hasta el presente clases separadas de enfermedades. Pues en estos dos grandes sistemas es precisamente donde se desenvuelven, donde tienen lugar todos los fenómenos que constituyen el estado morbozo llamado fiebre.

Y ahora se comprenderá como este estado llega a ser el producto de las simpatías que juegan en esos dos tejidos elementales. Un ejemplo no pondrá más de manifiesto esta verdad. Tomemos por tipo las irritaciones externas en las que podrán suministraros preciosas luces nuestros propios sentidos.

Cuando una causa excitante ha producido irritación en la superficie exterior se observa en ella la marcha siguiente.

Si la acción de la cama ha sido pasajera y su efecto se ha limitado a los capilares de la parte, la irritación se resuelve en el mismo lugar sin producir otros accidentes; pero si aquella ha sido más intensa y duradera, esa impresión se transmite al resto de la circulación y no tarda mucho en recibirla el corazón centro de esta función interesante cuyo trastorno anuncia los fenómenos que mas caracterizan la fiebre. Pues siguiendo un método analítico y valiéndonos de las inducciones en los casos en el que esas irritaciones se hallan colocadas mas ocultamente y en sitio donde no alcancen nuestros sentidos, debemos concluir que los fenómenos febriles se producen y suceden del mismo modo en ambos casos.

Pero no es así solo como tienen origen di-

chos fenómenos; no es solo en el sistema sanguíneo donde hay que buscar su nacimiento; hay otra fuente que aunque más indirecta, es donde más resaltan los fenómenos simpáticos. El sistema nervioso recibe con preferencia a cualquiera otra impresiones desagradables: estas impresiones son transmitidas a los centros y el corazón que está íntimamente enlazado con ellos entra en un resentimiento subsiguiente, llegando a constituir un foco, en centro de acción de las escenas morbosas que van desenvolviéndose. Así es como se explica el aumento de acción del corazón por la influencia de los nervios cerebrales en las pasiones violentas; así lo que se nota cuando la acción de las fuerzas digestivas resalta los latidos de dicha víscera por el influjo de los de la vida orgánica, etc.

Esta teoría luminosa en verdad profesada y publicada por su ingenio tan sutil y aventajado como Broussais hizo fijar el asiento a todas las fiebres graves tenidas hasta entonces por esenciales en la membrana mucosa gastro-intestinal, porque de este aparato había visto partir con frecuencia los síntomas comunes a estas afecciones. ¿Pero basta la inflamación de dicha membrana para producir todos los desordenes que ocurren en el curso de ellas? ¿Se pueden explicar por la misma los fenómenos adinámicos y atáxicos y los que forman, por decirlo así la fisionomía particular de cada género? He aquí dos problemas de que se han ocupado prácticos muy ilustres y cuya resolución conviene investigar más y más porque ella ha de dar origen a otro problema más importante aun que fijará algún día la terapéutica verdadera de estas afecciones.

La práctica diaria hace observar con mucha frecuencia calenturas sumamente graves, sin que aparezcan signos de lesión irritativa en el estómago ni en los intestinos, por el contrario las más decididas inflamaciones de estas vísceras no han producido fiebre muchas ves o esta ha presentado un carácter de benignidad que ha cedido fácilmente a la aplicación de los medios más sencillos. Por otra parte en los cadáveres que han sucumbido a consecuencia

de calenturas que constituyen los diferentes grupos morbosos designados en la Nosografía de Prich con el nombre de fiebres esenciales, no se hallan constantemente después de la muerte lesiones en el tubo digestivo. ¿Qué indica esta variedad en los signos; esta diferencia en los resultados? Por lo menos indica que no es en el estómago y en los intestinos donde hemos de ir siempre a buscar el asiento de las calenturas.

Se insiste aun y se dice:

“No es precisamente la inflamación de la mucosa gastro-intestinal la que da origen a las fiebres tenidas por esenciales; es otra lesión más profunda la que produce los fenómenos que se observan en ellas, principalmente en las que constituyen los estados atáxicos, adinámicos y tifoideos; la inflamación y subsiguiente ulceración de los folículos intestinales es el punto de partida de esa terrible serie de síntomas que hacen sucumbir a la mayor parte de los infelices que tienen la desgracia de experimentarlos”.

Efectivamente, M. Bretonneau ha dado a conocer esa lesión folicular bajo el nombre de *dotinenteritis*. El ha hallado frecuentemente chapas ulcerosas en el último tercio del intestino delgado y en la proximidad de la balbula *ileo-cecal*; y a esta alteración de tejido, y a esta alteración del organismo ha referido el curso de los desordenes morbosos que había observado durante el tratamiento. Antes que él ya la habían indicado M.M. Petit y Serres y asignado como carácter anatómico de su fiebre entero-mesenterica.

El práctico Andral también la había descrito bajo el nombre de *exantema intestinal*.

¿Pero anatómica ni fisiológicamente hablando, puede referirse a esta lesión el trastorno funcional que sobreviene a las calenturas graves? ¿Aunque así fuera se halla siempre esa alteración orgánica en los cadáveres que han sucumbido a impulso de dichas fiebres?

El mismo Sr. Andral que en la primera edición de su Clinica ha dado tanta importancia

a ese *exantema intestinal* ha consignado después en la última muchas observaciones de fiebres tifoideas en que no ha aparecido signo alguno de irritación gastro-intestinal. En varios casos se ha declarado la enfermedad sin ningún pródromo, y en otros se han visto afectarse los centros nerviosos antes de aparecer la más pequeña alteración en las funciones digestivas.

¿Cómo pues hemos de referir los desórdenes funcionales que observamos en los estados atáxicos y adinámicos a la existencia hipotética de otra lesión de tegido que ni está demostrada no hay medio de descubrirla? Semejante modo de raciocinio sería solo prejuzgar los hechos, sería reconocer los efectos sin causa, sería decir *a priori* lo que aun necesita muchas pruebas posteriores. Pues bien tampoco se observan constantemente en los cadáveres esas lesiones del tubo digestivo, y esto según el mismo testimonio de Andral y aun de Mr. Lonis. ¿Y aunque se hallaran siempre deberán considerarse como causa o como efecto? ¿Han existido también en el intestino de los sujetos que tuvieron la suerte de triunfar de tan terrible enfermedad? Dos cuestiones son que aun no he visto resueltas y que siempre me han dejado un vacío en el pensamiento a pesar de mi afición a la doctrina de la localización de las fiebres. Es verdad que en varios casos se han encontrado alteraciones de textura, soluciones de continuidad en otros órganos cuando han predominado síntomas adinámicos o atáxicos, pero esto mismo deja en pie la duda de la primera cuestión precedente; a saber, si estas lesiones son el punto de partida de los referidos síntomas o son el resultado de la falta de cohesión vital de los tegidos.

Todo pues conduce a inferir en rigor de buena lógica, que los estados morbosos conocidos bajo el nombre de *adinamia*, *ataxia* y *tifo* no son accidentes de la *gastro-enteritis* de la *dotienteritis*, ni de otras inflamaciones locales; sino que constituyen la esencia, la naturaleza interna de las calenturas designadas en los cuadros nosográficos con el epíteto de esenciales.

¿Pues qué principio es este que tal turbación

causa en las funciones, así como explicar su influencia dañosa en la economía? Este es otro problema que indiqué como consecuencia de la resolución de los dos anteriormente propuestos; y que repito, conviene dilucidar, porque él ha de fijar las bases donde se apoye la terapéutica verdadera, o a lo menos la más conveniente para la curación de estas afecciones.

Digo al principio que en los dos grandes sistemas elementales vascular y nervioso es donde se representan todas las escenas morbosas, donde juegan con vanidad admirable todos los síntomas, cuyos grupos, reunidos en esta o en la otra forma, constituyen el carácter genérico de las fibras. Cuando preesiste un punto de irritación, de congestión o inflamación de cualquier órgano, el desarrollo de la fiebre se explica fácilmente por la alteración local de las propiedades vitales y por las leyes de las simpatías que hemos expresado antes, sirviéndonos de las ideas y el lenguaje de la medicina psicológica; pero cuando la calentura se desarrolla primitivamente, sin alteración de los tegidos sin señales de congestión marcada en ninguno de ellos, y aun así dolor que pueda dar origen a ella, es necesario asignarla una causa fuera de la organización de los sólidos. Esta causa debe buscarse en los mismos dos sistemas que inmediatamente padecen, y nuestras investigaciones no deben reducirse al modo con que ejercen sus funciones; sino al agente que altera sus condiciones ordinarias, que perturba su regularidad y el equilibrio de su influyo reciproco.

La experiencia diaria enseña que aun las fiebres más decididamente inflamatorias y hasta aquellas que reconducen por causa determinante la irritación gastro-intestinal no llegan por lo común a ser graves sino cuando sobreviene algún trastorno notable en la inervación y en la *hematosis*. Esto está fuera de duda y el mismo Bonillot que tanto ha contribuido a dar valor a la doctrina de la localización de las fiebres, se ha visto precisado a asentarla sobre una base más ancha, estableciendo la reactivas de las alteraciones que en ellas sufren la sangre y los centros nerviosos.

Nadie puede dudar, en efecto, que la sangre arrastra en su torrente humores excrementicios que los órganos se niegan a admitir y segregar muchas veces y aun que los mismos jugos destinados para la reparación de nuestras pérdidas pueden mezclarse con ella alterados ya o impregnados de principios deletéreos y mortíferos. El aparato circulatorio se resiente entonces de tan extraña impresión y he aquí el origen de esa reacción que desarrolla los fenómenos febriles. Ahí está sino esa intoxicación del veneno miasmático que exalan los lugares pantanosos y que produce las calenturas intermitentes.

La Academia conoce sus efectos, sabe mejor que yo cuán difícil es substraerse de su pernicioso influjo, y no ignora el modo con que ejerce su acción en la economía. Por lo mismo no me detendré más en ello y este ejemplo tan familiar a todos me evitará también molestar su atención con otros varios que pudiera estar.

Aparte de estos agentes morbosos de que la sangre puede cargarse por la vía de la absorción y de la inhalación, su combinación químico-vital puede también alterarse por falta de equilibrio de los principios elementales. Conocidos son los efectos de la desproporción del oxígeno, del hidrógeno, del carbono y del azoe; el arte puede apreciarlos y remediarlos muchas veces, antes de hacerse demasiado sensibles en la economía; pero no sucede así con otros elementos constitutivos que se escapan mas a las investigaciones analíticas y que sin embargo ejercen una influencia importante en la química viviente. Hablo de los fluidos imponderables en los que he querido fijarme con particularidad. El *calórico* que es reputado por el disolvente general de todos los cuerpos de la Naturaleza ¿Qué acción se puede tener sobre los demás elementos de la sangre? El puede alterar su composición íntima, variar su esencia y prestarle otras cualidades que causan a su vez diferente estimulación en los órganos circulatorios.

Esta estimulación diversa producirá necesariamente la caloricidad y demás fenómenos principales que constituyen la fiebre. Lo dicho

del *calórico* es aplicable también al *lumínico*. Este principio activo y regulador que preside todos los fenómenos naturales no puede perder el justo equilibrio con los otros elementos sin producir un trastorno y destruir el enlace de la organización; las combustiones espontáneas son un efecto terrible de su actividad cuando en los cuerpos órganos llega a verificarse ese desnivel de la balanza que le mantiene en estado de composición. Sin embargo no siempre se ven instantáneamente en la sangre los efectos de una desproporción; a veces se verifica por algún tiempo con impunidad en el sistema circulatorio; pero el nervioso que tanta afinidad tiene con estos principios constitutivos, se apodera entonces de ellos y bien pronto da muestras inequívocas de tan fatal combinación. Su actividad se aumenta con ellos, por que con ellos va la movilidad de que gozan por la primitiva cualidad de los gases, que es la *elasticidad*.

Conocido es, y ya lo he indicado en otro lugar, el enlace recíproco de estos dos sistemas en la producción de las fiebres; y es claro que influido el corazón más activamente que de ordinario por los nervios que le dan la facultad de moverse, ha de acelerar su acción, y consiguientemente han de ir apareciendo los síntomas febriles, que se harán más duraderos, a medida que subsista esa influencia viciosa de los órganos de la sensibilidad. Y véase como puede desarrollarse primitivamente una calentura esencialmente inflamatoria, adinámica o atáxica; según que sea la hematosi o los centros inervativos los que primero hayan sufrido el trastorno del mecanismo químico-vital, con que se verifican los diversos juegos de afinidades, de que resulta la vida y las principales cualidades de la organización animal, cuales son la movilidad y la sensibilidad.

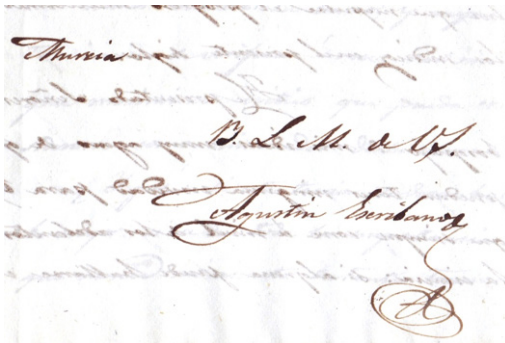
Así es como se declaran y sostienen por muchos días calenturas, cuyo asiento local hemos buscado en vano, y cuya terminación se verifica a veces sin ningún movimiento crítico que pueda considerarse como eliminador de su causa.

¿Y qué: si esta teoría se desembuelbe mejor,

si se da toda la importancia que merece sin asunto de tanta trascendencia para la humanidad, no se fijarán algún día las ideas sobre la verdadera esencia de las fiebres graves? Entonces por fuerza ha de tener también alguna modificación la terapéutica de ellas. Tal vez el estudio de la materia médica adquiera más importancia de la que ha tenido durante el dominio de la medicina fisiológica; y los prácticos se designen con más afán a buscar los moderadores directos del agente perturbador del equilibrio inervativo y hemostático. Quizá la Homeopatía es ya un destello de esta luz, que impulsa el progreso intelectual de los médicos en el presente siglo.

He presentado señores el bosquejo de mis ideas muy ageno del que puedan tener ninguna novedad para ustedes que siempre corre a nivel de los adelantos a la ciencia, si alguna puede hallarse en ellos es la duda filosófica con que las he redactado, para que puedan servir de asunto de controversia, que es el modo lógico de investigar la verdad. Colocado en la necesidad de hablar a la Academia, no he querido renunciar la honra de abrir una discusión en que siempre ganaré, oyendo la ilustrada opinión de mis opositores. Feliz yo si soy advertido de mis yerros y si este pequeño trabajo es admitido por ustedes con benignidad.

Murcia
B.L. M de ustedes
Agustín Escribano



Murcia
B. L. M. de U.
Agustín Escribano

Premios
Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Trabajos presentados a los premios Real Academia de Medicina, en su edición del año 2015

1) Sociología de la Medicina en la Región de Murcia en cualquiera de sus aspectos.

- Sociedad y cambios científico-técnicos en la práctica médica durante los años 1.930-1.935 en el Hospital Provincial San Juan de Dios de Murcia.
- El niño y el adolescente afectados de cáncer u otra enfermedad grave. La jornada de trabajo y su conciliación con los cuidados parentales.

2) Premio Dr. Manuel Serrano Martínez del Ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia.

- Análisis de los factores de riesgo, características clínico patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia.
- Films basados en fibroína de seda y óxido de grafeno, promueven la diferenciación espontánea de células madre de ligamento periodontal a células cementoblásticas.

3) Premio Enrique Gelabert del Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia.

- Alfabetización de medicamentos en farmacia comunitaria.
- El boletín del Instituto Provincial de Higiene de Murcia (1931-1935?).

4) Premio Dr. Pedro Alonso Carrión.

5) Premio Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia.

- Discrepancias entre genes KIR y parejas KIR/HLA-C en trasplante hepático. Consecuencias en la lesión del injerto hepático a corto plazo.
- Los adenomas pequeños (<10 mm) se podrían considerar de bajo riesgo en el cribado de cáncer colorrectal.
- Papel de los ARN no codificante en el desarrollo de linfomas.

6) Premio Real Academia de Medicina al mejor Expediente Académico de Licenciatura.

Premios Real Academia de Medicina, en su edición del año 2015



Premiados Real Academia de Medicina, año 2015

Sociología de la Medicina en la Región de Murcia en cualquiera de sus aspectos.

Premiado el trabajo titulado: “El niño y el adolescente afectados de cáncer u otra enfermedad grave. La jornada de trabajo y su conciliación con los cuidados parentales”.

Autor: D. Vicente José Ivorra Ivorra

Entrega el Premio D. Pascual Martínez, Gerente de Fundación Cajamurcia.

Premio Dr. Manuel Serrano Martínez del Ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia.

Premiado el trabajo titulado: “Films basados en fibroína de seda y óxido de grafeno, promueven la diferenciación espontánea de células madre de ligamento periodontal a células cementoblásticas”. **Autor:** D. Francisco Javier Rodríguez Lozano y colaboradores.

Entrega el Premio el Ilmo. Sr. D. Óscar Castro Reino, Presidente del Colegio.

Premio Enrique Gelabert del Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia.

Premiado el trabajo titulado: *“Alfabetización de medicamentos en farmacia comunitaria”*.

Autor: **D. Francisco Javier Plaza Zamora y colaboradores.**

Entrega el Premio D^a. Juana M^a. Morales, Vocal de Farmacéuticos Titulares de Oficinas de Farmacia.

Premio Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia.

Premiado el trabajo titulado: *“Discrepancias entre genes KIR y parejas KIR/HLA-C en trasplante hepático. Consecuencias en la lesión del injerto hepático a corto plazo”*.

Autor: **D^a. Isabel Legaz Pérez.**

Entrega el Premio D. Francisco Miralles, Vicepresidente del Colegio de Médicos de la Región de Murcia.

Premio Real Academia de Medicina al mejor Expediente Académico de Licenciatura curso 2014-2015.

D^a. Tamara Amanda Hernández Gómez.

Entrega el Premio D. Manuel Clavel-Sainz, Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

El niño y el adolescente afectados de cáncer u otra enfermedad grave. La jornada de trabajo y su conciliación con los cuidados parentales

✿ Vicente José Ivorra Ivorra ✿

Premio 'Sociología de la Medicina en la Región de Murcia en cualquiera de sus aspectos'

I. Introducción

El cáncer infanto-juvenil es más que una estadística. Es un escenario vital que aflige a un paciente y su familia. Se dibujan nuevos horizontes para la asistencia solidaria que se materializa mediante la cobertura de la Seguridad Social.

Alrededor de 1.100 niños enferman de cáncer cada año en España. La incidencia del cáncer infantil en España es de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños/as de 0-14 años (tasa estandarizada). Se producen alrededor de 1.100 casos nuevos de cáncer infantil (0-14 años). Respecto al pronóstico, la supervivencia ha aumentado 23 puntos (43%) desde 1980 a 2004. La supervivencia de los niños con cáncer que se diagnostican y tratan en España, en 2005-06, alcanza el 75%.

Sus problemas vitales requieren de la utilización de múltiples fuentes de cuidado y apoyo que en España y en los países de nuestro entorno se promueven desde los sistemas de cobertura de la Seguridad Social.

Durante la tramitación parlamentaria de la Ley 39/2010, de Presupuestos Generales del Estado, se amplió la acción protectora de la Seguridad Social y se creó la **prestación económica por cuidado de menores afectados por cáncer u otra enfermedad grave**, desarrollado por RD 1148/2011, de 29 de julio.

II. Discusión

1. Nuevas necesidades sociales y el papel de los sistemas de protección de la conciliación familiar

Los tiempos, los roles y las relaciones en el seno de la familia actual: *las políticas de conciliación de las que tratamos en éste texto, no tratan de medidas que pretendan lograr la igualdad de géneros sea en el ámbito público como en el privado, sino de eliminar las limitaciones dentro del espacio doméstico que impidan la plena disponibilidad de la población adulta para la ocupación.*

2. En busca de la compatibilidad entre trabajo productivo y trabajo reproductivo

Entre las transformaciones más significativas sufridas por la estructura familiar cabe destacar la reducción de la tasa de natalidad. Este hecho, puede estar relacionado con nuevos modelos culturales, pero puede ser también fruto de las dificultades de las parejas para formar el tipo de familia que realmente quieren, al estar condicionados por la inserción en el mercado de trabajo, la necesidad de mantener a la familia con los dos sueldos de la pareja y la desaparición de las redes informales tradicionales de apoyo.

3. La estrategia de la conciliación familiar en las políticas públicas

Se requiere un esfuerzo de flexibilización en las políticas públicas de conciliación a fin de ofrecer soluciones al conflicto existente entre el tiempo laboral productivo y el reproductivo dedicado al cuidado de menores y dependientes adultos. Según el estudio de Constanza Tobío (2005, *Mujeres que trabajan. Dilemas y estrategias*, Editorial Cátedra), la mayor dificultad, de las madres trabajadoras que viven con al menos un hijo/a de menos de 18 años para compaginar empleo y familia son las enfermedades de los/as niños/as (36,5%).

Entre los mecanismos de *protección directa* se encuentran las prestaciones familiares de la Seguridad Social que quieren prevenir, reparar o superar determinadas situaciones o estados de necesidad concretos.

Un segundo impulso evolutivo se produjo mediante *acciones de suplencia y compensatorias*, al compatibilizar obligaciones laborales y personales, con medidas y ayudas que facilitan el cuidado de los menores, a la vez que permiten el desempeño de la prestación laboral. Es aquí donde se insertan las prestaciones durante las suspensiones en la prestación de servicios, *supliendo la ausencia o minoración de ingresos* procedentes del trabajo. Entre ellos: el subsidio por maternidad, en su modalidad contributiva (también existe no contributiva), el subsidio especial por parto, adopción o acogimiento múltiple, los subsidios por paternidad, así como por riesgo durante el embarazo y riesgo durante la lactancia natural, y *la prestación por cuidado de menores que se encuentren afectados por cáncer o por cualquier otra enfermedad grave*.

4. De la conciliación a la corresponsabilidad. Salud laboral desde una perspectiva de género

Desde una perspectiva *cualitativa*, el modo en que se da tratamiento a este tema ha evolucionado progresivamente; se ha ido incrementando el interés por combinar el *derecho a la presencia* (por medio de la adaptación/ajuste

del puesto de trabajo [tiempo/condiciones de trabajo]) con el *derecho a la ausencia* (permisos y reducciones de jornada).

Su fin es promover la permanencia de las mujeres en el servicio laboral y reforzar la “*derama*” de responsabilidades en una *triple vertiente*: doméstica, empresarial y social.

La acción favorecedora sobre la conciliación familiar y laboral *de presencia frente a la de ausencia* o “*permisos*” [con/sin retribución], puede revelarse, por ejemplo, en la *intransferibilidad* de parte del permiso parental mínimo. De este modo se pretende que no termine por ser usufructuado exclusivamente por la madre el tiempo destinado a permisos parentales. Una atribución exclusiva o preferente a la madre de un permiso parental es susceptible de ocasionar la perpetuación de roles de cuidado y, por tanto, puede perjudicar la situación laboral del colectivo femenino.

5. La política de conciliación de responsabilidades familiares y laborales en nuestro país. Reducción de la jornada versus adaptación del horario de trabajo

5.1 Carácter meramente promocional del derecho de presencia

La tradición del ordenamiento socio-jurídico se ha basado en “*la ausencia*” por medio de los permisos parentales de larga duración (excedencias) y a las reducciones de jornada por razones de guarda legal (el permiso de lactancia y la reducción de jornada). Otros derechos parentales de ausencia son de carácter menor por tener un ámbito aplicativo reducido (*reducción de jornada por hospitalización de neonato o por hospitalización de menor con enfermedad grave y permiso puntual por hospitalización o enfermedad grave de familiar*).

Por el contrario, existe un *desajuste en el ordenamiento* español en relación con el derecho a la “*presencia*” con adaptación de la organización empresarial (p. ej.: el ajuste de la jornada de

trabajo podría ser el supuesto del paso a **jornada intensiva**). Estos elementos resultarían más eficaces a la hora de que se cumplan los objetivos de permanencia femenina en el mercado de trabajo.

5.2 La configuración del derecho a la ausencia: ¿Preferencia impropia?

Obligar, por tanto, a los sujetos con responsabilidades familiares a retirarse del mercado de trabajo siquiera temporalmente, va en contra de los objetivos de permanencia. Este tipo de ausencias generaría una serie de graves consecuencias (retributivas, promocionales...) en las carreras profesionales de los trabajadores/as y resulta menos efectiva para garantizar una conciliación eficiente. **Dan soluciones inmediatas pero poco prácticas en su proyección en el futuro.** En el nuevo permiso parental configurado en 2011 de reducción de jornada para cuidado de hijo con cáncer o enfermedad grave, no se ha establecido de modo que perpetúe roles. Tiene particular relevancia por ser el último de los **permisos parentales/prestaciones** en materia de conciliación.

6. La reducción de jornada para la atención al hijo/a afectado por cáncer u otra enfermedad grave: la corresponsabilidad solidarizada

Como indica el preámbulo del RD 1148/2011 “se trata de un subsidio, que tiene por objeto compensar la pérdida de ingresos que sufren las personas interesadas al tener que reducir su jornada, con la consiguiente disminución de salarios, ocasionada por la necesidad de cuidar de manera directa, continua y permanente de los hijos o menores a su cargo, durante el tiempo de hospitalización y tratamiento continuado de la enfermedad”.

En el trabajo se procede a realizar un estudio pormenorizado de las características y requisitos de la prestación, según el articulado del citado RD 1148/2011.

7. Especial referencia a la comunidad de Murcia. Expansión y mejora de la cobertura básica

Decíamos al principio de la descripción del RD en nuestro estudio, que no era de aplicación al personal funcionario incluido en el ámbito de aplicación de la Ley 7/2007, de 12 de abril, del Estatuto Básico del Empleado Público, “que se registró por lo previsto en el artículo 49.e) de dicha Ley, así como por el resto de normas de Función Pública que se dicten en desarrollo de la misma”. En nuestra Comunidad y atendiendo a tal mandato, *en fecha 21 de marzo de 2014, el Consejo de Gobierno*, a propuesta del Consejero de Economía y Hacienda, *adoptó el Acuerdo por el que se ratifica el Acuerdo de la Mesa General de Negociación de las condiciones de trabajo comunes al personal funcionario, estatutario y laboral de la Administración Pública de la Región de Murcia*, suscrito con fecha 25 de febrero de 2014, sobre la prestación de cuidado del menor afectado por enfermedad grave (BORM, 31/03/2014, p 12806 y ss).

Como novedad respecto a la regulación básica, se establecen en este Acuerdo los porcentajes máximos de reducción de jornada ajustables, que van desde el 99% mientras se mantenga el ingreso hospitalario o la fase crítica del tratamiento, a un 75% en el resto de los casos.

Asimismo, en el caso de **enfermedad grave que no sea cáncer**, en este Acuerdo se considera *como ingreso hospitalario de larga duración* la continuación del tratamiento o cuidado del menor tras el diagnóstico de la misma, *sin que se exija sistemáticamente* que el ingreso hospitalario prolongado y la necesidad de cuidado directo, continuo y permanente sean circunstancias que hayan de darse simultáneamente. Dicha redacción corresponde a la recomendación efectuada por el Defensor del Pueblo de la Región de Murcia y, adoptada como propia por la institución nacional del Defensor del Pueblo y aprobada por la **Comisión de Coordinación del Empleo Público** [Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas] en su reunión de mayo 2013. Finalmente, se per-

mite, siempre que resulte compatible con el funcionamiento correcto del servicio, que la reducción de jornada establecida pueda *acumularse en jornadas completas y cómputo mensual como máximo*.

Con respecto a la **acreditación** de que el menor padece cáncer u otra enfermedad grave, así como la necesidad de su cuidado directo, continuo y permanente durante el tiempo de hospitalización y tratamiento continuado de la enfermedad se efectuará mediante informe del facultativo del Servicio Público de Salud responsable de la atención del menor. Si el menor estuviese incluido como beneficiario en el régimen especial del *mutualismo administrativo*, la acreditación será efectuada por el facultativo de tal entidad.

En relación con lo anterior, *el órgano competente* para la concesión del permiso, previo el examen del resto de circunstancias y requisitos a las que se refiere este apartado, remitirá los informes y demás *documentación de carácter médico* anteriormente señalada a la *Inspección de los Servicios Sanitarios* a los efectos de que por el citado órgano se dictamine sobre la procedencia de su concesión “en atención a lo señalado en los **puntos 5 y 6** de este apartado”, que corresponden, el 5 al “informe del facultativo del Servicio Público de Salud responsable de la atención del menor” y el punto 6 a que “a efectos de la concesión del permiso retribuido regulado en este apartado, tendrán la consideración de enfermedades graves aquellas enfermedades que se encuentran incluidas en el listado que figura en el Anexo del Real Decreto 1148/2011, de 29 de julio”.

III. Conclusiones

1. La prestación no nace de un reconocimiento directo, sino que hay que cumplir una serie de requisitos.
2. La remisión a los riesgos profesionales en su cobertura económica, cuando estamos ante una evidente contingencia común, se explicaría acaso por un interés legislativo en desplazar la gestión a las mutuas colaboradoras con la seguridad social, si bien con la contrapartida que la contraprestación monetaria es algo más elevada.
3. Se establecen unos **controles periódicos** –que *recuerdan* a los del subsidio por *incapacidad temporal (bajas laborales)* y no a otras prestaciones “ordinarias” por permisos ante la conciliación; finalmente, como en la baja laboral, la prestación **se extinguirá** “cuando previo informe del Servicio Público de Salud u órgano administrativo sanitario de la Comunidad Autónoma correspondiente, cese la necesidad del cuidado directo, continuo y permanente del hijo o menor acogido”
4. En lo que respecta a los **modelos actuales de unidad familiar**, existe un desencuentro evidente entre la *lectura literal* del articulado que excluiría a las familias monoparentales/“monomarentales” frente a las biparentales, y una *interpretación finalista* flexibilizadora que realza la mayor necesidad en aquellas primeras al haber un progenitor/adoptante responsable único, y que además estaríamos ante una discriminación de los hijos en razón del estado civil de los padres. Por otra parte, en los **supuestos de ruptura familiar**, según la norma, a falta de acuerdo y de previsión judicial expresa, se atribuirá la condición de persona beneficiaria del subsidio a aquella a quien se conceda la custodia del menor y “*si ésta fuese compartida a la que lo solicite en primer lugar*”; ello produce incertidumbre e inseguridad.
5. Las Mutuas colaboradoras con la SS no están facultadas para pedir más información -ni información adicional- de la estrictamente enunciada en las normas que regulan la prestación.
6. La acreditación de la enfermedad así como la necesidad de cuidado directo, continuo y permanente del menor durante el tiempo de hospitalización y tratamiento continuado de la enfermedad fuera del centro hospitalario se efectuará mediante declaración cumplimentada por el facultativo del Servicio Público de Salud u órgano administra-

tivo sanitario de la Comunidad Autónoma correspondiente, por lo que no valdría un informe de perito o médico de carácter privado.

7. Se deberían evitar los informes médicos generalistas o “pre-confecionados” donde simplemente se enuncie, que por otra parte debe hacerse constar, que el menor precisa “cuidados directos, continuos y permanentes” sin particularizar. Cuanto más detallado sea mejor. Por ejemplo en el caso de la diabetes: número de controles diarios, control de la dieta, alteraciones y correcciones continuas, etc.,
8. Se ha argumentado en sentencias que la **tecnología actual** permite al paciente en muchos casos llevar una vida normalizada con el tratamiento, algo que no deja de ser cierto. Por ello, consideramos que el informe habría de poner de manifiesto la posible fase de gravedad de la enfermedad, el tratamiento y cuidado intensivo de manera detallada, las consecuencias en el supuesto de no seguirlo y también (si así fuese el caso) en la incapacidad o no del menor de llevar a cabo toda esa cometido por ausencia todavía de **madurez mental** (*menor maduro o inmaduro para su edad*).
9. De manera similar puede decirse de los menores que están **escolarizados**: razonar la reducción de jornada solicitada presentando documentación en el que conste el horario lectivo y en donde se exponga la compatibilidad o no de ambas medidas (tipología de la jornada laboral y horario lectivo).
10. **Las novedades aportadas por la regulación en la Comunidad Autónoma Región de Murcia** respecto a la legislación básica suponen una mejora de la prestación para su personal que recoge íntegramente la Recomendación del Defensor del Pueblo Nacional y el de la Comunidad de Murcia.
11. Asimismo el hecho que **en nuestra Comunidad**, los informes y demás documentación de carácter médico se remitan, por parte del órgano competente, a la *Inspec-*

ción de los Servicios Sanitarios a los efectos de que por el citado órgano se dictamine sobre la motivación clínica, supone un enfoque acertado ya que acrecienta un aseguramiento de la objetividad.

Bibliografía

- CEF editorial. *Cuidado de menor afectado por enfermedad grave. Prestación y jurisprudencia*. 2014. Disponible en red: <http://www.laboral-social.com/cuidado-menor-afectado-enfermedad-grave-prestacion-y-jurisprudencia.html>.
- CERMI. **Comité español de representantes de personas con discapacidad**. *Propuesta de mejora normativa en relación con la prestación económica por cuidado de menores afectados por cáncer u otra enfermedad grave*. Fecha de publicación: 18/09/2014, Disponible en red: <http://www.cermi.es/es-ES/Novedades/Paginas/Inicio.aspx?TSMEIdPub=1775>.
- Dirección General de Ordenación de la Seguridad Social [DGOSS]. *Informe sobre incidencias detectadas en la gestión por las mutuas de la prestación económica por cuidado de menores afectados por cáncer u otra enfermedad grave*. Circular de 20 de mayo de 2015. Disponible en red: <http://cancerinfantil.org/wp-content/uploads/Informe-DGOSS-150520-Incidencias-gesti%C3%B3n-Prestaci%C3%B3n-econ%C3%B3mica-hijos-c%C3%A1ncer.pdf>.
- Fernández Cordon, J.A. y Tobío Soler, C. *Conciliar las responsabilidades familiares y laborales: políticas y prácticas sociales*. Documento de trabajo 79/2005, Fundación Alternativas. Disponible en red: http://www.fundacionalternativas.org/public/storage/laboratorio_documentos_archivos/xmlimport-2zwyFp.pdf.
- García Calvente, Y. [coord.]. *Nuevos modelos de familia en Andalucía y políticas públicas*. Fundación Pública Andaluza-Centro de Estudios Andaluces. Julio 2010.

- Disponible en red: <http://www.centrodeestudiosandaluces.es/index.php?mod=factoriaideas&id=148&cat=2&tip=1&idm=>.
- Kahale Carrillo, D.T. *La nueva prestación económica por cuidado de menores afectados por cáncer u otra enfermedad grave*. Temas Laborales Revista andaluza de trabajo y bienestar social núm. 2011, 112, 365-397. Disponible en red: https://www.juntadeandalucia.es/empleo/carlportal-portal-portslets/documentos?nombre=33_1304_3.pdf.
 - Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad–Secretaría General Técnica–Centro de publicaciones. *Guía de ayudas sociales para las familias 2014*, Decimo-cuarta edición Actualizada a 12 de marzo de 2014; disponible en red: <http://www.lamoncloa.gob.es/espana/eh15/politica-social/cumets/2014GUIAFAMILIAS-12marzo.pdf>.
 - Quintanilla Navarro, B. *La conciliación de la vida laboral y familiar en el marco jurídico actual*”, Cuadernos de Relaciones Laborales, vol. 23, n.º 1, 2005. Disponible en red: <https://revistas.ucm.es/index.php/CRLA/article/viewFile/CRLA0505110095A/32351>.
 - Real Decreto 1148/2011, de 29 de julio, para la aplicación y desarrollo, en el sistema de la Seguridad Social, de la prestación económica por cuidado de menores afectados por cáncer u otra enfermedad grave. Ministerio de Trabajo e Inmigración. Publicado en BOE núm. 182 de 30 de Julio de 2011. Vigencia desde 01 de Agosto de 2011
 - Real Decreto Legislativo 1/1994, de 20 de junio, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Publicado en BOE núm. 154 de 29 de Junio de 1994. Vigencia desde 01 de Septiembre de 1994
 - Resolución de 24 de marzo de 2014, de la Secretaría General de la Consejería de Economía y Hacienda... Boletín Oficial de la Región de Murcia, 31/03/2014, p 12806 y ss. En red: <http://www.borm.es/borm/documento?obj=anu&id=696286>.
 - RETI-SEHOP. Registro Español de Tumores Infantiles. *Cáncer infantil en España: Preguntas y datos*. Octubre 2014; disponible en red: <http://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.05-Texto.pdf>.
 - Rodríguez-Piñero y Bravo-Ferrer, M. *Seguridad Social, maternidad y familia*. Relaciones Laborales, n.º 14, 2000.
 - Ruiz Seisdedos, S. y Martínez Cano, M.C. *Nuevas formas de familia. Viejas políticas familiares. Las familias monomarentales*. Nómadas. Revista Crítica de Ciencias Sociales y Jurídicas 33, 2012.1. Disponible en red: <https://revistas.ucm.es/index.php/NOMA/article/view/38503>
 - Tobío Soler, C. *Mujeres que trabajan. Dilemas y estrategias*. Editorial Cátedra, Madrid, 2005.
 - Valdivia Sánchez, C. *La familia: concepto, cambios y nuevos modelos*. La Revue du REDIF 2008 vol. 1, 15-22, disponible en <http://web.upcomillas.es/redif/Revista1.asp?php?mod=factoriaideas&id=148&cat=2&tip=1&idm=>.

Films basados en fibroína de seda y óxido de grafeno promueven la diferenciación espontánea de células madre de ligamento periodontal a células cementoblásticas

✿ Francisco Javier Rodríguez Lozano y colaboradores ✿
Premio 'Dr. Manuel Serrano Martínez del Ilustre Colegio de Odontólogos
y Estomatólogos de la Región de Murcia'

1. Introducción

La elaboración de biomateriales híbridos supone el siguiente paso tras el descubrimiento de un biomaterial determinado e implica una optimización de sus propiedades y, por consiguiente, sus potenciales aplicaciones mediante la combinación con otros compuestos cuyas características sean sinérgicas, dando lugar así a materiales más adecuados según el tipo de tejido que se pretenda regenerar. El óxido de grafeno y la fibroína de seda son biomateriales prometedores para la ingeniería de tejidos gracias a que en ambos se han descrito excelentes resultados de biocompatibilidad. En la aplicación clínica de estos materiales, la biocompatibilidad de los *scaffolds* es un prerequisite. En odontología regenerativa, la terapia basada en células madre adultas requiere con frecuencia un *scaffold* donde colocar células o factores de crecimiento en el lugar de la lesión. Con el fin de evaluar un film compuesto de fibroína y GO como *scaffold* 2D, nuestro grupo de investigación empleó hPDLSCs como modelo celular obteniendo resultados esperanzadores en términos de adhesión, viabilidad, proliferación y mantenimiento de fenotipo mesenquimal.

2. Hipótesis y objetivos

HIPÓTESIS: *Las células madre humanas de*

ligamento periodontal son capaces de obtener resultados favorables de adhesión, viabilidad, proliferación y/o diferenciación hacia diversos tipos celulares, al ser cultivadas sobre films basados en óxido de grafeno y/o fibroína.

Para comprobar esta hipótesis se estableció el siguiente objetivo general: búsqueda de un biomaterial híbrido basado en grafeno y fibroína en una adecuada proporción de ambos, sobre el que las hPDLSCs muestren buenos resultados de adhesión, viabilidad, proliferación y/o diferenciación hacia diversos tipos celulares.

3. Material y métodos

3.1. Aislamiento y cultivo de hPDLSC.

Para la obtención de hPDLSCs se realizaron cultivos primarios a partir de ligamento periodontal humano (hPDL, por sus siglas en inglés) se obtuvo de dientes definitivos (n=200 dientes) de sujetos sanos mayores de 14 años.

3.2. Procesado de la SF y elaboración de los *Films*.

La fibroína de seda se obtuvo de capullos de *Bombyx mori* criados en las instalaciones del IMIDA (Murcia, España) y el suministro de GO (suspensión acuosa a 4 mg/mL) corrió a cargo de la empresa GRAPHENE (San Sebastian, España). Se utilizaron placas de 48 pocillos para cultivo de tejidos, generando dos

tipos de placas en función del estado de oxidación del GO: placas oxidadas (materiales con GO) y placas reducidas con ácido ascórbico a 70 °C durante 3 horas (materiales con rGO). En la placa oxidada, la denominación de los films en función de su composición fue la siguiente: films de GO (1 mg de GO), films de GO:SF(3:1) (3 mg de GO y 1 mg de SF), films de GO:SF(1:1) (2 mg de GO y 2 mg de SF), films de GO:SF(1:3) (1 mg de GO y 3 mg de SF), films de SF (3 mg SF), films de GO/SF (bicapa con GO (1 mg) en la capa superior y SF (3 mg) en la inferior) y films de SF/GO (bicapa con SF (3 mg) en la parte superior y GO (1 mg) en la inferior). En las placas reducidas, aquéllas en las que el GO se sometió a reducción por ácido ascórbico, el grafeno se representó como rGO y la fibroína como rSF.

3.3. Microscopía electrónica de barrido.

La microscopía electrónica de barrido (MEB) se utilizó para analizar la topografía de cada *film*, así como la morfología y densidad celular, siguiendo el protocolo establecido por el SAI (Universidad de Murcia). Para estudiar la topografía y microtopografía de los films no celularizados se fijaron los aumentos 1000X y 10.000X respectivamente. Para el análisis morfológico de las hPDLSCs en los *films* celularizados se captaron imágenes a 200X.

3.4. Ensayo de proliferación.

Para realizar un estudio de la proliferación de hPDLSCs se llevó a cabo el ensayo MTT. Se sembraron 7000 células/cm² y se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5% durante 4, 7 y 10 días. Los experimentos se realizaron por quintuplicado para garantizar una representatividad estadística suficiente en los datos obtenidos.

3.5. Análisis de la expresión de marcadores de superficie de células madre mesenquimales por citometría de flujo.

La expresión de moléculas de superficie de células madre mesenquimales, CD73, CD90, y CD105, se realizó mediante citometría de flujo en hPDLSCs cultivadas durante 10 días.

También se analizó la ausencia de expresión de marcadores hematopoyéticos (CD14, CD20, CD34 y CD45)(14,15).

3.6. Determinación de la viabilidad celular.

Las hPDLSCs se cultivaron en los diferentes *films* durante 10 días, seguido de una tinción doble con Anexina-V conjugada con ficoeritrina y 7-AAD (BD Biosciences). Tras el período de incubación, se analizó por citometría de flujo el porcentaje de células vivas (Anexina-V-/7-AAD-), en apoptosis temprana (Anexina+/7-AAD-) o en apoptosis tardía y células necróticas (Anexina-V+/7-AAD+ y Anexina-V-/7-AAD+). Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

3.7. Aislamiento de RNA, RT-PCR y PCR Cuantitativa.

Las hPDLSCs se cultivaron durante 10 días en placas de cultivo de 48 pocillos por quintuplicado para cada tipo de material y estado de oxidación. Además, se prepararon un control negativo (DMEM) y control positivo (Osteodiff® Miltenyi) sobre plástico para diferenciación osteogénica. El RNA total se aisló mediante el protocolo estandarizado de fenol-cloroformo utilizando el reactivo TRIzol® y el kit Mini miRNeasy y se sometió a una transcripción reversa para obtener cDNA. En la PCR cuantitativa subsiguiente se ensayaron diferentes grupos de genes codificantes para factores de transcripción específicos de osteo/condroblastos (RUNX2, SOX9 y SP7/OSX), proteínas osteoblásticas (BMP2, ALP, COL1A1 y BGLAP) y genes relacionados con cemento (PTPLA/CAP y CEMP1). El gen de expresión constitutiva seleccionado fue GAPDH. Se incluyeron triplicados técnicos para cada muestra y gen ensayado. El factor de cambio de la expresión génica se evaluó por el método $2^{-\Delta\Delta CT}$. Todas las comparaciones se relacionaron con el control negativo de plástico.

3.8. Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico de los datos se em-

pleó el programa SPSS 19.0, aceptando la significancia estadística para valores de $p < 0,05$.

4. Resultado y discusión

4.1. Cultivo de hPDLSCs.

Las hPDLSCs procedentes del ligamento periodontal humano mostraron inicialmente un fenotipo heterogéneo que se transformó en homogéneo después del pase dos.

4.2. Análisis de la topografía de los Films basados en grafeno y fibroína.

Se observaron distintos grados de rugosidad, discontinuidades y huecos en la superficie de los films, pero sin diferencias apreciables entre las versiones oxidada y reducida de materiales de la misma composición y configuración. El aspecto de los *films* GO/SF y rGO/rSF se ajustó a una superficie rugosa con estrías en diferentes orientaciones y profundidades, proporcionándoles así características similares a un *scaffold* 3D (Fig. 1).

4.3. Análisis de la morfología de hPDLSCs sobre diferentes Films basados en grafeno y fibroína.

Las hPDLSCs presentan una morfología en forma de huso en cultivo de mantenimiento. En este trabajo, el análisis de los materiales celularizados tras 10 días de crecimiento confirmó que no se apreciaban diferencias en la morfología de las hPDLSCs entre

las versiones oxidadas y reducidas del mismo constructo (Fig. 2). Los *films* en los que las células contactaban directamente con fibroína (SF, rSF, SF/GO y rSF/rGO), la morfología de las hPDLSCs se vio claramente afectada, exhibiendo una menor expansión celular con la que se perdía el aspecto fusiforme (Fig. 2). Este efecto en la morfología podría estar estrechamente asociado a alteraciones en la adhesión dependiente de integrinas, como explican Park y col. Por el contrario, en el resto de biomateriales las hPDLSCs mostraron una morfología fusiforme. Nayak y col. hicieron observaciones similares al no detectar que el grafeno influyera en las hMSC.

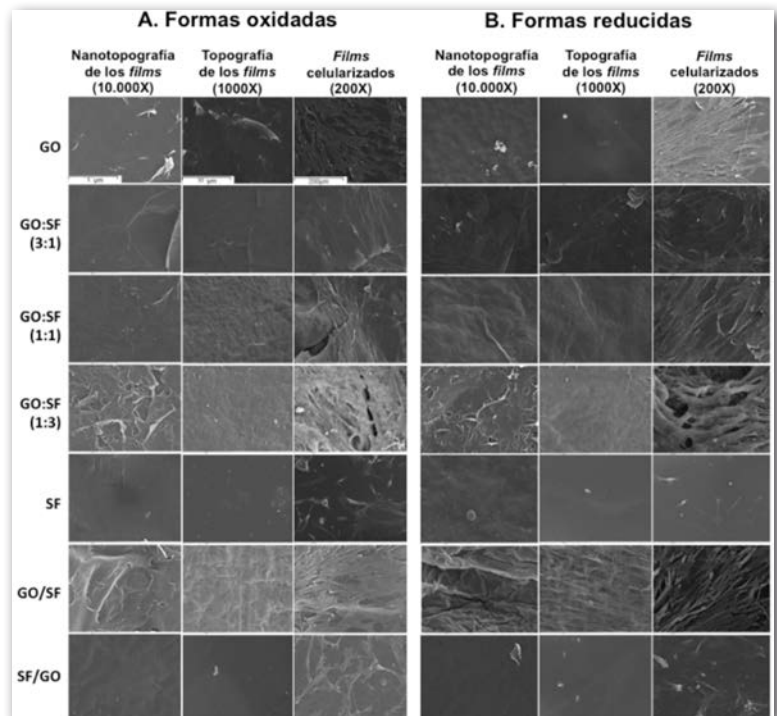


Figura 2. Microscopía electrónica de barrido. Topografía de los *films*. Los *films* basados en grafeno y fibroína, tanto las formas oxidadas (A) como las reducidas (B), se observaron a diferentes aumentos (10.000X y 1.000X). Se detectaron diferentes grados de rugosidad, pliegues y discontinuidades en los diferentes *films*. *Films* celularizados. Se estudió la morfología de las hPDLSCs cultivadas durante 10 días sobre las formas oxidadas (A) y reducidas (B) de los *films*. Las hPDLSCs mantuvieron la morfología fusiforme en todos los films excepto en aquéllos en los que contactaban directamente con fibroína (SF, rSF, SF/GO, rSF/rGO).

4.4. Proliferación de hPDLSCs sobre diferentes Films basados en grafeno y fibroína.

Tras 7 días en cultivo, el GO ya presentó la proliferación significativamente más alta con respecto al resto de *films* ($p < 0,05$), incluyendo su versión reducida, rGO ($p = 0,002$). Inmediatamente por debajo, se encontraron las configuraciones en bicapa GO/SF y rGO/rSF, entre las que no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,512$), aunque el grado de proliferación detectado en estas dos configuraciones sí fue significativamente mayor al resto de biomateriales ($p < 0,05$). Después de 10 días en cultivo, la proliferación significativamente más alta se obtuvo sobre los films de GO y rGO:rSF(1:3) ($p < 0,05$), no encontrando diferencias significativas entre ambos ($p = 1,00$).

En el caso de las configuraciones puras, tras 10 días en cultivo, el crecimiento de las hPDLSCs fue mayor de forma significativa sobre GO que sobre rGO ($p = 0,023$). En el caso de la fibroína no se detectaron diferencias significativas entre SF y rSF ($p = 0,653$), lo que sugiere que el tratamiento con ácido ascórbico no afecta la proliferación celular sobre fibroína. Al combinar GO y SF en diferentes ratios o en bicapa, se observó la tendencia general de que la proliferación era mayor en las versiones reducidas que en las oxidadas.

Al recordar que los valores más altos de proliferación celular correspondieron a los films de GO puro y la mezcla rGO:rSF(1:3), sorprende que la proliferación celular mejore cuanto menor es la proporción de grafeno en las configuraciones donde ambos materiales se mezclan en diferentes proporciones. Sin embargo, al considerar una eventual aplicación posterior de estos dos biomateriales, es importante señalar la baja consistencia del *film* de GO al ser manipulado, material que se descartaría en favor del *film* de rGO:rSF(1:3), cuya integridad fue superior (datos no mostrados).

4.5. Citotoxicidad de Films basados en grafeno y fibroína sobre hPDLSCs.

Las distintas configuraciones de los biomate-

riales integrados por fibroína y grafeno, en su forma oxidada o reducida, mostraron que la viabilidad de las hPDLSCs fue mayor del 95% tras 10 días en cultivo, pudiendo así ser considerados *scaffolds* biocompatibles.

4.6. Expresión de marcadores de superficie de células madre mesenquimales en hPDLSCs cultivadas sobre Films basados en grafeno y fibroína.

Algunos autores han publicado que los niveles de marcadores mesenquimales disminuían progresivamente en MSCs durante su diferenciación multilínea, incluyendo la diferenciación hacia células osteoblásticas. Las hPDLSCs cultivadas durante 10 días mostraron mayoritariamente una desregulación significativa de la expresión de CD73, CD90 y CD105, principalmente cuando los materiales contenían grafeno reducido en su composición, lo que sugiere que podrían ser biomateriales adecuados para su uso como inductores espontáneos de diferenciación osteogénica de hPDLSCs.

4.7. Co-expresión de factores fenotípicos cementoblásticos durante la diferenciación osteogénica de hPDLSCs.

El cemento es un tejido calcificado de forma heterogénea que representa una estructura rígida de anclaje al diente para dar lugar a los cementoblastos. Las hPDLSCs también han demostrado ser una fuente de cementoblastos y osteoblastos, al formar cemento y hueso alveolar, respectivamente. En este trabajo, las células hPDLSCs cultivadas sobre plástico en medio Oteodiff® mostraron un aumento natural en la expresión de los genes relacionados con osteoblastos (RUNX2, SP7/OSX, BGLAP, COL1A1 y ALP), condroblastos (SOX9) y cementoblastos (PTPLA/CAP y CEMP1) comparado con la expresión observada en medio de mantenimiento y coincidiendo con resultados obtenidos por otros autores. También se hallaron depósitos de calcio en forma de precipitados oscuros sobre la monocapa de células. Estos resultados en conjunto, indicaron que

las hPDLSCs tienen plasticidad fenotípica y capacidad para diferenciarse a cementoblastos o a osteoblastos funcionales a través de intermediarios condroblásticos, sugiriendo así su uso potencial para lograr un fenotipo preferiblemente cementoblástico.

4.8. Sobre-expresión de genes cementoblásticos en hPDLSCs cultivadas sobre Films basados en grafeno y fibroína.

Tras 10 días en cultivo, se observó que las configuraciones reducidas de los *films* inducían la sobreexpresión de marcadores tempranos de osteoblastos/cementoblastos, incluyendo BMP-2, RUNX2, ALP y COL1A1, pero los marcadores definitivos de diferenciación osteoblástica (SP7/OSX, BGLAP) y condroblástica (SOX9) no mostraron cambios en la expresión. En cuanto al gen de la osteocalcina (BGLAP), de manera similar a SP7/OSX, mostró una expresión disminuida de forma significativa en todos los *films*, excepto para rGO y la bicapa rGO/rSF, donde no se vio afectada.

CEMP1, un componente del cemento descrito recientemente, cuya expresión parece estar limitada a cementoblastos y sus progenitores, se encontró sobre-expresado en rGO y todas las configuraciones de las bicapas, aunque hay que destacar que esta sobre-presión fue particularmente elevada en rGO y la bicapa rGO/rSF (Fig. 2). El grado de expresión registrado a 10 días para PTPLA/CAP y CEMP1 sugiere una diferenciación cementoblástica avanzada con tendencia a una diferenciación terminal, dada la expresión disminuida de OSX. A esto hay que añadir que CEMP1 ha demostrado ser un marcador fenotípico de cementoblastos y un regulador de la diferenciación

natural de hPDLSCs a células cementoblásticas, estando su expresión reducida cuando hPDLSCs se diferencian a osteoblastos.

En el caso particular de la ingeniería de tejido óseo, casi todos los materiales artificiales requieren de la administración de señales bioquímicas para promover la diferenciación de hMSCs. En este trabajo no ha sido necesaria la adición de ninguno de estos factores, siendo suficiente la siembra de las células sobre estos biomateriales para inducir la diferenciación hacia cementoblastos.

Tal y como publicaron Kapinas y col., las células madre suprimen los genes relacionados con la diferenciación celular mientras se encuentran en fase de auto-propagación. De acuerdo con esto, se hace necesario encontrar un equilibrio entre tasas de proliferación y grado de diferenciación durante el cultivo de los scaffolds con las células de origen mesenquimal. Tras 10 días en cultivo, los *films* de rGO y rGO/rSF parecen inducir con éxito la diferenciación de hPDLSCs a cementoblastos mostrando una tasa de proliferación moderada. Si nos fijamos más detalladamente en los resultados obtenidos, el perfil de expresión génica mostrado por ambos materiales se ajusta mejor a una diferenciación cementoblástica

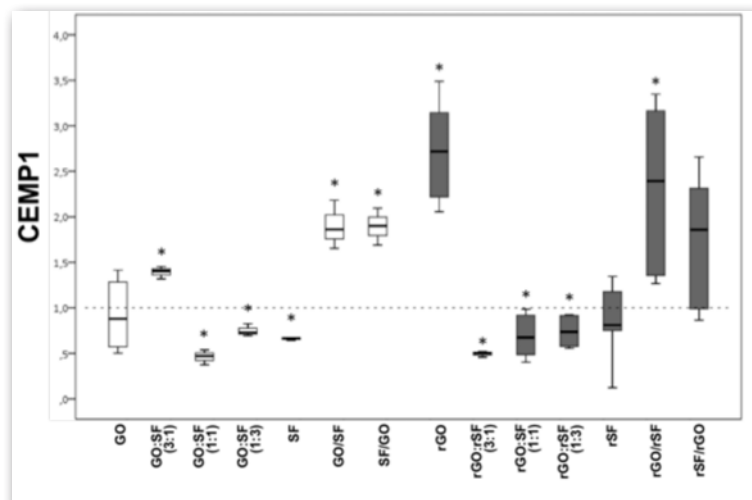


Figura 12. Expresión relativa de CEMP1 tras 10 días en cultivo sobre los distintos *films* en su versión oxidada (cajas blancas) y reducida (cajas grises).

en el caso de la bicapa rGO/rSF debido a que PTPLA/CAP se ve significativamente disminuido, no siendo esta reducción significativa en el caso de rGO. Esta ligera mejora en el perfil de expresión del *film* de rGO/rSF podría estar relacionada con la microtopografía mostrada por este material, como apuntan Dalby y col. en su trabajo sobre el control que ejercen la simetría y el desorden a escala nanométrica sobre la diferenciación de hMSCs.

A la luz de lo anteriormente expuesto, y teniendo en cuenta la dificultad inherente de manipular los *films* de rGO puro y su poca aplicabilidad práctica, la bicapa rGO/rSF sería el *film* de elección (para continuar la línea de investigación de aplicaciones eventuales en terapia celular periodontal) al hallar un equilibrio entre consistencia del biomaterial, morfología, proliferación, viabilidad, perfil mesenquimal y capacidad diferenciadora de las hPDLSCs.

Alfabetización de medicamentos en Farmacia Comunitaria

✿ **Francisco Javier Plaza Zamora y colaboradores** ✿
Premio 'Enrique Gelabert del Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos
de la Región de Murcia'

1. Introducción

1.1. Alfabetización en medicamentos.

La alfabetización en medicamentos es la habilidad de las personas para acceder, de forma segura y apropiada, entender y actuar sobre la información básica de la medicación (Sauceda y cols., 2012). Los desafíos que los pacientes se encuentran cuando utilizan los fármacos, los productos fitoterápicos, y los suplementos, se extienden a lo largo de las culturas y pueden ser agravados por las barreras del lenguaje (Flores, 2006). Existen una serie de factores que afectan a las habilidades individuales para conseguir un automanejo de la enfermedad, tales como la propia enfermedad y sus circunstancias vitales. Las barreras para el automanejo suelen ser de 3 clases: Deficiencia de conocimientos (p.ej. información insuficiente, problemas de alfabetización); Barreras prácticas (p. ej. Fisiológicas, funcionales o limitaciones económicas); y factores relacionados con la actitud (p. ej. creencias personales, cultura, valores y experiencias) (Aspden y cols., 2007). Conceptualmente, pensamos que la alfabetización en medicamentos está relacionada con la alfabetización en salud. Sin embargo, también supone habilidades (p. ej. como interpretar la dosificación de los medicamentos y las medidas) que no pueden ser medidas de forma adecuada por las evaluaciones genera-

les de alfabetización en salud. El desarrollo de una evaluación de la vida real (ecológicamente válida) de alfabetización en medicamentos puede mejorar las herramientas disponibles que 1) no abordan el uso de los fármacos directamente y 2) son altamente dependientes de la comprensión lectora (prosa).

Hay estudios que han analizado el uso de los medicamentos cuando evaluaban la alfabetización en salud (Lo y cols., 2006) pero no se dispone de estudios válidos y fiables en inglés o español que se centren en las capacidades de uso de los fármacos. Además, los instrumentos que evalúan la alfabetización en salud, como el TOFHLA (Test de Alfabetización en Salud Funcional en Adultos) (Parker y cols., 1995) se dice que son predictores de comportamientos relacionados con la salud (p. ej. uso del medicamento), pero no están exentos de críticas. Un análisis reciente resalta las debilidades psicométricas en las evaluaciones actuales que pueden limitar su utilidad en la evaluación de la alfabetización en salud (Jordan y cols., 2011). El contenido de muchas de estas herramientas se concentra en la comprensión lectora y la comprensión numérica general pero no en la acción de interpretar la información de la salud. La alfabetización en salud es una idea compleja y sería difícil que estas herramientas reflejen la capacidad de la persona de buscar, entender y usar informa-

ción de la salud. Los instrumentos nuevos de alfabetización en salud deberían ser capaces de describir las capacidades de los pacientes para buscar información, hacer preguntas, y adaptar la información a sus propias situaciones. Además la salud del paciente puede mejorar cuando los profesionales de la salud puedan identificar áreas para la mejora y puedan confeccionar la información de la salud adaptada a las necesidades de los pacientes (Kickbusch, 2001; Jordan y cols., 2010). Reconociendo que la alfabetización en medicamentos puede que no se reconozca en su totalidad por las evaluaciones actuales de la alfabetización en salud, se desarrolló la herramienta MedLitRx-SE (Sauceda y cols., 2012) en español y en inglés con el objetivo de evaluar la capacidad de los pacientes para acceder, entender y actuar de forma segura y adecuada sobre la información básica de los tratamientos farmacológicos. Se espera que los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios en su trabajo den información sobre los medicamentos prescritos y EFPs (Especialidades Farmacéuticas Publicitarias), y se espera que los pacientes actúen de acuerdo a dicha información dada.

1.1.1. Para qué se mide la alfabetización en medicamentos.

La habilidad de los profesionales sanitarios para comunicar la información del medicamento de forma entendible es crucial para informar, educar y formar de forma adecuada al paciente. En particular, tanto la información oral, como la información escrita sobre la medicación deberían ser apropiadas al nivel de alfabetización, edad, idioma y cultura del paciente. Los profesionales sanitarios deben tener recursos disponibles para gestionar las barreras de conocimiento, de práctica y de actitud que afectan a la comunicación del paciente con el profesional. La información debería ser fácil de entender y seguir por los pacientes cuando están en casa manejando su medicación. Por ejemplo, los profesionales de la salud deberían saber que la mayoría de

los pacientes con problemas de alfabetización tienen dificultades para seguir indicaciones y que requerirán una comunicación adecuada a su nivel de alfabetización. Los pacientes pueden no entender “Tome un comprimido X veces al día”, pero entender “tome un comprimido cada X horas”. Cuando fuera necesario, los profesionales sanitarios deberían tener recursos disponibles para facilitar la comprensión del paciente de la información de la medicación de forma oral y escrita. La información sobre la salud es difícil de entender a menudo, existiendo personas particularmente vulnerables en las situaciones de cuidado de salud, como las personas mayores, los inmigrantes (que pueden tener un alto nivel de alfabetización en su propio idioma), las personas con una enfermedad crónica y aquellas personas de un nivel socioeconómico bajo. Los pacientes con enfermedades crónicas y con una alfabetización en salud disminuida tienen menos conocimiento sobre su enfermedad subyacente, manejan peor los síntomas y tienen estado de salud más bajo (Gazmararian y cols., 2003), en comparación con aquellos que tienen una adecuada alfabetización en salud. Los problemas con la adherencia a la medicación existen en todas las poblaciones, pero tienden a ser más prevalentes en grupos vulnerables, como aquellos con una alfabetización baja, bajo nivel de castellano, discapacidad cognitiva, los no asegurados, los mayores de 70 años, y aquellos que son usuarios de polifarmacia. A nivel del paciente, los déficits de conocimiento son debidos, generalmente a confusiones o a la recepción de información incorrecta o incompleta sobre el régimen farmacoterapéutico. A menudo, dichos déficits son producto de comunicaciones limitadas paciente-profesional sanitario, bajos niveles de alfabetización o de uso del idioma por parte del paciente, o materiales y recursos educacionales inadecuados. El resultado es que el conocimiento sobre la enferme-

dad, la prevención de la enfermedad, y la función de la medicación por parte de los pacientes es bastante bajo. El objetivo del tratamiento farmacológico es mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento farmacológico óptimo debe ser seguro, efectivo, debidamente elegido y coste efectivo (Mundial, 1999).

Sin embargo, los fármacos no están exentos de riesgos conllevando una alta morbimortalidad relacionada con su uso, por lo que se considera un problema de salud pública (Baena y cols.; 2006). El sobre consumo de fármacos, el aumento de la esperanza de vida, junto con el mayor número de enfermedades crónicas, han determinado el aumento de problemas relacionados con los medicamentos, con una importante demanda de atención sanitaria (Baena y cols., 2006). El uso incorrecto de los medicamentos es un importante problema de salud, no solamente porque supone una disminución de su efectividad, sino también por la elevada frecuencia de problemas asociados que comporta (Jimenez, 2009). Como expone la OMS (Organización Mundial de la Salud) (Hogerzeil y cols., 2001): "No importa lo efectivo y seguro que sea un producto intrínsecamente, sólo puede cumplir su función si es utilizado correctamente". Un número importante de los efectos adversos provocados por los fármacos, se deben a errores que se producen durante el proceso de utilización; el uso incorrecto puede ocasionar daños en la salud de los pacientes, pudiendo llegar a comprometer su vida (Becker et y cols., 2007). La complejidad del tratamiento, el mal entendimiento del tratamiento farmacoterapéutico (Aspden y cols., 2007), la segmentación de la asistencia sanitaria y el elevado número de especialidades farmacéuticas existentes en el mercado, son algunos de los factores responsables de los problemas relacionados con los medicamentos (Coombes y cols., 2008). Aproximadamente el 88% de los

problemas relacionados con los medicamentos son evitables o prevenibles (Corbett & Rebuck, 2008), por lo que un mayor conocimiento de los mismos y los factores que predisponen a su aparición, favorecería su detección previa, disminuyendo como consecuencia los problemas de salud de los pacientes, aumentando su calidad de vida (Sauer y cols., 2007). Según la Encuesta Nacional de Alfabetización de Adultos, cerca de la mitad de los adultos americanos (cerca de 90 millones de personas), tiene dificultad para entender y poner en práctica información sobre la salud (Nielsen-Bohlman y cols., 2004). No serían capaces de preparar de una forma adecuada la dosis apropiada de la medicación para el resfriado de un niño, ni serían capaces de leer y entender documentos de consentimiento informado.

Otro factor principal que contribuye a la laguna que hay en conocimiento, conciencia y entendimiento de las especialidades farmacéuticas entre los grupos de alta y baja alfabetización es la falta de adecuación de los materiales informativos de los medicamentos, que intentan apoyar la comunicación entre el profesional de la salud y el paciente y el automanejo. Los materiales y recursos disponibles para apoyar a los profesionales de la salud en la educación de los pacientes sobre sus tratamientos farmacológicos son escasos. Generalmente, los intercambios educativos con los profesionales de la salud son verbales; la entrega de documentación se relega a la farmacia, y los prospectos de las farmacias varían en comprensión, utilidad y calidad de diseño. Los déficits de conocimiento pueden solventarse proveyendo a los pacientes con más información o con información de forma entendible, confeccionada a medida de su nivel educativo y su origen cultural/étnico. Los problemas de lectura y comprensión son complejos para pacientes con déficits visuales o auditivos, problemas de memoria, o dificultades con el idioma

o la alfabetización. En este sentido, los prospectos deberían de estandarizarse a un formato que pueda leerse, comprenderse y sea de utilidad para el paciente. Los prospectos deberían estar a disposición de los pacientes de forma que se acomodara a sus necesidades individuales, tales como los distintos niveles de alfabetización, idioma, edad, y agudeza visual (Aspden y cols., 2007).

2. Objetivos

Conocer la alfabetización en medicamentos (numérica y documental) de los pacientes de dos farmacias comunitarias de la Región de Murcia y como varía en función de las distintas variables sociodemográficas recogidas. Determinar el porcentaje de desconocimiento de alfabetización documental respecto a la alfabetización numérica.

3. Material y métodos

3.1. Tipo de estudio.

Para el desarrollo de este trabajo, se diseñó un estudio de tipo observacional descriptivo transversal con el fin de analizar de forma simultánea determinadas variables para los pacientes seleccionados como muestra.

3.2. Ámbito del estudio

– Espacial.

El estudio se realizó en dos farmacias comunitarias de la Región de Murcia, una farmacia rural, y una farmacia urbana.

En la farmacia urbana, la mayoría de los pacientes de la farmacia son habituales, con una población estable. El núcleo de población es de 12.500 habitantes. Mientras que la farmacia rural está situada en un entorno con una baja densidad de población y poca disponibilidad de servicios para la población. El núcleo de población es de 2.253 habitantes. Se realizaron 400 encuestas, 164 encuestas en la farmacia rural y 236 encuestas en la farmacia urbana. Los pacientes

fueron elegidos de forma aleatoria, se ofrecía la realización de la encuesta por parte de los farmacéuticos y técnicos en farmacia de forma indiscriminada, con la única limitación del tiempo de entrevista y del haber solamente un entrevistador. El entrevistador fue un farmacéutico comunitario.

– Temporal.

La recogida de los datos se llevó a cabo durante 10 meses. Comenzó el mes de junio de 2014 hasta el mes de abril de 2015. Cada encuesta llevo un tiempo de 5 minutos aproximadamente al entrevistador.

3.3. Población de estudio.

– Población diana.

Cualquier usuario de las farmacias que acudiera para adquirir un medicamento, con o sin receta, del sistema nacional de salud, de otras mutualidades o con receta privada.

– Población de estudio.

Criterios de inclusión:

- Los pacientes o usuarios mayores de 18 años.
- Los usuarios de un servicio de salud (público o privado) que acudieron a cualquiera de las dos farmacias comunitarias citadas anteriormente, demandando un medicamento que les fue prescrito por el médico o una especialidad farmacéutica publicitaria (EFP), para uso propio (pacientes) o para otra persona.
- Los pacientes o usuarios que quisieron formar parte del estudio de forma voluntaria.

Criterios de exclusión:

- Los pacientes o usuarios menores de 18 años.
- Los pacientes que hubieran participado anteriormente en la cumplimentación del cuestionario.
- Los pacientes o usuarios con alguna dificultad física, psicológica o lingüística que hiciera imposible la comunicación adecuada con el farmacéutico entrevistador.

3.4. Instrumento de medida. Encuestas.

3.4.1. Encuesta MedLitRxSE adaptada a España

Para ampliar la capacidad actual de medir la alfabetización en salud, nos centramos en una faceta específica de la alfabetización en salud: la capacidad de usar los medicamentos de forma adecuada (alfabetización en medicamentos). Utilizando como herramienta una encuesta, la MedLitRxSE (Sauceda y cols., 2012), que aborda la alfabetización en medicamentos registrando la alfabetización documental, y la alfabetización numérica.

3.4.1.1. Consistencia interna e intercorrelaciones del MedLitRxSE

La estimación de fiabilidad del MedLitRxSE en español se evaluó con la Fórmula Kuder-Richardson 20 (KR-20), que mide la fiabilidad de la consistencia interna cuando las respuestas a las preguntas son dicotómicas (correctas o incorrectas). La fiabilidad obtenida se considera adecuada y es de 0,77.

3.4.1.2. Validez del MedLitRxSE

Las puntuaciones totales en los estudios de evaluación psicométrica de la herramienta en español se correlacionan bien con las puntuaciones obtenidas en el S-TOFHLA (Test corto de Alfabetización en Salud Funcional) ($r=0.56$ $p<0.05$). La correlación entre las puntuaciones finales del S-TOFHLA y la alfabetización documental es moderada ($r=0,557$, $p<0.05$). Los resultados documentaron una fuerte validez de criterio de las puntuaciones totales y una validez adecuada para la alfabetización documental. Se correlaciona bien con la S-TOFHLA, considerada por muchos como la herramienta estándar de evaluación de la alfabetización en salud. Es razonable que se relacione puesto que existen similitudes en el contenido de las herramientas y el nivel de un individuo en alfabetización en salud influye en la capacidad para

controlar la información del medicamento.

3.4.1.3. Evaluación de la estructura de la herramienta (IRT=Teoría de respuesta al ítem)

El modelo bidimensional de Rasch mostró una alta correlación al nivel latente entre alfabetización documental y numérica ($\Theta=0,88$), y produjo evidencias de un modelo ligeramente inadecuado ($M_2=107,70$, $df=76$, $P=0.01$, RMSEA (raíz cuadrática media de aproximación)=0.08). Sin embargo, los diagnósticos a nivel de ítems, realizados con el estadístico $S-\chi^2$ (Orlando & Thissen, 2003), mostraron que a nivel de los ítems, ningún ítem era no apto para el test en global (todos los estadísticos χ^2 eran no significativos ($p>0,28$). Además hicieron un modelo unidimensional de Rasch. Sobre todo, la estimación del modelo M_2 se ajustaba bien ($M_2=168,43$, $df=154$, $p=0,20$), como lo fue el valor del estadístico RMSEA (0,04). La estructura unidimensional se ajustaba mejor por las altas correlaciones entre factores latentes. Sugiriendo que la herramienta MedLitRxSE puede ser descrita mejor poseyendo una sola dimensión de la alfabetización en medicamentos. La herramienta MedLitRxSE demuestra unas buenas propiedades psicométricas. Evaluando las habilidades individuales para acceder, comprender y actuar, de forma apropiada y segura, a la información del medicamento.

3.4.1.4. Descripción de la encuesta

El MedLitRxSE consta de varios casos a resolver por el encuestado, el caso 1 evalúa la habilidad del paciente para interpretar una prescripción médica y la utilización de una medicación inyectable para la diabetes (Lantus Solostar® plumas precargadas, en el MedLitRxSE se usó una insulina 70/30 en viales). El caso 2, evalúa la capacidad de un paciente para seleccionar y medir una do-

sis pediátrica de un medicamento para la fiebre (Dolocatil® , en el MedLitRxSE se utilizó Acetaminofeno). El caso 3, estudia como los pacientes identifican el nombre de un medicamento prescrito (Augmentine® 500 mg/125 mg) y calculan el número de comprimidos necesarios. En el caso 4 los pacientes tienen que leer los principios activos y leer el mes y el año de caducidad de una EFP (especialidad farmacéutica publicitaria) Frenadol® descongestivo (diferiendo del medicamento utilizado en el MedLitRxSE en acetaminofeno y guaifenesina) e interpretar las advertencias de uso de un envase de medicamento (Lisinopril 20 mg). Cada caso incluye diferentes materiales de los medicamentos en el mercado, como prospectos, cajas de producto, jeringa precargada y hojas de información al paciente. La herramienta de medida es corta y equilibrada, y se lleva a cabo con cuatro casos sobre el uso habitual de medicamentos recetados o EFPs (Especialidades Farmacéuticas Publicitarias). Los casos incorporan problemas de la vida diaria de interpretación de documentación de los medicamentos, seguimiento de instrucciones y cálculo de dosificación de medicamentos. El MedLitRxSE consiste en tres constructos interrelacionados: alfabetización documental, numérica y alfabetización en prosa. El constructo de la alfabetización documental se define como la capacidad para entender información discontinua (p. ej. listas, instrucciones) presentada en un formato como las etiquetas de los medicamentos prescritos.

El segundo constructo de alfabetización numérica evalúa una capacidad cuantitativa (p. ej. cálculo, uso de números en materiales impresos) para la utilización

de medicamentos, como medir unidades de un medicamento o seguir de forma adecuada instrucciones de dosificación. El constructo final, alfabetización en prosa, supone la capacidad de los pacientes para entender y obtener información de textos continuos tal cual se encuentran en las advertencias de uso y las hojas de información de los medicamentos. La aspiración en cuanto al MedLitRxSE es que el paciente obtenga la máxima puntuación posible. Además, cualquier error sugiere una potencial confusión o preocupación por la seguridad o el uso del medicamento. El MedLitRxSE no tiene unos criterios de puntuación a partir de los cuales se obtengan unos niveles de alfabetización en medicamentos (p. ej. insuficiente, adecuado, alto), la identificación de las preguntas más comúnmente falladas puede dar pistas a los farmacéuticos sobre deficiencias en el entendimiento de la información de la receta y de las instrucciones de la dosificación por los pacientes.

Encuesta MedLitRxSE adaptada a España:

MedLitRxSE- Español (14 ítems)

Situación #1: Plumas precargadas de insulina para Diabetes.

Suministramos:

- 1) Pluma de insulina precargada.
- 2) Hoja de información al paciente.

| | |
|---|---|
| Fecha 20/02/2014 | Dr. Juan A. Martínez Teléfono: 968500000 |
| Nombre: _____ | |
| Inyéctese 12 unidades de insulina de forma subcutánea por la mañana y 6 unidades por la tarde 30 minutos antes comer. | |
| Lantus Solostar 100 UI 5 plumas precargadas | |

Figura 1. Receta realizada por el médico.

Situación (leer al usuario): Suponga que acompaña a su madre a la consulta con su médico. Durante la consulta, el médico le dice a su madre que tiene diabe-

tes. Usted es responsable de ayudarlo a tomar su medicamento. Le receta Lantus Solostar®, un medicamento que debe ser inyectado.

Alfabetización Documental (Interpretación de la receta).

1. De acuerdo con la receta del medicamento que se le presenta, ¿cuántas veces al día debe usted inyectar este medicamento a su madre? 1 punto - dos veces al día, por la mañana y por la noche PUNTOS: 0 1 Habilidad con los números.
2. Vea la receta y la pluma precargada. Enséñeme qué cantidad de medicamento pondría en la jeringa por la mañana. (Este es un émbolo y usted debe sacar el émbolo de la pluma hacia fuera girando de esta forma). *Se saca el émbolo hacia adelante y hacia atrás. No se le da información sobre unidades u otra información sobre la dosificación.*



Figura 2. Pluma Lantus Solostar®

1 punto - Deje la pluma preparada para pinchar 12 unidades y dice donde está situado el émbolo de la jeringa. PUNTOS: 0 1

Alfabetización Documental.

3. Usando esta hoja de información para el paciente, ¿cuáles son las cuatro partes del cuerpo en donde su madre podría inyectarse el medicamento? Responda lo mejor que pueda. (Puede mostrar en el cuerpo o decirlo) Marque en la figura siguiente con una X ñ no permita que el paciente vea la figura resuelta.

1 punto - Debe identificar/explicar todos estos lugares- área abdominal (exceptuando cerca del ombligo), en la parte de delante de los muslos, parte

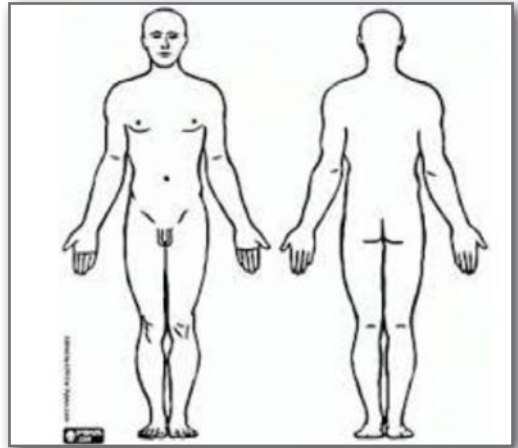


Figura 3. Pictograma a resolver por el usuario.



Figura 4. Zonas del cuerpo donde puede inyectar la insulina.

grasa posterior de los brazos, glúteos. No tiene que decir “excepto cerca del ombligo”. PUNTOS: 0 1

Alfabetización Documental.

4. Por favor, revise esta hoja de información para el paciente. ¿Dígame, ¿cuál es el ángulo correcto para poner esta inyección subcutánea? (El investigador puede preguntar si hay un número para el ángulo - por ejemplo, ¿qué clase de ángulo?)

1 punto - cualquier número entre 45 y 90 grados. Puede decir “perpendicular a la piel o ángulo recto sobre la piel” PUNTOS: 0 1

Alfabetización Documental (Conocimiento de la receta).

5. Supongamos que a su madre se le terminaron las recetas. Usted necesita llamar al médico para pedirle una

nueva receta para su madre. Viendo la receta del medicamento, dígame ¿quién es el doctor al que usted llamaría para obtener una nueva receta? 1 punto - Dr. Martínez, Dr. Juan Antonio Martínez, Dr. Juan A. Martínez PUNTOS: 0 1

Situación #2: Dosificación de Paracetamol para Niños.

Suministramos:

1) Paracetamol en jarabe para niños Dolocatil® (Paracetamol) 65 mg/mL y su prospecto.

2) Tapón dosificador. Situación (leérsele al participante): Usted está cuidando a una sobrina mientras sus padres están fuera de la ciudad. Se da cuenta que su sobrina está caliente y revisa su temperatura, ella tiene fiebre. Es de noche y busca en el botiquín de la casa de su sobrina. Ella tiene 6 años de edad y pesa 24 kg.

Alfabetización Documental:

1. Viendo el prospecto de este medicamento, ¿qué cantidad de medicamento le daría a su sobrina? Recuerde que ella tiene 6 años de edad y pesa 24 kg.

0 puntos - cualquier otra medida en cucharadas.

1 punto - 7,5 mililitros o mLs o 487,5 mg.

PUNTOS: 0 1

Habilidad con los números.

2. Digamos que la cantidad correcta que debe dar a su sobrina son 7,5 mL. Enséñeme por favor que cantidad de este líquido pondría en este vaso para medir 7,5 mL.

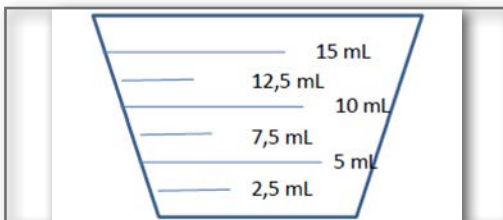


Figura 5. Vaso para medir jarabe.

Marca en el dibujo hasta que línea echa agua el participante. 1 punto: Cantidad vertida coincide con 7,5 mL ó 1 cucharada sopera. PUNTOS: 0 1

Alfabetización Documental:

3. Usando el prospecto, ¿cuántas dosis le puede dar como máximo a su sobrina en un día? 1 punto: 4 tomas en un día. PUNTOS: 0 1

Situación #3: Sustitución de medicamento 13

Suministramos:

1. Receta de Augmentine® 500/125 30 comprimidos. 2. Antibiótico genérico (Amoxicilina/ácido Clavulánico 500 mg/125 mg) 3. Hoja en blanco para calcular. 4. Lápiz/Bolígrafo. Situación (Leer al participante): Usted se siente enfermo durante unos cuantos días y su médico le da una receta de un antibiótico (medicamento para tratar una infección). Usted le dice al doctor que irá a la farmacia a buscar su medicina. El médico le da una receta. Se le da al paciente una receta:

| | |
|--|---|
| Fecha 20/02/2014 | Dr. Juan A. Martínez Teléfono: 968500000 |
| Nombre: _____ | |
| Augmentine 500 mg/125 mg | |
| Tomar 1 comprimido 3 veces al día durante 10 días para infección | |
| Fdo. Dr. Juan A. Martínez | |

Figura 6. Receta del médico del antibiótico para el paciente.

Preguntas:

Alfabetización Documental:

1. ¿Cuál es el nombre del medicamento que quiere comprar? 1 punto: Augmentine PUNTOS: 0 1

Habilidad con los números:

2. Digamos que la receta dice que tome un comprimido tres veces al día durante 10 días para infección. De acuerdo a la receta original, ¿cuántos comprimidos del antibiótico en total

necesita tomar para tratar la infección? Responda lo mejor que pueda. Si desea, puede utilizar esta hoja de papel y bolígrafo o lápiz.

1 punto: 30 comprimidos: 0 1
Caja 1: Amoxiclav

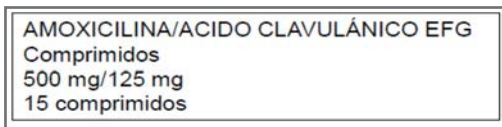


Figura 7. Antibiótico entregado al paciente.

Habilidad con los números:

3. Este medicamento (Amoxicilina/clavulánico Especialidad Farmacéutica Genérica (EFG)) es similar al de la receta original. Dele la caja al participante. Usted necesitaría tomar 30 comprimidos para tener la cantidad correcta del medicamento para tratar su infección. ¿Cuántas cajas necesitaría comprar para tener la cantidad adecuada del antibiótico requerido en la receta original? Si desea, puede utilizar esta hoja de papel y bolígrafo o lápiz.

1 punto: 2 cajas PUNTOS: 0 1

Situación #4: EFP y medicamento prescrito con etiqueta auxiliar.

Suministramos:

1. Lisinopril 20 mg etiquetado en rojo poniendo: "No usar si está embarazada" y "Puede causar mareos".
2. EFP para el resfriado en caja original (Paracetamol 500 mg, Pseudoefedrina 30 mg, Dextrometorfano 15 mg, Clorfenamina 2 mg).

En contraindicaciones del producto:
Contraindicaciones: No administrar, excepto bajo consejo y supervisión médica, en personas que padezcan de fiebre alta, asma, tos o dolores de cabeza persistentes, enfisema, glaucoma, tensión alta, enfermedades cardíacas o hepáticas, diabetes, enfermedades de tiroides, inflamación

de la próstata, o en aquellas personas bajo tratamiento médico por tensión alta o desórdenes emocionales. No administrar en caso de insuficiencia hepática o en aquellas personas hipersensibles al paracetamol. Situación (leer al participante): A usted le acaban de recetar un medicamento para la hipertensión llamado Lisinopril. (Se le da al paciente el medicamento con las etiquetas auxiliares).



Figura 8. Medicamento entregado al paciente para la hipertensión arterial.

Es la temporada de resfriados y empieza a tener catarro, congestión nasal y tos. Usted va a la farmacia y compra esta medicina para la tos y el resfriado. Dar la EFP al participante. Frenadol® descongestivo.



Figura 9. EFP entregada al paciente para la tos y el resfriado.

Alfabetización Documental:

1. ¿Cuál es la fecha de caducidad del medicamento para la tos y el resfriado? El participante tiene que decir el mes y el año, no es suficiente con decir los números. En ese caso hay que

preguntar ¿Puede ser más específico?
1 punto - Fecha de caducidad correcta de la EFP PUNTOS: 0 1

Alfabetización Documental:

2. Puede leer la información de la caja. ¿Cuál o cuáles son los principios activos de cada cápsula? Responda lo mejor que pueda.

El investigador puede motivar al participante si tiene dificultad para pronunciar palabras- no puede dar pie a menos que el participante empiece a decir los nombres de los componentes. 1 punto (debe decir todos)- Paracetamol, Dextrometorfano, Clorfenamina, Pseudoefedrina PUNTOS: 0 1

Alfabetización Documental:

3. (Dar al participante el medicamento etiquetado). Usted está viendo con detalle el Lisinopril 20 mg. ¿Por qué razón dejaría de tomar esta medicina?

1 punto - *Advertencia de embarazo o mareo en la etiqueta auxiliar, si fuera una mujer, si fuera un hombre solo contaría mareo. PUNTOS: 0 1*

La alfabetización documental, se midió en la situación 1 (pruebas 1, 3, 4, 5), situación 2 (pruebas 6 y 8), situación 3 (prueba 9) y situación 4 (pruebas 12, 13 y 14), y quedó registrada como una variable cualitativa dicotómica, pudiendo ser 0 ó 1.

La habilidad con los números, se midió en la situación 1 (prueba 2), situación 2 (prueba 7) y situación 3 (pruebas 10 y 11), y quedó registrada como una variable cualitativa dicotómica, pudiendo ser 0 ó 1.

3.5. Tratamiento estadístico

La herramienta empleada para el análisis estadístico fue el SPSS 19.0. Tras la recogida y la clasificación de los datos, se procedió al análisis descriptivo de la muestra, atendiendo a las medidas de distribución de las distintas variables cualitativas y cuantitativas objeto de

nuestro estudio, empleando, cuando fue pertinente, medidas básicas de resumen como la media, mediana o desviación típica. Determinada la distribución de la muestra, se llevó a cabo el estudio estadístico de tipo inferencial con la estimación de parámetros y contraste de hipótesis, todo ello con la finalidad de dar respuesta a los objetivos propuestos.

4. Resultados

4.1. Análisis de variables sociodemográficas según localización de la farmacia.

Los pacientes encuestados tenían mayoritariamente entre 35 y 50 años, siendo un 28,8% del total de encuestados, por el contrario, el grupo de edad con menor frecuencia fue el mayor de 65 años (21%). No existen diferencias significativas en la distribución por edades de la muestra encuestada en las diferentes farmacias. La distribución por sexos muestra una mayor proporción de mujeres encuestadas, siendo de un 66% de mujeres de la muestra total. No existen diferencias significativas en la distribución por sexo de la muestra encuestada en ambas farmacias. La mayor parte de los entrevistados tenían ingresos entre 8.000 y 17.999€ anuales, un 63,3% del total. El grupo menos representado fue el que ingresaba menos de 5.000€ (3,5% del total). No hayamos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las dos farmacias.

La mayor parte de los encuestados tenía estudios primarios (37%), existiendo diferencias significativas en la distribución de los encuestados por farmacias, así en la farmacia rural, la mayor parte de los encuestados (34,8%), tenía estudios secundarios, mientras que en la farmacia urbana la mayoría había cursado estudios primarios (42,8%). Tanto en la farmacia rural como en la farmacia urbana el grupo minoritario fue el de sujetos sin estudios (3,7 y 6,8% respectivamente). El 37,8% de nuestra muestra convivía en pareja con hijos, siendo esta situación mayoritaria en ambos emplazamientos. Existen diferencias estadísticamente significativas entre las farmacias en

la distribución de la muestra encuestada, ya que mientras que en la zona urbana este tipo de convivencia es un 10% superior a lo que ocurre a nivel rural y en el ámbito rural la convivencia con familiares es un 8% superior que

en la zona urbana. El 45% de la muestra es responsable del cuidado de alguna persona de algún familiar o persona de su entorno, siendo predominante la atención o cuidado de menores, hijos o nietos (27,5%).

Tabla 1. Variables sociodemográficas de los encuestados por farmacia.

| Edad media±de [años] | Farmacia rural | Farmacia urbana | Total | p* |
|--|----------------|-----------------|-------------|-------|
| | 48,8±17,13 | 50,25±16,27 | 49,65±16,62 | 0,428 |
| Edad [n(%)] | Farmacia rural | Farmacia urbana | Total | p** |
| <35 años | 40 (24,4) | 59 (25,0) | 99 (24,8) | 0,689 |
| 35-50 años | 52 (31,7) | 63 (26,7) | 115 (28,8) | |
| 51-65 años | 41 (25,0) | 61 (25,8) | 102 (25,5) | |
| >65 años | 31 (18,9) | 53 (22,5) | 84 (21,0) | |
| Sexo [n(%)] | Farmacia rural | Farmacia urbana | Total | p*** |
| Mujer | 117 (71,3) | 147 (62,3) | 264 (66) | 0,06 |
| Hombre | 47 (28,7) | 89 (37,7) | 136 (34) | |
| Ingresos económicos [n(%)] | Farmacia rural | Farmacia urbana | Total | p** |
| <5.000 € | 6 (3,7) | 8 (3,4) | 14 (3,5) | 0,5 |
| 5.000-7.999 € | 38 (23,2) | 71 (30,1) | 109 (27,3) | |
| 8.000-17.999 € | 110 (67,1) | 143 (60,6) | 253 (63,3) | |
| >18.000 € | 10 (6,1) | 14 (5,9) | 24 (6) | |
| Formación [n(%)] | Farmacia rural | Farmacia urbana | Total | p** |
| Sin estudios | 6 (3,7) | 16 (6,8) | 22 (5,5) | 0,003 |
| Estudios primarios | 47 (28,7) | 101 (42,8) | 148 (37) | |
| Estudios secundarios | 57 (34,8) | 72 (30,5) | 129 (32,3) | |
| Estudios universitarios | 54 (32,9) | 47 (19,9) | 101 (25,3) | |
| Cuida de personas [n(%)] | Farmacia rural | Farmacia urbana | Total | p** |
| No | 85 (51,83) | 135 (57,2) | 220 (55) | 0,079 |
| Hijos menores, nietos | 41 (25) | 69 (29,24) | 110 (27,5) | |
| Persona mayor | 27 (16,46) | 22 (9,32) | 49 (12,25) | |
| Hijos menores, nietos y persona mayor | 11 (6,7) | 10 (4,24) | 21 (5,25) | |
| Convivencia [n(%)] | Farmacia rural | Farmacia urbana | Total | p** |
| Solo | 28 (17,1) | 39 (16,5) | 67 (16,8) | 0,016 |
| En pareja | 41 (25) | 70 (29,7) | 111 (27,8) | |
| En pareja con hijos | 54 (32,9) | 97 (41,1) | 151 (37,8) | |
| Con familiar | 29 (17,7) | 25 (10,6) | 54 (13,5) | |
| Con hijos (cuando está separado o viudo) | 12 (7,3) | 5 (2,1) | 17 (4,3) | |

p* test de la U de Mann Whitney, p** Chi cuadrado (χ^2) de Pearson, p*** test de Fisher de: Desviación estándar

4.2. MedLitRxSE

4.2.1. Resultados del MedLitRxE

La media de preguntas acertadas fue de 10,30, con una desviación típica de 3,41 (rango de 0 a 14 preguntas acertadas). El 19,3% de los encuestados obtiene 13 puntos en la encuesta MedLitRxE, el 14,8% 14 puntos y el 14,8% 12 puntos. Un 51,3% de los encuestados 11 puntos o menos en la encuesta de alfabetización en salud.

4.2.2. Alfabetización documental

En el MedLitRx hay 10 preguntas que reflejan la alfabetización documental de los pacientes. La media de respuestas acertada fue de 7,06, con una desviación típica de 2,51. El 16% de los encuestados acertó los 10 puntos de alfabetización documental, mientras que un 21,25% acertaron 9 puntos y un 15,25% 8 puntos. Un 62,75% puntuaron 8 puntos o menos en alfabetización en salud. 20

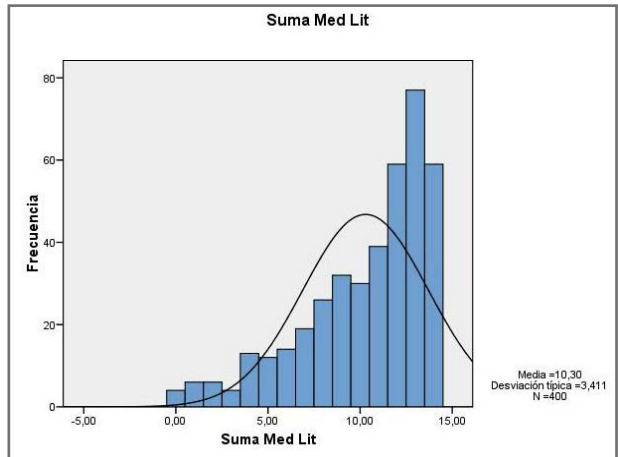


Figura 10. Distribución de la puntuación total del MedLit de la muestra.

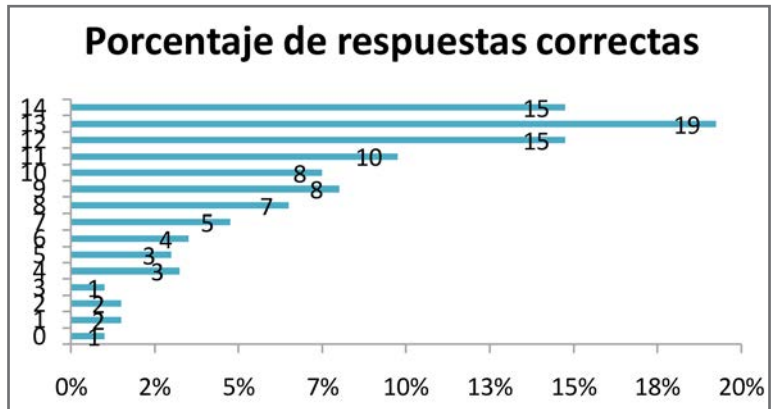


Figura 11. Gráfico de barras de porcentaje de preguntas respondidas correctamente por los encuestados.

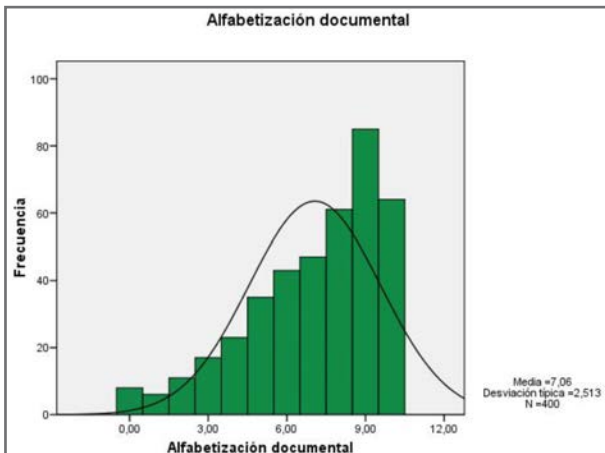


Figura 12. Distribución de la alfabetización documental de los encuestados.

Los porcentajes de respuesta mayoritarios en la alfabetización documental fueron un 95,5%, respondiendo el nombre del médico que le ha prescrito la insulina a su madre, un 93%, respondiendo el nombre del antibiótico que quiere comprar, y un 88,5%, respondiendo la fecha de caducidad del medicamento para la tos y el resfriado que se le entrega al encuestado. Una mayor proporción de encuestados, un 55,5%, no contestaron correctamente la pregunta relacionada con las partes del cuerpo en las que se puede inyectar la pluma de insulina, un 46%, no contestó correctamente las veces al día que

se tenía que inyectar la pluma de insulina, y un 42,25% no contestó correctamente el ángulo correcto para inyectar la pluma de insulina en el cuerpo de su madre.

4.2.3. Alfabetización numérica

En el MedLitRxSE hay cuatro preguntas relacionadas con la alfabetización numérica en medicamentos. La

media de respuestas correctas en alfabetización numérica fue de 3,23, con una desviación típica de 1,09. El 56,75% de los encuestados contestaron correctamente las 4 preguntas del MedLitRxSE sobre alfabetización numérica, el 22,25% 3 preguntas y el 12,5% 2 preguntas. El 43,25% de los encuestados acertaron 3 preguntas o menos.

Los encuestados mostraron un mayor conocimiento de alfabetización numérica, en la pregunta relacionada con la cantidad de jarabe a preparar para su sobrina, en la pregunta relacionada con el total de comprimidos necesario para finalizar el tratamiento y en la pregunta relacionada con el número de cajas necesario para finalizar el tratamiento. El mayor porcentaje de fallos en las preguntas de alfabetización numérica fue las unidades de pluma necesarias para inyectar por la mañana, con un 37,75%.

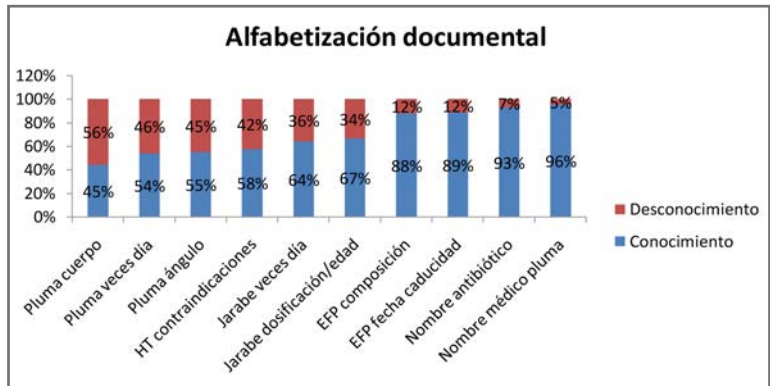


Figura 13. Gráfico de barras de porcentaje de resultados de alfabetización documental. HT: Hipertensión. EFP: Especialidad Farmacéutica Publicitaria.

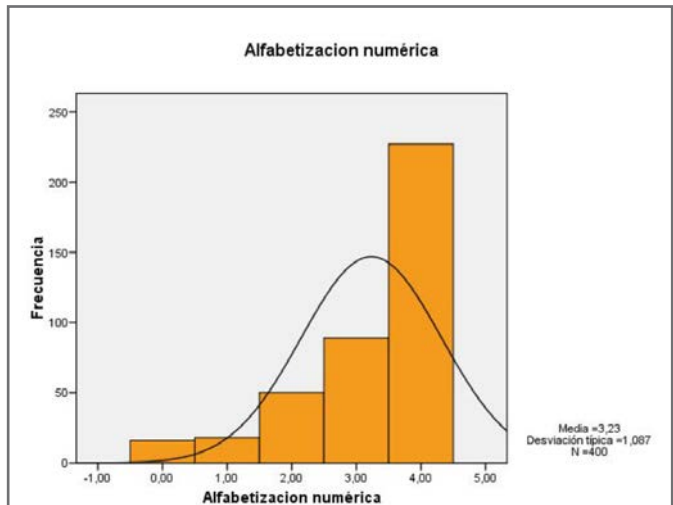


Figura 14. Distribución de respuestas de alfabetización numérica.

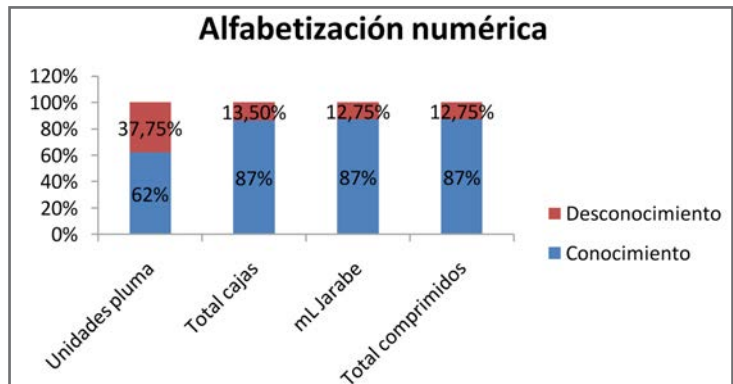


Figura 15. Gráfico de barras de resultados de alfabetización numérica en medicamentos desglosada por preguntas.

4.2.4. Resultados del MedLitRxSE desglosados por variables

La media de puntuación conseguida por los encuestados de las dos farmacias es de $10,30 \pm 3,41$, la media de la alfabetización documental fue de $7,07 \pm 2,51$ y la media de alfabetización numérica fue de $3,23 \pm 1,09$. En los encuestados de la farmacia rural la media de puntuación del MedLitRxSE fue de $10,65 \pm 3,36$ mientras que en la farmacia urbana la media fue de $10,05 \pm 3,43$, la media de puntuación de alfabetización documental fue de $7,32 \pm 2,45$ en la farmacia rural y de $6,89 \pm 2,54$ en la farmacia urbana, la media de puntuación de alfabetización numérica fue de $3,33 \pm 1,10$ en la farmacia rural y de $3,17 \pm 1,08$ en la farmacia urbana. Se observaron diferencias significativas en cuanto a la alfabetización numérica de las dos farmacias, siendo mejor puntuada la farmacia rural, y en el MedLitRxSE total, siendo mejor puntuada la farmacia rural.

Tabla 2. Puntuación del MedLitRxSE por tipo de farmacia.

| Alfabetización en medicamentos | Farmacia rural | Farmacia urbana | Total | p |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| Alfabetización documental | $7,32 \pm 2,45$ | $6,89 \pm 2,54$ | $7,07 \pm 2,51$ | 0,069 |
| Alfabetización numérica | $3,33 \pm 1,10$ | $3,17 \pm 1,08$ | $3,23 \pm 1,09$ | 0,034 |
| MedLitRxSE total | $10,65 \pm 3,36$ | $10,05 \pm 3,43$ | $10,30 \pm 3,41$ | 0,044 |

p test de la U de Mann Whitney.

La alfabetización en medicamentos varió con la edad, en el MedLitRxSE total el grupo que mayor puntuación media consiguió fue el menor de 35 años consiguió una puntuación media de $12,28 \pm 1,58$, en la alfabetización documental consiguió una puntuación de $8,52 \pm 1,30$ y en la alfabetización numérica una puntuación media de $3,77 \pm 0,51$, mientras que el grupo que menor puntuación media consiguió fue el mayor de 65

años, con una puntuación de $6,68 \pm 3,73$ en el MedLitRxSE total, una puntuación media de $4,54 \pm 2,66$ en alfabetización documental y una puntuación media de $2,14 \pm 1,35$ en alfabetización numérica. Se observaron diferencias significativas entre los diferentes rangos de edad en la alfabetización documental, numérica y en el MedLitRxSE total, en el sentido, con mayor edad menor puntuación de los tres parámetros.

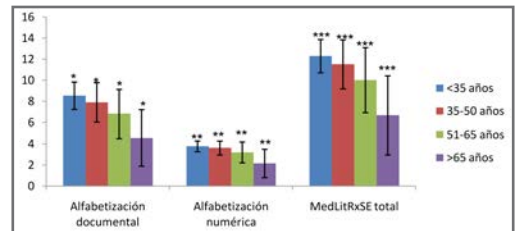


Figura 16. Gráfico de barras de media de alfabetización en medicamentos por edad de los encuestados. p Kruskal-Wallis. * $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$, *** $p < 0,0001$.

La media de alfabetización en medicamentos en función del sexo fue de $10,08 \pm 3,34$ en el MedLitRxSE total en la mujer, mientras que en el hombre fue de $10,72 \pm 3,52$, la media de puntuación en alfabetización documental en la mujer fue de $6,88 \pm 2,46$ mientras que en el hombre fue de $7,42 \pm 2,59$, la media de puntuación de

Tabla 3. Media de puntuación de alfabetización en medicamentos por sexo de los encuestados

| Alfabetización en medicamentos | Mujer | Hombre | p |
|--------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Alfabetización documental | $6,88 \pm 2,46$ | $7,42 \pm 2,59$ | 0,008 |
| Alfabetización numérica | $3,2 \pm 1,09$ | $3,3 \pm 1,08$ | 0,268 |
| MedLitRxSE total | $10,08 \pm 3,34$ | $10,72 \pm 3,52$ | 0,013 |

p test de la U de Mann Whitney.

alfabetización numérica en la mujer fue de $3,2 \pm 1,09$ y en el hombre fue de $3,3 \pm 1,08$. Se observaron diferencias significativas en la alfabetización documental siendo la puntuación más baja en la mujer, y en el MedLitRxSE total siendo la puntuación más baja en la mujer.

La puntuación media en función de si era o no cuidador fue mayor en el caso de los cuidadores en el MedLitRxSE total de $10,78 \pm 2,92$, en la alfabetización documental de $7,37 \pm 2,23$ y en la alfabetización numérica de $3,41 \pm 0,88$. Se observaron diferencias estadísticas en la alfabetización numérica con una puntuación más alta si el encuestado era cuidador.

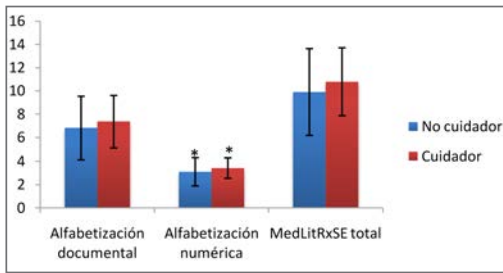


Figura 16. Gráfico de barras de puntuación media de la alfabetización en medicamentos en relación con si es cuidador el encuestado o no. p test de la U de Mann Whitney. *p=0,026.

La puntuación media del MedLitRxSE total dependiendo de la formación académica fue la más alta si el encuestado tenía estudios universitarios $12,67 \pm 1,46$ y la más baja si no tenía estudios $4,77 \pm 3,42$. En la alfabetización documental y en la alfabetización numérica pasaba lo mismo,

fue máxima en los estudios universitarios $8,79 \pm 1,28$ y $3,88 \pm 0,35$ respectivamente y fue mínima en los encuestados sin estudios, $2,91 \pm 2,45$ y $1,86 \pm 1,17$ respectivamente. Se observaron diferencias estadísticas en la alfabetización documental, la alfabetización numérica y el MedLitRxSE total, en el sentido, cuanto más formado está el encuestado la puntuación es mayor que en los demás grupos.

La puntuación media por ingresos económicos del MedLitRxSE fue mejor en el tramo con ingresos de 18.000 a 100.000 € al año, siendo de $12,63 \pm 1,47$, en la alfabetización documental y numérica sucedió lo mismo siendo $8,75 \pm 1,42$ y $3,81 \pm 0,34$. Se observaron diferencias estadísticas en la alfabetización documental, la alfabetización numérica y el MedLitRxSE total, en el sentido, cuantos más ingresos tiene el encuestado la puntuación es mayor que en los demás grupos.

La media de puntuación del MedLitRxSE,

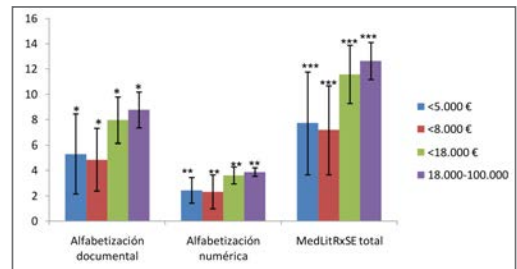


Figura 17. Gráfico de barras de puntuación media de la alfabetización en medicamentos en relación con los ingresos económicos de los encuestados. p Kruskal-Wallis. *p<0,0001, **p<0,0001, ***p<0,0001.

Tabla 4. Puntuación media de la alfabetización en medicamentos relacionada con la formación de los encuestados.

| Alfabetización en medicamentos | Sin estudios | Estudios primarios | Estudios secundarios | Estudios universitarios | p |
|--------------------------------|-----------------|--------------------|----------------------|-------------------------|---------|
| Alfabetización documental | $2,91 \pm 2,45$ | $5,60 \pm 2,31$ | $8,10 \pm 1,56$ | $8,79 \pm 1,28$ | <0,0001 |
| Alfabetización numérica | $1,86 \pm 1,17$ | $2,59 \pm 1,22$ | $3,70 \pm 0,54$ | $3,88 \pm 0,35$ | <0,0001 |
| MedLitRxSE total | $4,77 \pm 3,42$ | $8,19 \pm 3,27$ | $11,80 \pm 1,81$ | $12,67 \pm 1,46$ | <0,0001 |

p Kruskal-Wallis.

la alfabetización documental y la alfabetización numérica es mayor en los encuestados sin enfermedad que en los que padecen alguna enfermedad crónica, siendo los valores $11,73 \pm 2,18$, $8,09 \pm 1,67$ y $3,64 \pm 0,70$. Se observaron diferencias estadísticas en la alfabetización documental, la alfabetización numérica y el MedLitRxSE total, en el sentido, cuando el encuestado padece una enfermedad crónica su puntuación es menor.

Tabla 5. Puntuación media de la alfabetización en medicamentos en relación con la presencia o no de enfermedades crónicas en los encuestados

| Alfabetización crónica | Sin enfermedad | Con enfermedad crónica | p |
|---------------------------|------------------|------------------------|----------|
| Alfabetización documental | $8,09 \pm 1,67$ | $6,32 \pm 2,75$ | $<0,001$ |
| Alfabetización numérica | $3,64 \pm 0,70$ | $2,94 \pm 1,22$ | $<0,001$ |
| MedLitRxSE total | $11,73 \pm 2,18$ | $9,26 \pm 3,75$ | $<0,001$ |

p test de la U de Mann Whitney.

La puntuación media del MedLitRxSE, la alfabetización documental y la alfabetización numérica de los encuestados fue peor conforme aumentaban el número de medicamentos crónicos consumidos, siendo la peor cifra la de los pacientes que tomaban 5 o más medicamentos: $6,99 \pm 3,78$ el MedLitRxSE total, $4,75 \pm 2,67$ la alfabetización documental y $2,23 \pm 1,36$ la alfabetización numérica. Se observaron diferencias estadísticas en la alfabetización documental, la alfabetización numérica y el MedLitRxSE total, en el sentido, cuantos más medicamentos consume el encuestado la puntuación es menor.

5. Discusión

La alfabetización de los pacientes influye en el conocimiento que tienen de la medicación (Sahm y cols., 2012). Específicamente en la farmacia comunitaria, los pacientes con una alfabetización en salud limitada pueden tener un mayor riesgo de tener problemas relacionados con los medicamentos dispensados (Koster y cols., 2015).

La utilidad de la herramienta MedLitRxSE es la adaptación de la información de los medicamentos a los conocimientos que tiene el paciente, dependiendo de los problemas que tenga de alfabetización documental y/o numérica, el farmacéutico optará por usar un lenguaje ajustado al paciente que promoverá el buen uso de la medicación, disminuyendo errores en su uso. El conocimiento de la alfabetización en medicamentos es de vital importancia, para que el paciente pueda utilizar la medicación

de forma adecuada y pueda tener una buena adherencia al tratamiento. Se seleccionó la población de dos farmacias comunitarias diferentes para observar cómo se comportaban los pacientes en distintos entornos, ya sea rural o urbano, y si éste afecta en la alfabetización en medicamentos. La alfabetización en salud ha alcanzado protagonismo desde que se publicara en 1992 un informe del Instituto Americano de Medicina (Nielsen-Bohlman

y cols., 2004) declarando la alta prevalencia de una baja alfabetización en salud. La prevalencia de una baja alfabetización en salud es alta, el 26% de la población de los Estados Unidos, y entre el 29% y el 62% de las poblaciones de 8 países europeos (Paasche-Orlow y cols., 2005; The European

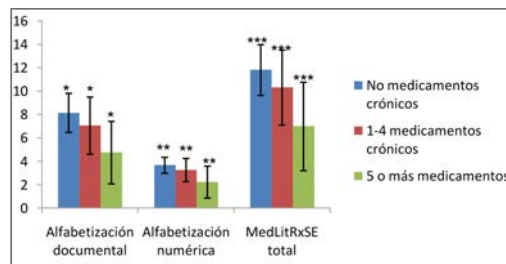


Figura 18. Gráfico de barras de puntuación media de la alfabetización en medicamentos en relación con el consumo de medicamentos de los encuestados. p Kruskal-Wallis. * $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$, *** $p < 0,0001$.

Health Literacy Survey HLS-EU., 2012). Se ha reconocido la importancia de la alfabetización en salud a nivel internacional y se han hecho grandes esfuerzos para reducir el riesgo de una alfabetización en salud reducida organizando acuerdos internacionales, planes de acción prioritarios y normas legales decisivas (EU Commission, 2007; World Health Organization, 2011). La clave principal para el proceso de transformación del sistema de salud a un sistema de salud accesible desde un punto de vista de la alfabetización en salud es la disponibilidad de información detallada y comparable de la alfabetización en salud de la población (Pleasant & McKinney, 2011). La media obtenida en la encuesta de alfabetización en medicamentos fue de 10,30 con una desviación típica de 3,41, obteniendo una media similar en el estudio de Saucedo y cols. (2012) de 10,71 con una desviación típica de 3,10. De los 400 pacientes encuestados, solamente el 14,8% respondió de forma adecuada las 14 preguntas realizadas del MedLitRxSE.

El 16% respondió adecuadamente las 10 preguntas de alfabetización documental, mientras que en el estudio de Osborn y cols. (2013) el 82% de los estudiados presentaron una alfabetización en salud adecuada. Los encuestados fallaron con mayor frecuencia la pregunta 1.3. en la que se pregunta al paciente cuales son las cuatro partes del cuerpo donde su madre podría inyectarse el medicamento, para lo que se le ha dado previamente por escrito las cuatro partes posibles donde se podría inyectar (muslo, en pared abdominal, región glútea o deltoidea). Podemos pensar que para niveles bajos de alfabetización podría ser interesante añadir un pictograma para mostrar las partes del cuerpo donde se puede inyectar la insulina. Los pictogramas pueden servir para mejorar el conocimiento de los pacientes de los medicamentos y su nivel de satisfacción con la atención recibida en la farmacia tal y como describieron Mohan y cols. (2012), o para disminuir los errores de dosificación de medicamentos en cuidadores de niños con medicamentos prescritos en un

servicio de urgencias pediátrico (Yin y cols., 2008). Sin embargo, según King y cols. (2012) el recuerdo de la información de los medicamentos no se ve reforzada por la presencia de pictogramas en pacientes con una baja alfabetización. Al mismo tiempo, según Lokker y cols. (2009) habría que diseñar de forma adecuada los pictogramas, ya que estos pueden ser una fuente de errores, que pueden resultar en un efecto adverso si los medicamentos no se dan de forma adecuada. Una alternativa al uso de información escrita y pictogramas podría ser la información del medicamento en audio, utilizada por Gossey y cols. (2011) para pacientes con una baja alfabetización en salud usuarios de estatinas, los pacientes tuvieron una alta satisfacción y mostraron un aumento del conocimiento del medicamento respecto a los que recibieron los materiales habituales. En cuanto a la alfabetización numérica, el 56,75% respondió adecuadamente las 4 preguntas realizadas, en el estudio de Osborn y cols. (2013) el 38,2% de los encuestados tenía una adecuada alfabetización numérica. Los encuestados fallaron con mayor frecuencia la pregunta 1.2. sobre la cantidad de medicamento a usar por la mañana de la jeringa de insulina precargada que se le da al encuestado.

La puntuación del MedLitRxSE total fue más alta cuanto el nivel de estudios era mayor entre los encuestados 12,67 de media en los encuestados con estudios universitarios y 4,77 de media en los encuestados sin estudios. En la alfabetización documental y numérica, la puntuación media en encuestados con estudios universitarios fue de 8,79 y 3,88 respectivamente, siendo mínima en los encuestados sin estudios con una puntuación media de 2,91 y 1,86 respectivamente. Las variables sociodemográficas más asociadas a la alfabetización en salud son, entre otras, la formación académica, la edad y los ingresos económicos (Paasche-Orlow y cols., 2005). En un estudio realizado por Osborn y cols. (2013) en 205 pacientes de consultas externas de 18 a 80 años de edad, la alfabetización en salud

la midieron por el REALM (Test rápido de Alfabetización en Adultos en Medicina) y la alfabetización numérica por el WRAT-3 (Wide Range Achievement Test, test de medición de alfabetización), observaron que conforme aumentaba el nivel de estudios y de ingresos mejoraba la alfabetización numérica y la alfabetización en salud. En el estudio planteado por Okamoto y cols. (2012) en Japón, midieron la alfabetización numérica en 300 personas de entre 20 y 69 años con las escalas de Lipkus y Schwartz, resultando un 46,33% de los encuestados con una baja alfabetización por la escala de Lipkus y un 39,67% de los encuestados con una baja alfabetización por la escala de Schwartz, los hombres que tenían una formación universitaria obtenían una mejor puntuación, mientras que conforme aumentaba la edad disminuía la puntuación y los ingresos económicos no tenían ningún efecto en el resultado de la alfabetización numérica. Weiss y cols. (2005) midieron la alfabetización en salud de 250 pacientes de habla inglesa y 250 pacientes de habla hispana de 3 clínicas, a los que aplicaron el test NVS (Nueva Constante Vital) y el TOFHLA en español e inglés, obteniendo puntuaciones significativamente menores en hombres respecto a las mujeres en el TOFHLA en inglés, sin diferencias entre sexos en el NVS en español, en el NVS en inglés y en TOFHLA en español. Paasche y cols. (2005) no observaron diferencias significativas asociando alfabetización en salud y sexo de los participantes. La población con una baja alfabetización numérica tiene más probabilidades de no entender la información sobre los riesgos, y sus evaluaciones de los mismos están más influenciadas por el contexto (Reyna y cols., 2009). Entienden peor las probabilidades de padecer una enfermedad o los porcentajes de riesgo de éxito de una operación.

Backes y Kuo (2012) observaron, en un estudio transversal en 79 pacientes de 3 farmacias en los Estados Unidos, que 27 de los pacientes no tenían una alfabetización funcional en salud adecuada, medida con el test corto de alfabetización funcional en salud, estos pacien-

tes no recordaban a menudo el nombre de sus tratamientos comparándolos con los pacientes con una correcta alfabetización funcional en salud (60% frente al 84%, $p < 0,001$). Ocurrió lo mismo con el recuerdo de las dosis correctas (71% frente a 83%, $p = 0,03$) y la frecuencia de las tomas (62% frente al 85%, $p < 0,001$) que fueron peor recordadas por los pacientes con una inadecuada alfabetización funcional en salud. Bauer y cols. (2013) estudiaron la relación de la alfabetización en salud con la adherencia de la medicación con medicamentos antidepresivos en adultos con diabetes. Era un estudio observacional en el que hicieron un seguimiento de un grupo de pacientes con diabetes de tipo 2 a los que les recetaban un nuevo medicamento antidepresivo del 2006 al 2010 ($n = 1366$ pacientes) en el Norte de California. El 72% de los pacientes se clasificaron con limitaciones en cuanto a la alfabetización en salud. Dichos pacientes tenían una adherencia pobre comparados con los pacientes sin limitaciones, tanto si la falta de adherencia era temprana no persistente (se dispensaba el medicamento una vez y no se volvía a dispensar) (46% vs 38%, $p < 0,005$), no persistente a los 180 días (55% vs 46%, $p < 0,05$), o si la falta de adherencia estaba en otra brecha de tiempo (proporción de tiempo que la persona está sin medicación durante 12 meses tras la fecha de prescripción) (41% vs 36%, $p < 0,01$). No habiendo asociaciones significativas con la adherencia primaria o la falta de adherencia a los 365 días. Una peor adherencia entre los adultos con diabetes y limitaciones de alfabetización en salud puede poner en riesgo las fases de mantenimiento y continuación de la farmacoterapia para la depresión.

En un estudio realizado por Davis y cols. en 359 pacientes adultos en espera para una cita de dos hospitales y un centro de salud federal de Louisiana, Illinois y Nueva York, respectivamente, para analizar si el uso de un lenguaje más claro para describir el uso y la frecuencia de uso de medicamentos prescritos podría mejorar la comprensión, especialmente entre pacientes con una alfabetización limita-

da, vieron que los pacientes entendían mejor las instrucciones con horarios claros como p. ej. por la mañana, u horas específicas del día comparado con instrucciones como tomar varias veces al día, p. ej. dos veces al día, o intervalos horarios, p. ej. una vez cada ocho horas. La comprensión del paciente se puede mejorar usando una redacción clara en las etiquetas de instrucciones de los medicamentos prescritos, aunque los pacientes con una alfabetización limitada suelen malinterpretar las instrucciones aunque el lenguaje usado sea adaptado para ellos. Los farmacéuticos juegan un importante papel para mejorar la alfabetización en medicamentos por su proximidad con el paciente, poniendo especial atención en pacientes mayores de 65 años, sin estudios o con estudios primarios, con pocos ingresos, polimedicados y con enfermedades crónicas.

6. Conclusiones

1. El instrumento MedLit se ha utilizado por primera vez en farmacias comunitarias en todo el mundo, confirmando que se trata de una herramienta estructurada, fácil de completar por los usuarios y que ha demostrado su utilidad para evaluar los conocimientos y las habilidades y destrezas en el manejo de los medicamentos.
2. Solamente el 14,8% de los encuestados tienen una correcta alfabetización total en medicamentos, el 16% en alfabetización documental y el 56,75% en alfabetización numérica.
3. La alfabetización en medicamentos total, numérica y documental es menor en pacientes con más edad, menor nivel de estudios, e ingresos más bajos.
4. Padeecer una enfermedad crónica y el mayor consumo de medicamentos crónicos se asocia significativamente a una menor alfabetización en medicamentos.
5. Los usuarios con responsabilidades de cuidados de terceras personas presentan mejor alfabetización numérica de medicamentos.
6. La alfabetización en medicamentos debe ser un objetivo prioritario de la Farmacia comunitaria por su formación, proximidad con el paciente y continuidad asistencial, lo que redundará en una mejor adherencia al tratamiento y mayor eficiencia en la gestión del gasto farmacéutico.

7. Bibliografía

- Aspden, P.; Wolcott, J. A.; Bootman, J. L.; Cronenwett, L. R. & Eds. (2007). *Preventing Medication Errors*. Washington, DC: National Academies Press.
- Backes, A.C. & Kuo, G.M. (2012). *The association between functional health literacy and patient-reported recall of medications at outpatient pharmacies*. Res. Social Adm Pharm, 8, 349-354.
- Baena, M.I.; Faus, M.J.; Fajardo, P.C.; Luque, F.M.; Sierra, F.; Martinez-Olmos, J. et al. (2006). *Medicine-related problems resulting in emergency department visits*. Eur.J Clin Pharmacol., 62, 387-393.
- Bauer, A.M.; Schillinger, D.; Parker, M.M.; Katon, W.; Adler, N.; Adams, A.S. et al. (2013). *Health literacy and antidepressant medication adherence among adults with diabetes: the diabetes study of Northern California (DISTANCE)*. J.Gen.Intern.Med., 28, 1181-1187.
- Becker, M.L.; Kallewaard, M.; Caspers, P.W.; Visser, L.E.; Leufkens, H.G. & Stricker, B.H. (2007). *Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review*. Pharmacoepidemiol. Drug Saf, 16, 641-651.
- Coombes, I.D.; Stowasser, D.A.; Coombes, J.A. & Mitchell, C. (2008). *Why do interns make prescribing errors? A qualitative study*. Med.J.Aust., 188, 89-94.
- Corbett, S.M. & Rebuck, J.A. (2008). *Medication-related complications in the trauma patient*. J.Intensive Care Med., 23, 91-108.
- Davis, T.C.; Federman, A.D.; Bass, P.F.; III.; Jackson, R.H.; Middlebrooks, M.; Parker, R.M. et al. (2009). *Improving*

- patient understanding of prescription drug label instructions. *J.Gen.Intern.Med.*, 24, 57-62.
- EU Commission (2007). *Together for Health: A strategic approach for the EU 2008-2013*. Brussels.
 - Flores, G. (2006). *Language barriers to health care in the United States*. *N. Engl. J Med*, 355, 229-231.
 - Gazmararian, J.A.; Williams, M.V.; Peel, J. & Baker, D.W. (2003). *Health literacy and knowledge of chronic disease*. *Patient. Educ.Couns.*, 51, 267-275.
 - Gossey, J.T.; Whitney, S.N.; Crouch, M.A.; Jibaja-Weiss, M.L.; Zhang, H. & Volk, R.J. (2011). *Promoting knowledge of statins in patients with low health literacy using an audio booklet*. *Patient. Prefer. Adherence.*, 5, 397-403.
 - Hogerzeil, H.; Barnes, K.; Henning, R.; Kocabasoglu, Y.; Möller, H.; Smith, A. et al. (2001). *Teacher's Guide to Good Prescribing*. (2a ed.) Ginebra.
 - Jiménez, V.J. (2009). *[Patient knowledge of their medication is important for its correct use]*. *Aten Primaria*, 41, 668-669.
 - Jordan, J.E.; Buchbinder, R. & Osborne, R.H. (2010). *Conceptualising health literacy from the patient perspective*. *Patient.Educ. Couns.*, 79, 36-42.
 - Jordan, J.E.; Osborne, R.H. & Buchbinder, R. (2011). *Critical appraisal of health literacy indices revealed variable underlying constructs, narrow content and psychometric weaknesses*. *J Clin Epidemiol.*, 64, 366-379.
 - Kickbusch, I.S. (2001). *Health literacy: addressing the health and education divide*. *Health Promot Int.*, 16, 289-297.
 - King, S.R.; McCaffrey, D.J.; III, Bentley, J.P.; Bouldin, A.; Hallam, J. & Wilkin, N.E. (2012). *The influence of symbols on the short-term recall of pharmacy-generated prescription medication information in a low health literate sample*. *J. Health Commun.*, 17 Suppl 3, 280-293.
 - Koster, E.S.; Philbert, D. & Bouvy, M.L. (2015). *Health literacy among pharmacy visitors in the Netherlands*. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*, 24, 716-721.
 - Lo, S.; Sharif, I. & Ozuah, P.O. (2006). *Health literacy among English-speaking parents in a poor urban setting*. *J Health Care Poor Underserved*, 17, 504-511.
 - Lokker, N.; Sanders, L.; Perrin, E.M.; Kumar, D.; Finkle, J.; Franco, V. et al. (2009). *Parental misinterpretations of over-the-counter pediatric cough and cold medication labels*. *Pediatrics*, 123, 1464-1471.
 - Marvanova, M.; Roumie, C.L.; Eden, S.K.; Cawthon, C.; Schnipper, J.L. & Kripalani, S. (2011). *Health literacy and medication understanding among hospitalized adults*. *J.Hosp.Med.*, 6, 488-493.
 - Maydeu-Olivares, A. & Joe, H. (2006). *Limited information goodness-of-fit testing in multidimensional contingency tables*. *Psychometrika*, 71, 713-732.
 - Mohan, A.; Riley, M.B.; Boyington, D. & Kripalani, S. (2012). *PictureRx: Illustrated medication instructions for patients with limited health literacy*. *J.Am.Pharm Assoc.* (2003.), 52, e122-e129.
 - Mundial, A.M. (1999). *Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre la relación laboral entre médicos y farmacéuticos en el tratamiento medicamentoso*. Adoptada por la 51 Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Tel Aviv, Israel, 279-281.
 - Nielsen-Bohlman, L.T.; Panzer, A.M.; Hamlin, B. & Kindig, D.A. (2004). *Health literacy: a prescription to end confusion*. *Institute of Medicine of the National Academies*. The National Academies Press, Washington, D.C.
 - Okamoto, M.; Kyutoku, Y.; Sawada, M.; Clowney, L.; Watanabe, E.; Dan, I. et al. (2012). *Health numeracy in Japan: measures of basic numeracy account for framing bias in a highly numerate population*. *BMC. Med. Inform. Decis. Mak.*, 12, 104.
 - Orlando, M. & Thissen, D. (2003). *Further investigation of the performance of S-X2: An item fit index for use with dichotomous*

- item response theory models*. Applied Psychological Measurement, 27, 289-298.
- Osborn, C.Y.; Wallston, K.A.; Shpigel, A.; Cavanaugh, K.; Kripalani, S. & Rothman, R.L. (2013). *Development and validation of the General Health Numeracy Test (GHNT)*. Patient.Educ.Couns., 91, 350-356.
 - Paasche-Orlow, M.K.; Parker, R.M.; Gazmararian, J.A.; Nielsen-Bohlman, L.T. & Rudd, R.R. (2005). *The prevalence of limited health literacy*. J.Gen.Intern.Med., 20, 175-184.
 - Parker, R.M.; Baker, D.W.; Williams, M.V. & Nurss, J.R. (1995). *The test of functional health literacy in adults: a new instrument for measuring patients' literacy skills*. J Gen.Intern.Med, 10, 537-541.
 - Pleasant, A. & McKinney, J. (2011). *Coming to consensus on health literacy measurement: an online discussion and consensus-gauging process*. Nurs.Outlook, 59, 95-106.
 - Reyna, V.F.; Nelson, W.L.; Han, P.K. & Dieckmann, N.F. (2009). *How numeracy influences risk comprehension and medical decision making*. Psychol. Bull., 135, 943-973.
 - Sahn, L.J.; Wolf, M.S.; Curtis, L.M.; Behan, R.; Brennan, M.; Gallwey, H. et al. (2012). *What's in a label? An exploratory study of patient-centered drug instructions*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 68, 777-782.
 - Saucedo, J.A., Loya, A.M., Sias, J.J., Taylor, T., Wiebe, J.S. & Rivera, J.O. (2012). *Medication literacy in Spanish and English: psychometric evaluation of a new assessment tool*. J Am. Pharm. Assoc. (2003.), 52, e231-e240.
 - Sauer, B.C., Hepler, C.D., Cherney, B. & Williamson, J. (2007). *Computerized indicators of potential drug-related emergency department and hospital admissions*. Am. J. Manag. Care, 13, 29-35.
 - The European Health Literacy Survey HLS-EU. (2012). *HLS-EU Consortium: Comparative report of health literacy in eight EU member states*.
 - Weiss, B.D., Mays, M.Z., Martz, W., Castro, K.M., DeWalt, D.A., Pignone, M.P. et al. (2005). *Quick assessment of literacy in primary care: the newest vital sign*. Ann. Fam. Med, 3, 514-522.
 - World Health Organization (2011). *Health literacy and health behaviour*. In.
 - Yin, H.S., Dreyer, B.P., van, S.L., Foltin, G.L., Dinglas, C. & Mendelsohn, A.L. (2008). *Randomized controlled trial of a pictogram-based intervention to reduce liquid medication dosing errors and improve adherence among caregivers of young children*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 162, 814-822.

Relación de libros recibidos en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia durante el año 2015

| PROCEDENCIA | TÍTULO | AÑO | FECHA ENTRADA |
|--|--|------|------------------|
| Real Academia de Sta. Cruz de Tenerife | Historia de la Real Academia de Medicina de Sta. Cruz de Tenerife. De Francisco Toledo Trujillo, Alfonso Morales Morales, Juan A. Pino Capote, Antonio Burgos Ojeda, Fidel Rodríguez Hernández | 2014 | 25/03/2015 |
| Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia | Memoria del año 2014 y Discurso Inaugural del año 2015 | 2015 | 25/03/2015 |
| Revista Medicina e Historia | Revista de Estudios Históricos de las Ciencias de la Salud. Nº 4 - 2014 – quinta época | 2014 | 25/03/2015 |
| Academia de Veterinaria de la Región de Murcia | Discurso de ingreso como A. Correspondiente del Ilmo. Sr. D. Joaquín Hernández Bermúdez con el título “Acidosis ruminal en terneros” dos ejemplares | 2014 | 25/03/2015 |
| Real Academia de medicina de Zaragoza | Discurso de recepción del Ilmo. Sr. D. Javier Martínez Ubieto como A. de Número con el título “Ciencia y arte de la anestesia. Los nuevos retos del anesthesiólogo del siglo XXI” | 2014 | 25/03/2015 |
| Real Academia de Medicina de Zaragoza | Discurso de recepción del Ilmo. Sr. D. Manuel Sarasa Barrio como A. de Número, con el título “Anatomía de la enfermedad de Alzheimer” | 2014 | 25/03/2015 |

| | | | |
|--|--|------|------------|
| Boletín de la Academia Malagueño de ciencias | Vol. XVI – 2014 | 2014 | 25/03/2015 |
| Revista Española de investigaciones quirúrgicas | Vol. XVIII, nº 1 | 2015 | 20/04/2015 |
| Real Academia Alfonso X el Sabio | Lo que MURCIA un tiempo ha sido. 75 Aniversario de la Real Academia Alfonso X el Sabio 1940-2015 | 2015 | 20/04/2015 |
| Universidad de Valencia | En el jardí de la neurobiología (Un tractac d'anatomía humana i una estada a l'habitació 450. Rossana Zaera | 2015 | 20/04/2015 |
| Revista de Estudios Históricos de las Ciencias de la Salud. Medicina e Historia | El proceso de fusión hospitalaria en la ciudad de Tarragona (1464). Josep Barceló Prats. La recepción de la teoría bacteriológica en Cataluña a través de la Revista Homeopática (1890-1913) | 2015 | 20/04/2015 |
| Boletín de la Asociación Murciana de Urología | Año XVIII- nº 20 | 2014 | 22/04/2015 |
| Boletín de la Asociación Murciana de Urología | Año XIX – nº 21 | 2015 | 22/04/2015 |
| Academia de Veterinaria de la Región de Murcia | Discurso de ingreso como Académico correspondiente del Dr. D. José Manuel Alonso de Vega. 4 ejemplares | 2015 | 19/05/2015 |
| Academia de Veterinaria de la Región de Murcia | Anales 2014. Dos ejemplares | 2015 | 19/05/2015 |
| Academia Alfonso X el Sabio | Luis Valenciano Gayá. Estudios y ensayos sobre la vida y las vidas humanas. | 1978 | 19/05/2015 |
| Departamento de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. | Patología de la Parótida. Jaime Marco Symposium sobre patología de la parótida. Donado por el Ilmo. Sr. D. Carlos Sprekelsen Gassó | 1980 | 20/05/2015 |
| Libro donado por el Ilmo. Sr. D. Carlos Sprekelsen Gassó | Análisis clínicos. E. Meyer- H. Lenhartz. | 1926 | 20/05/2015 |

| | | | |
|--|---|------|------------|
| Libro donado por el Ilmo. Sr. D. Carlos Sprekelsen Gassó | Cirugía del tiroides. J. Estella y Bermudez de Castro | 1940 | 20/05/2015 |
| Libro donado por el Ilmo. Sr. D. Carlos Sprekelsen Gassó | Elementos del Arte de los apósitos. Matías Nieto y Francisco Méndez Álvaro. | 1847 | 20/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Medicina Interna. Farreras y Rozman. Volu. I-II. Undécima Edic. | 1988 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Cobertura cutánea del pulpejo de los dedos de la mano. F. Albaladejo; J. Nicolás; L.R. Meseguer | 2004 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Cáncer colorrectal. E. Díaz-Rubio | 2000 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Libro del año. Dermatología 1997. J.J. Vilata Corell | 1997 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Fracturas osteoporóticas. Prevención y tratamiento. Rodríguez Merchan; Ortega Andreu; Alonso Carro. | 2003 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Manual de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en atención primaria. Documentos técnicos de salud Pública. Xunta de Galicia | 1993 | 25/05/2015 |

| | | | |
|--|--|------|------------|
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Urgencias en Medicina. Diagnóstico y tratamiento. Vademécum práctico de urgencias. Ricardo Cabrera Solé; Claudio Peñalver Pardines | 1999 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Recomendaciones asistenciales en Trauma grave. Grupo de trabajo de asistencia inicial al paciente traumático. Sociedad española de medicina de urgencias y emergencias (SEMES) | 1999 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Otorrinolaringología. Walter Becker; Hans Heinz Naumann; Carl Rudol Pfaltz | 1988 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Otorrinolaringología Básica. A. Martínez Vidal; J.M. Bertrand Mendizabal; L. Cabezudo García; I. Cobeta Marco | 1988 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Obstetricia. J. González Merlo; J.R. del Sol. 2ª Edic. | 1986 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Ginecología. J. González-Merlo. 5ª Edic. | 1988 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Manual de patología general. Etiología. Fisiopatología. Semiología. Síndromes. S. de Castro del Pozo. 5ª Edic. | 1993 | 25/05/2015 |

| | | | |
|--|---|------|------------|
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Diagnóstico diferencial radiológico en ortopedia y reumatología. Francis A. Burgener; Martti Kormanio | 1997 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Manual de nutrición y SIDA. Rosa Polo Rodríguez | 2000 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | American College of Gastroenterology Postgraduate Course. Actualización en gastroenterología y hepatología. Jack A. Dipalma | 2004 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Atlas de diagnóstico por imagen del oído. Tomografía computarizada y resonancia magnética. Carmen R. Guirado | 1999 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Digestive Diseases Self-Education Program Edición en español. The American Gastroenterological Association. | 2000 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Evidence Based Gastroenterology and Hepatology. John Mcdonald; Andrew Burroghs; Brian Feagan | 2002 | 25/05/2015 |
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | Digestive Diseases Self-Education Program III. The American Gastroenterological Association. | 2001 | 25/05/2015 |

| | | | |
|--|--|------|------------|
| Libro Donado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Alonso de Vega. Sec. A. Cas. Veterinarias de la R. Murcia | | | 25/05/2015 |
| Libro donado por el Ilmo. Sr. D. Antonio Martínez Hernández. Académico Numerario | Evaluación del Riesgo anestésico-quirúrgico por el laboratorio. Prólogo del Profesor P. Parrilla 5 ejem. | 1976 | 15/06/2015 |
| Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla | Memorias Académicas año 2014 | 2015 | 22/06/2015 |
| Fundación Ramón Areces. 1990 | 1885: el año de la vacunación Ferrán. Trasfondo político, médico, sociodemográfico y económico de una epidemia de Juan José Fernández Sanz | 1990 | 22/06/2015 |
| Octaedro Editorial | Desvaneciendo ilusiones. Las enfermedades, las vacunas y la historia olvidada. Suzanne Humphries, MD. Roman Bystryanyk | 2015 | 27/06/2015 |
| Real Academia de Medicina de Zaragoza. Anales | Sesión Inaugural 2015 por el Ilmo. Sr. D. José María Civeira Murillo "SALUD: AMIGO Y ENEMIGO DE LA MENTE EN DESARROLLO" | 2015 | 29/06/2015 |
| Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Anales | Sesión Inaugural año 2015. Se ha entregado un ejemplar de la Sesión Inaugural y un ejemplar de los Anales 2014 en formato electrónico. | 2015 | 29/06/2015 |
| Fundación Espriu | Enero-febrero-marzo 2015. Número 97 | 2015 | 29/06/2015 |
| Revista española de investigaciones quirúrgicas | Vol. XVIII, nº 2 | 2015 | 29/06/2015 |
| Real Academia de Medicina de Zaragoza | Medicina y Humanidades Vol. II | 2015 | 20/07/2015 |

| | | | |
|--|--|------|------------|
| Revista Fundación Espriu | Herramientas de gestión en las cooperativas sanitarias Julio-agosto-septiembre nº 99. | 2015 | 20/07/2015 |
| Fundación Uriach 1838 | Medicina e Historia. Nº 2- quinta época | 2015 | 20/07/2015 |
| Revista oficial del consejo general de colegios de médicos de España. OMC | Nº 34 – junio 2015 | 2015 | 20/07/2015 |
| Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia | Conferencia de recepción del Dr. Diego Hellín Meseguer. “La evolución del tratamiento quirúrgico de la patología de la glándula parótida” 7 ejemplares | 2015 | 2/10/2015 |
| Fundación Lilly | Medicina en español. Fernando A. Navarro | 2015 | 20/10/2015 |
| Revista Española de investigaciones quirúrgicas | Vol. XVIII – nº 3 | 2015 | 20/10/2015 |
| Donación del Académico de Número Dr. D. Carlos Sprekelsen | Formulario. Prof. Lorenzo Velázquez | 1947 | 20/10/2015 |
| Donación del Académico de Número Dr. D. Carlos Sprekelsen | Tratado elemental de Farmacología y técnica de dispensación de los medicamentos. Dr. José García Vélez | 1932 | 20/10/2015 |
| David Arboledas Brihuega | Fiebre Hemorrágica por Ébola. Edit. Club Universitario Alicante. | 2012 | 20/10/2015 |
| Juan José Fernández Sanz | 1885: El año de la vacunación Ferrán. Trasfondo político, Médico, sociodemográfico y Económico de una epidemia | 1990 | 20/10/2015 |
| Emmanuel Perrin-Delatouche. Introducción de Juan González Castaño, Vicedirector Real Academia Alfonso X el Sabio | Disertación sobre la fiebre gastro-adinámica. Observada durante los meses de septiembre y octubre en el reino de Murcia | 1814 | 25/11/2015 |

| | | | |
|--|--|------|------------|
| Fundación Uriach | Revista de Medicina e Historia. Estudios Históricos e las Ciencias de la Salud. Los colirios desde la antigüedad hasta el siglo XIX. Juan Esteva de Sagrera. Nº 3- 2015 | 2015 | 20/12/2015 |
| Boletín de Academia Malagueña de ciencias. | Vol. XVII - | 2015 | 20/12/2015 |
| Revista Española de investigaciones quirúrgicas | Vol. XVIII – nº 4 | 2015 | 27/12/2015 |
| Revista de Estudios históricos de las ciencias de la salud | Medicina e Historia- nº 4- quinta época | 2015 | 27/12/2015 |

Índice de materias

I. SESION INAUGURAL DEL CURSO 2015

- **Martínez García, Emilio A.**
Células madre humanas: Situación actual y aplicaciones en medicina regenerativa 37

II. ACADÉMICO DE HONOR

- **Izpisúa Belmonte, Juan Carlos**
Insights Into the Past, Present and Future of Regenerativa Medicine..... 85

III. ACADÉMICO NUMERARIO

- **Toledo Romero, Francisco**
La psicofarmacología en la década de los 50. La revolución inacabada..... 111

IV. ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

- **Ruiz Vega, Paloma**
Medicina y Farmacia en la Real Academia de Medicina y Cirugía, a través de sus académicos corresponsales en Murcia en el siglo XIX..... 133
- **Calero del Castillo, Juan Bautista**
Historia de la Audiología y Sordos Ilustres..... 205
- **Hellín Meseguer, Diego**
La evolución en el tratamiento quirúrgico de la patología de la glándula parótida..... 219
- **Piqueras Pérez, Francisco M.**
Síndrome del Everest y procedimientos innecesarios en otorrinolaringología y patología cérvico-facial..... 245

V. MESAS REDONDAS

‘Alimentos cerebrosaludables’. XII Sesión de la Semana Mundial del Cerebro

- **Toledo Romero, Francisco**
Neurobiología del amor y del desamor 277
- **Martínez Mora, Celia**
Investigación en cerebro e innovación 279

‘Excelencia de la Región de Murcia en trasplante de órganos’. Día Nacional del Trasplante de Órganos

- **Gómez Gómez, Guillermo**
Trasplante de vivo.....285
- **Cánovas, Sergio**
Trasplante cardíaco en la Región de Murcia287

‘Estado actual de los problemas de la voz’. Día Mundial de la Voz

- **González Delgado, Araceli**
Exploración especializada de la voz295
- **Hellín Meseguer, Diego**
Manejo de la voz en la disforia de género299
- **Gil Melgarejo, Juan Antonio**
El Día Mundial de la Voz se celebrará en toda España303

‘La atención primaria y los medios de comunicación’. Semana de la Atención Primaria

- **Pérez Sánchez, José**
Medios de comunicación.....311

‘Asignaturas pendientes de la Atención Primaria’. Semana de la Atención Primaria

- **Sánchez Sánchez, Juan Antonio**
Investigación en Atención Primaria315

‘Salud y Medio Ambiente; términos de referencia’. Día Mundial del Medio Ambiente

- **Victoria Jumilla, Francisco**
Salud y Medio Ambiente; términos de referencia.....321
- **Mota Guzmán, Miguel**
Salud y Medio Ambiente; términos de referencia (intervención mesa redonda)325
- **Prado Burguete, Celia**
Los agentes químicos en el ambiente de trabajo.....327
- **Soro Mateo, Blanca**
Binomio Salud y Medio Ambiente desde la óptica jurídica.....329

‘Las radiaciones: ¿amistades peligrosas?’.

- **Margineda, José**
Las radiaciones electromagnéticas, ¿Qué es? ¿Peligrosa?.....339

‘Integración morfofuncional de células y tejidos’.

- **Avilés Sánchez, Manuel**
Contribuciones de la investigación básica a la medicina reproductiva341

- **Jiménez Movilla, María**
*Resumen intervención mesa redonda.....*347
- ‘**Nuevos enfoques en el cáncer de próstata; hacia la individualización terapéutica**’
- **Girela Baena, Enrique**
*Resonancia magnética multiparamétrica: utilidad en el cáncer de próstata.....*357
- ‘**Los medicamentos y su leyenda negra**’
- **Ayala de la Peña, Francisco**
*Los fármacos en Oncología: Nuevas oportunidades y nuevos problemas.....*363

VI. CONFERENCIAS

- **Martínez Hernández, Pedro**
*La ciencia del vino; bases científicas de su efecto saludable.....*377
- **Marín Padilla, Miguel**
*The human brain intracerebral microvascular system: development and structure.....*383
- **Viviente López, Enrique**
*Datos históricos sobre el cólera y epidemias en Murcia. Situación actual y su relación con los viajes internacionales.....*405
- **Sánchez Carazo, José Luis, y Victoria Martínez, Ana Mercedes**
*Avances en el diagnóstico y tratamiento de la Psoriasis.....*419

VII. CURSOS

- ‘**Inmunología aplicada a la práctica clínica**’
- **Álvarez López, María Rocío**
*Inmunología del Siglo XXI. Estructura y componentes del Sistema Inmunitarios.....*433
- **Muro Amador, Manuel**
*El sistema HLA y activación de linfocitos T. Inmunología del trasplante.....*435
- **Salgado, Gema**
*Inmunoalergia. Reacciones de Hipersensibilidad.....*437
- **Campillo, José A.**
*Linfocitos B y células plasmáticas: Producción de anticuerpos y enfermedades que cursan con alteración de las gammaglobulinas.....*439
- **Martínez, Pedro**
*Autoinmunidad: Enfermedades sistémicas y órgano específicas.....*441
- **Minguela Puras, Alfredo**
*Inmunidad celular: Inmunofenotipo y su aplicación al diagnóstico de enfermedades hematopoyéticas y tumorales.....*443

- **García Alonso, Ana; Moya, Rosa y Novoa, Erika**
Inmunodeficiencias Primarias 445

VIII. SESIONES CIENTÍFICAS

Reunión conjunta de las Reales Academias de Medicina de la Comunidad Valenciana y de la Región de Murcia

- **Clavel-Sainz Nolla, Manuel**
Discurso de presentación de Pascual Parrilla Paricio como Académico Honorífico de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana..... 449

IX. PUBLICACIONES

‘Los misterios del Sistema Inmunitario’

- **Novoa Bolívar, Erika María**
Presentación del libro..... 457
- **Peligrín, Pablo**
Reseña del libro 461

X. LA ACADEMIA EN LA HISTORIA

- **Escribano y L., Agustín**
Disertación sobre calenturas (28 de septiembre de 1844)..... 465

XI. RESUMEN DE PREMIOS DE LA REAL ACADEMIA

- **Ivorra Ivorra, Vicente José**
El niño y el adolescente afectados de cáncer u otra enfermedad grave. La jornada de trabajo y su conciliación con los cuidados parentales 479
- **Rodríguez Lozano, Francisco Javier y colaboradores**
Films basados en fibroína de seda y óxido de grafeno, promueven la diferenciación espontánea de células madre de ligamento periodontal a células cementoblásticas..... 485
- **Plaza Zamora, Francisco Javier y colaboradores**
Alfabetización de medicamentos en Farmacia Comunitaria 491

Índice de autores

- **Alemán Picatoste, Fulgencio**
Necrológica del Ilmo Sr. D. José Luis Villarreal Sanz 75
- **Álvarez López, María Rocío**
Inmunología del Siglo XXI. Estructura y componentes del Sistema Inmunitarios 433
- **Avilés Sánchez, Manuel**
Contribuciones de la investigación básica a la medicina reproductiva 345
- **Ayala de la Peña, Francisco**
Los fármacos en Oncología: Nuevas oportunidades y nuevos problemas 363
- **Calero del Castillo, Juan Bautista**
Historia de la Audiología y Sordos Ilustres 205
- **Campillo, José A.**
Linfocitos B y células plasmáticas: Producción de anticuerpos y enfermedades que cursan con alteración de las gammaglobulinas 439
- **Cánovas, Sergio**
Trasplante cardíaco en la Región de Murcia 287
- **Clavel-Sainz Nolla, Manuel**
Discurso del Presidente en la inauguración del Curso 2015 61
Discurso de presentación del Excmo. D. Pascual Parrilla Paricio en su recepción como Académico Honorífico de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana 449
- **Escribano y L., Agustín**
Disertación sobre calenturas (28 de septiembre de 1844) 465
- **Ferrándiz Araujo, Carlos**
Discurso de presentación de la Dra. Paloma Ruiz Vega como Académica Correspondiente 129
- **Gil Melgarejo, Juan Antonio**
El Día Mundial de la Voz se celebrará en toda España 303
- **Girela Baena, Enrique**
Resonancia magnética multiparamétrica: utilidad en el cáncer de próstata 353

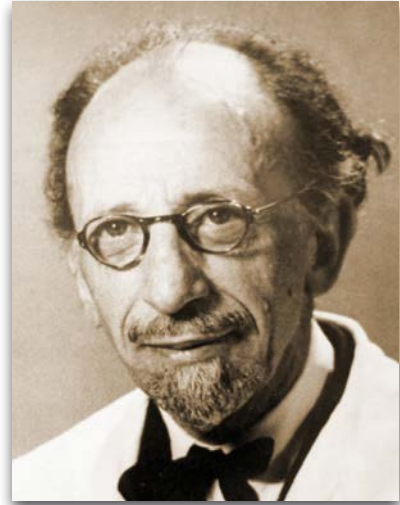
- **Gómez Gómez, Guillermo**
Trasplante de vivo..... 285
- **González Delgado, Araceli**
Exploración especializada de la voz 295
- **Guillén García, Pedro**
Discurso de presentación del Excmo Sr. D. Juan Carlos Izpisúa Belmonte como Académico de Honor..... 83
- **Hellín Meseguer, Diego**
La evolución en el tratamiento quirúrgico de la patología de la glándula parótida..... 219
Manejo de la voz en la disforia de género 299
- **Herrero Ezquerro, María Trinidad**
Necrológica del Ilmo Sr. D. José Luis Villarreal Sanz..... 71
Discurso de contestación al Ilmo. D. Francisco Toledo Romero en su recepción como Académico Numerario 121
- **Herrero Huerta, Faustino**
Necrológica del Ilmo Sr. D. José Luis Villarreal Sanz..... 67
- **Ivorra Ivorra, Vicente José**
El niño y el adolescente afectados de cáncer u otra enfermedad grave. La jornada de trabajo y su conciliación con los cuidados parentales 479
- **Izpisúa Belmonte, Juan Carlos**
Insights Into the Past, Present and Future of Regenerativa Medicine..... 85
- **Jiménez Movilla, María**
Resumen intervención mesa redonda 'Integración morfofuncional de células y tejidos'..... 347
- **Madrid García, Ginés**
Memoria del Curso 2015 31
Discurso de contestación al Dr. D. Francisco M. Piqueras Pérez en su recepción como Académico Correspondiente 267
- **Margineda, José**
Las radiaciones electromagnéticas, ¿Qué es? ¿Peligrosa?..... 339
- **Marín Padilla, Miguel**
The human brain intracerebral microvascular system: development and structure..... 383

- **Martínez Hernández, Pedro**
La ciencia del vino: Bases científicas de su efecto saludable..... 373
Autoinmunidad: Enfermedades sistémicas y órgano específicas 441
- **Martínez García, Emilio A.**
Células madre humanas: Situación actual y aplicaciones en medicina regenerativa 37
- **Martínez Mora, Celia**
Investigación en cerebro e innovación 279
- **Minguela Puras, Alfredo**
Inmunidad celular: Inmunofenotipo y su aplicación al diagnóstico de enfermedades hematopoyéticas y tumorales 443
- **Mota Guzmán, Miguel**
Intervención en la mesa redonda ‘Salud y Medio Ambiente; términos de referencia’ 325
- **Muro Amador, Manuel**
El sistema HLA y activación de linfocitos T. Inmunología del trasplante..... 435
- **Novoa Bolívar, Erika María**
Presentación del libro ‘Los misterios del Sistema Inmunitario’ 457
- **Ortuño Pacheco, Guzmán**
Necrológica del Ilmo Sr. D. Alejandro López Egido 77
Discurso de presentación de la conferencia del Excmo. Sr. D. Miguel Marín Padilla 381
- **Pelegrín, Pablo**
Reseña del libro ‘Los misterios del Sistema Inmunitario’ 461
- **Pérez Sánchez, José**
Intervención en la mesa redonda ‘La atención primaria y los medios de comunicación’ 311
- **Piqueras Pérez, Francisco M.**
Síndrome del Everest y procedimientos innecesarios en otorrinolaringología y patología cérvico-facial..... 245
- **Plaza Zamora, Francisco Javier**
Alfabetización de medicamentos en Farmacia Comunitaria 491
- **Poza Poza, Máximo**
Necrológica del Ilmo Sr. D. José Luis Villarreal Sanz 73

- **Prado Burguete, Celia**
Los agentes químicos en el ambiente de trabajo..... 327
- **Rodríguez Lozano, Francisco Javier y colaboradores**
Films basados en fibroína de seda y óxido de grafeno, promueven la diferenciación espontánea de células madre de ligamento periodontal a células cementoblásticas..... 485
- **Ruiz Vega, Paloma**
Medicina y Farmacia en la Real Academia de Medicina y Cirugía, a través de sus académicos corresponsales en Murcia en el siglo XIX..... 133
- **Salgado, Gema**
Inmunoalergia. Reacciones de Hipersensibilidad..... 437
- **Sánchez Carazo, José Luis, y Victoria Martínez, Ana Mercedes**
Avances en el diagnóstico y tratamiento de la Psoriasis..... 419
- **Sánchez Sánchez, Juan Antonio**
Investigación en Atención Primaria 315
- **Soro Mateo, Blanca**
Binomio Salud y Medio Ambiente desde la óptica jurídica..... 329
- **Sprekelsen Gassó, Carlos**
Discurso de presentación de Dr. D. Juan Bautista Calero del Castillo como Académico Correspondiente..... 203
Discurso de presentación de Dr. D. Diego Hellín Meseguer como Académico Correspondiente..... 217
Introducción de la mesa redonda ‘Estado actual de los problemas de la voz’ 293
- **Toledo Romero, Francisco**
La psicofarmacología en la década de los 50. La revolución inacabada..... 111
Neurobiología del amor y del desamor 277
- **Victoria Jumilla, Francisco**
Salud y Medio Ambiente; términos de referencia..... 321
- **Viviente López, Enrique**
Discurso de presentación de la conferencia del D. Francisco Victoria Jumilla dentro de la mesa redonda ‘Salud y Medio Ambiente; términos de referencia’ 319
Datos históricos sobre el cólera y epidemias en Murcia. Situación actual y su relación con los viajes internacionales 405



Friedrich August Johannes Loeffler
(1852-1915) y la bacteriología



Ignacio Barraquer (1884-1965)



Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Institución bicentenaria fundada en Murcia el 29 de mayo de 1811