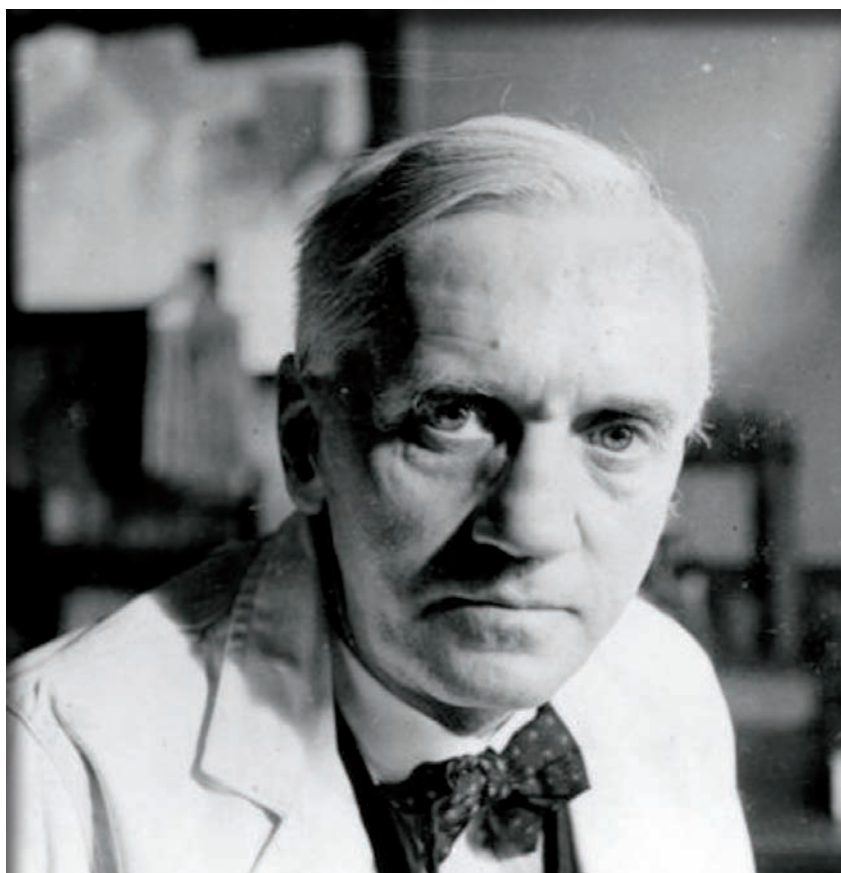


# ANALES

DE LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

DE LA REGIÓN DE MURCIA



*Alexander Fleming*

90 ° Aniversario del descubrimiento de la Penicilina (1928-2018)

AÑO 2017

Vol. 92. Septiembre de 2018



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



2017

MURCIA, SEPTIEMBRE DE 2018

*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:*

90º Aniversario del descubrimiento de la Penicilina (1928-2018). Alexander Fleming

*I.S.S.N.:*

1132-4929

*Depósito Legal:*

MU-251-1964

*Realización y producción:*

Juana Alegría García  
juanalegriagarcia@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.....	11
■ Junta de Gobierno .....	11
■ Miembros de Honor.....	11
■ Académicos Honorarios .....	12
■ Académicos de Erudición.....	12
■ Académicos Eméritos.....	12
■ Escalafón de los Ilustrísimos Sres. Académicos de Número .....	13
■ Presidentes de la Real Academia de Medicina.....	17
■ Secretarios de la Real Academia de Medicina.....	18
■ Académicos Numerarios de la Real Academia en su segunda etapa .....	19
■ Secciones de la Real Academia .....	23
■ Convocatoria del Concurso de Premios para el año 2018.....	25
■ Bases generales del Concurso de Premios para el año 2018 .....	27

## II. SESIÓN SOLEMNE INAUGURAL DEL CURSO 2017

■ Sesión Apertura del Curso 2017 .....	31
■ Memoria del Curso 2017 .....	33
■ Discurso doctrinal ‘Relaciones entre ciencia y política. Las líneas prioritarias en la investigación médica. Problemas éticos’ por D. Aurelio Luna Maldonado .....	41
■ Palabras Consejera de Sanidad en el Acto Inauguración Curso 2017 .....	51
■ Palabras Consejera de Educación y Universidades en el Acto Inauguración Curso 2017. ....	53
■ Palabras del Alcalde de Murcia en el Acto Inauguración Curso 2017.....	55
■ Palabras Presidente en el Acto Inauguración Curso 2017 .....	57
■ Necrológica: Manuel Fuentes Aynat, Académico de Número.....	63
– D. Antonio Martínez Hernández ‘ <i>Adiós a un compañero excepcional</i> ’ .....	65
– D. Juan Antonio Ruipérez Abizanda ‘ <i>In memoriam</i> ’ .....	67
– D. Juan Antonio Ruipérez Abizanda ‘ <i>En recuerdo de Manuel Fuentes</i> ’ .....	69

## III. ACADÉMICOS DE HONOR

■ Rafael Matesanz Acedos.....	73
– Rafael Matesanz Acedos: ‘El modelo español de donación y trasplantes’ .....	75
– Discurso de contestación: D. Pascual Parrilla Paricio .....	81
– Discurso de D. Manuel Clavel-Sainz Nolla .....	85
– Palabras del Consejero de Salud: D. Manuel Villegas García .....	87
■ Francisco Juan Martínez Mojica .....	89
– Francisco Juan Martínez Mojica: ‘Diálogos bacteria-virus. Discusiones letales, acuerdos vitales’ .....	91
– Discurso de contestación: D. María del Rocío Álvarez López .....	103
– Palabras del Consejero de Salud: D. Manuel Villegas García .....	111
– Palabras del Presidente: D. Manuel Clavel-Sainz Nolla .....	113

#### IV. ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

- **Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos**..... 117
  - Discurso de presentación por D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López ..... 119
  - Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos: ‘Alergia alimentaria: como afrontar el reto que plantean las proteínas de transferencia de lípidos’ ..... 123
- **Ángel Manuel Gil Agudo**..... 149
  - Discurso de presentación por D. José Luis Martínez Romero..... 151
  - Ángel Manuel Gil Agudo: ‘La robótica en la rehabilitación de las personas con lesión medular’ ..... 155
- **Julio César Rivera Rocamora** ..... 161
  - Discurso de presentación por D. Guzmán Ortuño Pacheco ..... 163
  - Julio César Rivera Rocamora: ‘La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, 1803-1806’ ..... 167
- **José Luis Calvo Guirado** ..... 177
  - José Luis Calvo Guirado: ‘Actualización de implantes dentales y nuevos biomateriales’ ..... 179

#### V. MESAS REDONDAS

- **Tecnología versus Humanización en las Unidades de Cuidados Intensivos**..... 189
- **Epidemia de Gripe H1N1 en las Unidades de Cuidados Intensivos; de la Oxigenoterapia Simple a la Oxigenación Extracorpórea**..... 193
  - D. Gumersindo González Díaz: ‘La Gripe H1N1; visión del problema’ ..... 197
  - D. Antonio Moreno Docón: ‘Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus influenza’ ..... 199
  - D. Andrés Carrillo Alcaraz: ‘Sistema de Oxigenación con alto flujo de oxígeno en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica’ ..... 203
  - D<sup>a</sup>. Noemí Llamas Fernández: ‘Utilidad de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por gripe H1N1’ ..... 207
  - D. Roberto Jiménez Sánchez: ‘Ventilación mecánica invasiva “protectora” y maniobras de reclutamiento’ ..... 211
  - D. Rubén Jara Rubio: ‘Terapia ECMO (Oxigenación con Membrana Extracorpórea)’ ... 215
- **Investigación en Odontología Clínica y Experimental**..... 217
- **Nutrición, Estrés Oxidativo y Biodisponibilidad**..... 219
  - D. Javier Marhuenda Hernández: ‘Compuestos bioactivos del vino tinto y su efecto a nivel sistémico’ ..... 221
  - D<sup>a</sup>. Juana M<sup>a</sup>. Morilla Ruiz: ‘Pasado, presente y futuro de trabajos dirigidos en el ámbito de la Nutrición’ ..... 223

- D<sup>a</sup>. Debóra Villano Valencia: ‘Efectos saludables de la ingesta de brotes de brócoli sobre el metabolismo energético y el estado inflamatorio en adultos con sobrepeso’... 225
- D. Alejandro Galindo Tovar: ‘Fosfodiesterasas y limitación de la función cardíaca’ ..... 227

- **Regeneración y reparación de tejidos. Biomateriales, Ortobiología e Ingeniería de Tejidos** ..... 229
- **Seguridad alimentaria; ¿podemos estar tranquilos?** ..... 231

## VI. CONFERENCIAS

- **Acercamiento a los aspectos éticos y legales de las enfermedades infecciosas; a propósito del virus del ébola**..... 237
  - D<sup>a</sup>. Carmen Sánchez Álvarez: Discurso de presentación ..... 241
  - D. Rafael Pacheco Guevara: ‘Acercamiento a los aspectos éticos y legales de las enfermedades infecciosas; a propósito del virus del ébola’ ..... 243
- **Osteogénesis a distracción; de la taumaturgia a la ciencia**..... 247
  - D. César Salcedo Cánovas ..... 249
- **El deporte paralímpico; encuentro hombre, sociedad y medicina** ..... 257
  - D. Tomás F. Fernández Jaén..... 259
- **La neurobiología de los pecados capitales**..... 269
  - D. José Ignacio Osuna Carrillo de Albornoz ..... 271
- **Neuropatía evolutiva del daño cerebral perinatal en la patogénesis de la epilepsia**..... 273
- **Abordaje de la EPOC desde Atención Primaria en Murcia; contradicciones**..... 275
  - D. Francisco Emilio Juan Alcaraz ..... 277

## VII. SESIONES INTERNACIONALES

- **¿Son sostenibles los nuevos tratamientos oncológicos para el Sistema Sanitario? Día Mundial contra el cáncer**..... 281
  - D. Fernando Ignacio Sánchez Martínez: ‘Los fármacos oncológicos: enfoque farmacoeconómico’ ..... 285
  - D. Rafael Pacheco Guevara: ‘Las bases éticas y económicas del racionamiento en los Sistemas de Salud. El problema de los fármacos en oncología’ ..... 287
  - D. Fernando Ignacio Sánchez Martínez: ‘Propuesta para la toma de decisiones desde la economía de la salud’ ..... 291
- **Biomedicina (tijera y cristal): ciencia con nombre de mujer Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia**..... 295

- XIV Conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia 2017..... 299
  - D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro ..... 302
  - D. Enrique Ayuso Hernández: ‘Palabras de presentación’ ..... 303
  - D. Antonio L. Galbis Olivares: ‘El cerebro: Del miedo a las Obsesiones’ ..... 305
  - D<sup>a</sup>. Carmen Sánchez Álvarez: ‘El cerebro, las emociones y la música’ ..... 307
- Mesa Redonda sobre Fibromialgia
  - Día Internacional de la Fibromialgia* ..... 309
  - D. Francisco Javier Hidalgo Tallón: ‘Fibromialgia’ ..... 311
  - D. Juan Antonio Olmo-Fernández Delgado: ‘Aportaciones de la rehabilitación en el tratamiento de la Fibromialgia’ ..... 315
- El suelo y la salud
  - Día Mundial del Medio Ambiente* ..... 319
  - D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Encarnación Molina Miñano: ‘Instrumentos administrativos para la protección, conservación y recuperación de suelos’ ..... 321
  - D. Antonio Ayala Gómez: ‘El entorno: Uno de los pilares básicos en el control del envejecimiento’ ..... 325
- Siglo siendo yo. *Día Mundial del Alzheimer*
  - Prevenir la fragilidad: contienda del siglo XXI. *Día Mundial de las Personas Mayores* .. 329
  - D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro ..... 332
- Cambio climático y salud. 2<sup>o</sup> Aniversario de la Cumbre Mundial en París sobre Cambio Climático ..... 333
  - D. Francisco Victoria Jumilla: ‘Cambio Climático y Salud’ ..... 335
  - D. Pedro F. Sánchez López: ‘Sistema regional de prevención de los efectos del exceso de temperaturas en salud y gestión de las enfermedades transmisibles por el mosquito tigre’ ..... 339
- Atención integral al niño oncológico
  - Día Mundial de la Infancia* ..... 343
- Conmemoración en la Región de Murcia 1817-2017
  - 200 Aniversario Enfermedad de Párkinson* ..... 345
  - D. Gurutz Linazasoro Cristóbal: ‘Futuro terapéutico en la enfermedad de Párkinson’ .. 347

## VIII. LA ACADEMIA EN LA HISTORIA

- Meteorología Médica
  - Francisco Abellán - 1860 ..... 351



## IX. OTRAS SESIONES ACADÉMICAS Y CURSOS

- Acto de Clausura del Curso 2016/2017. Máster en Bioderecho: Derecho, Ética y Ciencia ..... 359
  - D<sup>a</sup>. Josefa Cantero Martínez: ‘El derecho a la protección de la salud como un derecho transportable en Europa: luces y sombras’ ..... 361
  - D. André Gonçalo Dias Pereira: ‘Fin de la vida: debate actual en Portugal’ ..... 363
- Hipnosis Clínica en la práctica. XXXIV Edición de los Cursos de Verano ..... 367
  - D<sup>a</sup>. Lorena Belmonte García, D<sup>a</sup>. María Luz Padilla del Rey y Mariángeles Carrillo Córdoba: ‘Conclusiones’ ..... 370

## X. ACTOS SOLEMNES

- Solemne Acto Conjunto de Apertura de las Academias de la Región de Murcia ..... 373

## XI. RESUMEN DE PREMIOS

- Premios Real Academia de Medicina, edición 2017 ..... 377
- D<sup>a</sup>. María Lorca Larrosa: ‘Nueva alternativa de tratamiento en pacientes con sialorrea y discapacidad psíquica’ ..... 379
- D. Ginés Luengo Gil: ‘Papel de miR-28a’ ..... 383

## XII BIBLIOTECA

- D. José López González: ‘Arcanismo anti-gálico, o Margarita Mercurial 1721 del Dr. Francisco Suarez de Ribera’ ..... 407
- Relación de libros recibidos en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia durante el año 2017’ ..... 411

## XV. ÍNDICE DE MATERIAS ..... 415

## XVI. ÍNDICE DE AUTORES ..... 421



# REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Plaza Preciosa, s/n. Edif. Museo Arqueológico, 30008 Murcia  
Teléfono 968 233758

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

### ■ **Bibliotecario:**

Ilmo. Sr. D. José López González

### ■ **Planificación Científica:**

Ilma. Sra. Dña. M<sup>a</sup> 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

24-10-2017 Excmo. Sr. D. Rafael Matesanz Acedos

09-11-2017 Excmo. Sr. D. Francisco Juan Martínez Mojica

### **ACADÉMICOS HONORARIOS**

Ilmo. Sr. D. Antonio Llombart Bosch  
Ilmo. Sr. D. Rafael Carmena Rodríguez  
Ilmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado  
Ilmo. Sr. D. Demetrio Barcía 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  
Ilmo. Sr. D. Pablo Artal Soriano

### **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  
Ilmo. Sr. D. Emilio Borrajo Guadarrama

# ESCALAFÓN DE LOS ILUSTRÍSIMOS SRES. ACADÉMICOS DE NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

Nº	NOMBRE Y DIRECCIÓN	FECHA DE INGRESO	MEDALLA NÚMERO
1	<b>Don Manuel Clavel-Sainz Nolla</b> 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	<b>Don Juan Antonio Ruipérez Abizanda</b> C/ Maestro Alonso, 6-4º. Escalera 1ª G, 30004 Murcia. Teléfono 968 23 70 58	14-12-1981	28
3	<b>Don Pascual Parrilla Paricio</b> C/ Río Argos, 3, 30008 Murcia. Teléfono 968 24 69 11	03-03-1982	30
4	<b>Don Enrique Viviente López</b> C/ Jaime I, 11, 30008 Murcia. Teléfono 968 24 32 31	25-05-1984	8
5	<b>Don Félix López Hueso</b> Gran Vía Salzillo, 8-8ª, 30004 Murcia. Teléfono 968 21 99 91	20-05-1985	36
6	<b>Don Guzmán Ortuño Pacheco</b> C/ Juan García Abellán, 6-5º A, 30007 Murcia. Teléfono 868 91 83 25	20-03-1986	18
7	<b>Don Carlos Sprekelsen Gassó</b> C/ Conde de Roche, 4, 30004 Murcia. Teléfono 968 21 04 99	26-06-1986	39
8	<b>Don Emilio Robles Oñate</b> Cronista Carlos Valcárcel, 1-5º A, 30004 Murcia. Teléfono 968 23 39 54	25-09-1986	22
9	<b>Don Fulgencio Alemán Picatoste</b> Avda. Gran Vía Salzillo, 42. Edificio Galerías. 30005 Murcia. Teléfono 968 24 11 88	20-03-1987	3

10	<b>Don Pedro Martínez Hernández</b> Carlos III, 19-1º-2, 30210 Cartagena. Teléfono 968 52 16 41	13-12-1990	13
11	<b>Don Antonio Martínez Hernández</b> Tapia Sanz, 1, 30001 Murcia. Teléfono 968 90 35 18	14-02-1991	19
12	<b>Don Máximo Poza Poza</b> Carlos III, 19-1º-2, 30210 Cartagena. Teléfono 968 23 73 35	07-03-1991	16
13	<b>Don Carlos Ferrándiz Araujo</b> C/ Mayor, 26-4º, 30201 Cartagena. Teléfono 968 52 21 11	17-02-1994	5
14	<b>Don Emilio Martínez García</b> Catedrático de Patología Animal. Facultad Veterinaria. Universidad de Murcia. 30071 Espinardo. Teléfono 968 64 84 78	19-10-1995	26
15	<b>Doña Luisa Jimeno García</b> San Benito, 4- 2º A, 30005 Murcia. Teléfono 968 21 63 17	12-12-1996	21
16	<b>Don Aurelio Luna Maldonado</b> Cátedra de Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. 30071 Murcia. Teléfono 968 36 39 56	11-12-1997	31
17	<b>Don José Ballesta Germán</b> Catedrático de Histología. Escultor Roque López, 2-9º F, 30001 Murcia. Teléfono 968 23 90 62	19-04-2002	1
18	<b>Don José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo</b> C/ Acisclo Díaz, 1-4º B, 30005 Murcia. Teléfono 968 28 38 99 / 607 33 66 10	06-03-2003	29
19	<b>Don Manuel Segovia Hernández</b> Catedrático de Microbiología. Dpto. de Genética y Microbiología. Hospital Virgen de la Arrixaca. 30120 El Palmar - Murcia. Teléfono 968 36 92 27	23-03-2004	11

20	<b>Don Vicente Vicente García</b> Catedrático de Medicina Interna Huerto Cadenas, 1-2º, 30009 Murcia. Teléfono 968 34 19 00	05-05-2005	35
21	<b>Doña María-Trinidad Herrero Ezquerro</b> Catedrática de Anatomía Humana. Laboratorio Nyne. Dpto. de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Campus de Espinardo. 30071 Murcia. Teléfono 868 88 46 83	04-06-2007	27
22	<b>Don Tomás Vicente Vera</b> C/ José Antonio Ponzoa, 1º B-1º A, 30001 Murcia. Teléfono 968 21 05 99 / 968 23 25 06	14-06-2007	33
23	<b>Don José Antonio Villegas García</b> Infanta Cristina, 8. Escalera 4º-5º H, 30008 Murcia. Teléfono 968 20 01 83	11-06-2009	10
24	<b>Doña María Rocío Álvarez López</b> Plaza Mayor, 4-2º B, 30005 Murcia. Teléfono 968 36 96 92	29-10-2009	14
25	<b>Don Faustino Herrero Huerta</b> C/ Río Argos, 4-6º B, 30008 Murcia. Teléfono 968 23 42 02	02-12-2010	23
26	<b>Doña María Luisa Laorden Carrasco</b> 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
27	<b>Don Ginés Madrid García</b> Avda. Abenarabi, 11-3º A, 30007 Murcia. Teléfono 968 24 53 09	12-11-2013	17
28	<b>Don Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz</b> Catedrático de Medicina Legal. Facultad de Medicina de Murcia. 30071 Murcia.	04-12-2013	2
29	<b>Don Juan Enrique Pereñiguez Barranco</b> Paseo de Corvera, 13, 30002 Murcia.	11-12-2013	4

30	<b>Don Rafael M. Bañón González</b> C/ Torrente de los Lorentes, s/n, 30107 Guadalupe de Maciascoque. Murcia. Teléfono 968 30 57 32	03-04-2014	9
31	<b>Don Francisco Toledo Romero</b> San Lorenzo, 1-1º, 30001 Murcia.	11-12-2015	20
32	<b>Don Francisco Ayala de la Peña</b> Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, 30008 Murcia.	26-02-2016	25
33	<b>Doña María del Carmen Sánchez Álvarez</b> Plano de San Francisco, 1º AB, 30005 Murcia.	28-04-2016	7
34	<b>Don Juan José Parrilla Paricio</b> C/ Río Argos, 3, 30008 Murcia.	22-09-2016	40



# 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	Dña. María-Trinidad Herrero Ezquerro .....	2011
33	D. Ginés Madrid García .....	2014

# 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
D. Juan José Parrilla Paricio	40	22-09-2016

# SECCIONES

## CIENCIAS BÁSICAS

- Excmo. Sr. D. Guzmán Ortuño Pacheco
- Ilma. Sra. Dña. María Luisa Laorden Carrasco
- Excmo. Sr. D. José Ballesta Germán
- Ilma. Sra. Dña. María-Trinidad Herrero Ezquerro
- Excmo. Sr. D. Emilio Martínez García

## ESPECIALIDADES MÉDICAS

- Ilmo. Sr. D. Juan A. Ruipérez Abizanda
- Excmo. Sr. D. Félix López Hueso
- Ilma. Sra. Dña. Luisa Jimeno García
- Ilmo. Sr. D. Tomás Vicente Vera
- Ilmo. Sr. D. Faustino Herrero Huerta
- Ilmo. Sr. D. Manuel Segovia Hernández
- Ilmo. Sr. D. Juan E. Pereñíguez Barranco
- Ilma. Sra. Dña. María del Carmen Sánchez Álvarez
- Ilmo. Sr. D. Francisco Ayala de la Peña
- Ilmo. Sr. D. Gumersindo González Díaz
- Ilmo. Sr. D. Francisco Toledo Romero
- Ilmo. Sr. D. Vicente Vicente García

## ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS

- Excmo. Sr. D. Manuel Clavel Sainz-Nolla
- Ilmo. Sr. D. Pascual Parrilla Paricio
- Excmo. 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. Antonio Martínez Hernández
- Excmo. Sr. D. Carlos Ferrándiz Araujo
- Ilmo. Sr. D. Juan José Parrilla Paricio

## **ESPECIALIDADES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS**

- Ilmo. Sr. D. José A. Nuño de la Rosa Pozuelo
- Ilmo. Sr. D. Ginés Madrid García
- Excmo. Sr. D. Pedro Martínez Hernández
- Excma. Sra. D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Rocío Álvarez López

## **MEDICINA SOCIAL Y SALUD PÚBLICA**

- Ilmo. Sr. D. Enrique Viviente López
- Ilmo. Sr. D. José A. Villegas García
- Ilmo. Sr. D. Aurelio Luna Maldonado
- Ilmo. Sr. D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz
- Ilmo. Sr. D. Rafael Pacheco Guevara
- Ilmo. Sr. D. Rafael Bañón González



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

## Convocatoria de Premios (Edición 2018)

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

- ❖ **Tema primero.** Premio “Salud y Sociedad en la Región de Murcia”. Premio dotado con 1.200 € y diploma acreditativo. Premio donado por Cajamurcia.

Trabajo de libre elección realizado sobre el ámbito Salud y Sociedad 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 plieca correspondiente).

- ❖ **Tema tercero.** Premio “Enrique Gelabert” del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia. Premio dotado con 1.000 € y diploma acreditativo. Premio donado por el Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia.

Trabajo de libre elección sobre profesión y ciencias farmacéuticas. (Al menos, el primer firmante ha de estar colegiado en alguno de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España).

- ❖ **Tema cuarto.** Premio “Doctor Pedro Alonso Carrión”. Premio dotado con 1.200 € y diploma acreditativo. Premio donado por la Ilma. Sra. D<sup>a</sup>. Pilar Cáceres Hernández-Ros, viuda del Ilmo. Dr. D. Pedro Alonso Carrión.

Trabajo sobre algún aspecto relacionado con la Historia de la Farmacia en la Región de Murcia, la Farmacopea o las nuevas terapias farmacológicas y fármacos biológicos.

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

Premio dotado con 1.000 € y diploma acreditativo.

Premio donado por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia.

**Trabajo de libre elección sobre temas en el ámbito de las Ciencias Básicas y de Diagnóstico.**

(Al menos, el primer firmante ha de estar colegiado en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia, o en cualquier caso, en otro de los Colegios Oficiales de Médicos de España).

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

Premio dotado con 400 € y diploma acreditativo.

Premio donado por la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

Premio al mejor expediente académico de Licenciatura en Medicina en la Universidad de Murcia, correspondiente al curso 2017-2018.

# Premios de Investigación (Edición año 2018)

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

### BASES DEL CONCURSO

1. Podrán tomar parte en esta convocatoria médicos y profesionales de ciencias afines.
2. Los trabajos serán de investigación o revisión, redactados en español y no podrán haber sido objeto de otros premios.
3. El texto del trabajo y su correspondiente resumen, se presentarán por triplicado en soporte papel. Además, se remitirá una copia, en soporte digital y formato pdf, de acuerdo a las siguientes características:
  - Formato:** Papel 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 redactado en letra Arial 12 y comprender entre 25 y 35 folios, incluidas tablas y gráficos y excluidas las referencias. Igualmente deberá estar debidamente paginado e indexado.
  - Organización:** Tanto el trabajo como el resumen deberán contener los siguientes apartados:
    - Introducción
    - Hipótesis y Objetivos
    - Material y Métodos
    - Resultados y Discusión
    - Conclusiones
    - Bibliografía
  - Paginado:** Los márgenes tanto para el resumen como para el trabajo serán: superior e inferior 2,5 cm; derecho e izquierdo 3 cm.
- Resumen:** El resumen será escrito en Arial 12, interlineado 1,5 y constará de 350 palabras. El ganador se comprometerá a enviar un resumen más amplio de entre un mínimo de 5 folios y un máximo de 8, inmediatamente después de recibir la comunicación de haber sido premiado y antes de la recepción del premio. Considerando que este resumen será publicado en los anales de la Academia, deberá ser lo suficientemente ilustrativo del trabajo en su globalidad.
4. Las referencias bibliográficas serán citadas en el texto siguiendo normas de Vancouver, y recogidas al final del trabajo.
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 correspondiente (enero del año siguiente al de la convocatoria). 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 **30 de septiembre de 2018**.
8. La resolución del premio se llevará a cabo en el mes de diciembre de 2018, durante el 4º Pleno Ordinario de la Academia. La Real Academia se reserva el derecho de publicar o no los trabajos premiados, según dictamine el Comité de Publicaciones, pero en todo caso será publicado en los Anales del año correspondiente.
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 convocados. 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.

A fin de fomentar la equidad y una mayor participación, cada año los premios se dirigirán exclusivamente a una de las siguientes secciones por riguroso orden de rotación anual, según figure en la convocatoria anual:

- Ciencias básicas y de diagnóstico
  - Ciencias médicas
  - Ciencias quirúrgicas
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 la edición del curso.
  13. Los originales no premiados podrán retirarse hasta el día 30 de marzo de 2019. 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 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia implica la plena y total aceptación de estas bases por parte de los participantes.  
**e-mail: [rammurcia@gmail.com](mailto:rammurcia@gmail.com)**  
**infor@ramemur.com**

# **Sesión de Apertura del Curso 2017**



# Sesión de Apertura del Curso 2017



Acto de Inauguración del Curso 2017.

En Murcia siendo las 19,30 horas del día 2 de febrero del año 2017, se reunió esta Real Academia en Sesión Extraordinaria y Solemne, para celebrar el acto de apertura del Curso Académico del año 2017.

Presidió la ceremonia el Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, Excmo. Sra. Dña. María Isabel Sánchez-Mora, Consejera de Educación, Excmo. Sra. Dña. Encarna Guillén, Consejera de Sanidad, Excmo. Sr. D. José Ballesta Germán, Alcalde-Presidente del Ayuntamiento de Murcia y Ilmo. Sr. D. Ginés Madrid García, Secretario General de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

En las primeras filas tomaron asiento los Excmos/as e Ilmos/as Sres. Dña. Isabel Tovar, Presidenta de la Academia de Farmacia de la Región de Murcia y del Colegio de Farmacéuticos, Isabel Montoya, Presidenta del Colegio de Médicos de la región de Murcia, D. Óscar Castro Reino, Presidente del Colegio de Odontólogos, Los Directores de las Rea-

les Academias de Alfonso X el Sabio y Bellas Artes, Miembros de la Academia de Ciencias Veterinarias de esta Región, Doña Estrella Núñez Delicado, Vicedecana de Investigación de la Universidad Católica San Antonio de Murcia, y diversas autoridades de esta Comunidad.

Los representantes de los Iltres. Colegios de Médicos y Odontólogos serán los encargados de entregar los premios concedidos en el Concurso de Premios del año 2017.

En lugar preferente del estrado tomaron asiento los Académicos Numerarios, Ilmos. y Excmos. Sres. D. Enrique Viviente López, Guzmán Ortuño Pacheco, Antonio Martínez Hernández, M<sup>a</sup> Trinidad Herrero Ezquerro, Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, Tomas Vicente Vera, Manuel Segovia Hernández, Carlos Sprekelsen, Francisco Toledo, Carmen Sánchez, Francisco Ayala, Juan J. Parrilla, Félix López, Emilio Robles, Juan E. Pereñiguez, Luisa Jimeno, Faustino Herrero, Rafael Bañón, Vicente Vicente García, Pascual Parrilla y José A. Nuño de la Rosa.

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 2016.

A continuación se dio la palabra al Ilmo. Sr. D. Aurelio Luna Maldonado, Académico de Número para dar lectura al Discurso Doctrinal que por riguroso orden le correspondía sobre "*Relaciones entre ciencia y política. Las líneas prioritarias en la investigación médica. Problemas éticos*". 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 2016.

Se concedió la palabra a las autoridades asistentes, la señora Consejera de Educación, la señora Consejera de Sanidad y al señor Alcalde de la Ciudad, Académico de Número de esta Ilustre Academia.

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 queda inaugurado el Curso Académico 2017 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

A continuación fue levantada la sesión



# Memoria del Curso 2017\*

✿ **Ginés Madrid García** ✿

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

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina Cirugía de la Región de Murcia,  
Ilmos. Sr. D. Juan Monzó, Director General de Universidades e Investigación,  
Ilmo. Sr. D. José Carlos Vicente, Director General de Salud Pública,  
Excmos. e Ilmos. Académicos de nuestra Real Academia y de las Academias hermanas,  
Excmas. e Ilustrísimas Autoridades, representantes de Colegios Profesionales y de otras Instituciones,  
Señoras y señores*

Si guiendo 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 2017.

Permítanme, en primer lugar, que haga mención a la luctuosa pérdida, el pasado mes de abril, de nuestro querido y entrañable compañero, el Académico D. Manuel Fuentes Aynat, en cuyo recuerdo se celebró una sesión *in memoriam*, conjuntamente con toda su familia, de la que más adelante daré cuenta y detalles.

---

\* Contenido de la Memoria de Actividades Científicas de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, presentada durante el Acto Solemne de Apertura del Curso Académico, el día 1 de febrero de 2018.



D. Ginés Madrid García , durante la lectura de la Memoria 2017.

Las actividades Académicas del pasado ejercicio se iniciaron el día 2 de febrero, con la Sesión Solemne de Apertura del Curso Académico 2017, cuyo discurso doctrinal sobre “*Relaciones entre ciencia y política. Las líneas prioritarias en la investigación médica; problemas éticos*”, fue pronunciado por el Académico D. Aurelio Luna Maldonado, Catedrático de Medicina Legal de la Universidad de Murcia.

A lo largo de dicha sesión, se rindió homenaje póstumo al Académico Ilmo. Sr. D. Alejandro López Egido, por parte del Excmo. Sr. D. Guzmán Ortuño Pacheco.

Durante el evento de inauguración, se entregaron los Premios Real Academia de Medicina en su edición del pasado año 2016

## 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 23 de marzo se pronunció la conferencia sobre “*El deporte paralímpico; encuentro hombre, sociedad y medicina*”, impartida por el Dr. D. Tomás F. Fernández Jaén, Director Médico del Equipo Paralímpico Español y Jefe del Servicio de Traumatología de la Clínica Centro de Madrid. El conferenciante fue presentado por el Académico Correspondiente D. José Luis Martínez Romero.
- El día 18 de mayo tuvo lugar la conferencia sobre “*La neurobiología de los pecados capitales*” impartida por el Dr. José Ignacio Osuna Carrillo de Albornoz, Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular e Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, presentado por el Académico Numerario D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz.
- El día 19 de diciembre se celebró una Mesa Redonda sobre “*Seguridad Alimentaria; ¿podemos estar tranquilos?*”, organizada conjuntamente con la Academia de Ciencias Veterinarias. Participaron como ponentes D. Jesús Carrasco, Jefe de Servicio de Seguridad Alimentaria y Zoonosis de la Consejería de Salud, que habló sobre “*El Plan Nacional de control de la cadena alimentaria*”; D. Gaspar Ros,

Catedrático de Nutrición y Bromatología de la Facultad de veterinaria, acerca de “*Verdades sobre la nutrición y tendencias actuales*” y D. Pedro Olivares, responsable de I+D+I del Grupo Fuertes, sobre “*Cómo garantiza la industria la seguridad alimentaria*”. La moderación corrió a cargo del Académico Correspondiente D. Blas Marsilla.

### 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, además de estimular la reflexión colectiva sobre asuntos relevantes que nos atañen a todos. En este sentido se diseñó el Ciclo *¿Son sostenibles los nuevos tratamientos oncológicos para el Sistema Sanitario?*, con las siguientes mesas redondas:

- El día 9 de febrero sobre “*Las bases éticas y económicas del racionamiento en los Sistemas de Salud; el problema de los fármacos en Oncología*” Participaron D. Fernando Sánchez Martínez, Profesor Titular de Economía Aplicada de la Universidad de Murcia, que abordó el tema “*Enfoque fármaco-económico de los fármacos oncológicos*”; D. Rafael Pacheco, responsable de la Unidad de Medicina Judicial y Ética Médica del Hospital Reina Sofía, planteó los “*Aspectos éticos fundamentales en la toma de decisiones sobre el racionamiento de fármacos*” y D. Francisco Ayala, del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Morales Meseguer, disertó sobre “*Aspectos éticos en la práctica clínica y en la aplicación de los modelos fármaco-económicos*”.
- El día 2 de marzo como complemento del Ciclo, se celebró la 2ª Mesa redonda con el título “*¿Es realmente posible un acuerdo sobre la incorporación de fármacos oncológicos*”.

gicos al sistema sanitario?” En ella participaron, de nuevo, D. Fernando Sánchez con “*Propuesta para la toma de decisiones desde la economía de la salud*”, D<sup>a</sup>. María Dolores Nájera, del Servicio de Farmacia del Hospital Morales Meseguer, que disertó sobre “*Propuesta para la toma de decisiones desde la evaluación de fármacos*” y, finalmente, D. Francisco Agulló, Director Gerente del Servicio Murciano de Salud, que habló sobre “*Propuesta para la toma de decisiones sobre la gestión sanitaria*”, y finalmente, D<sup>a</sup> Catiana Martínez, paciente oncológica. Ambas mesas fueron moderadas por el Académico Numerario D. Francisco Ayala de la Peña.

- El día 11 de mayo se celebró la Mesa Redonda “*Tecnología versus humanización en las Unidades de Cuidados Intensivos*”, en la que participaron como ponentes diferentes Jefes de Servicio de Unidades de Medicina Intensiva de nuestra Región. D. Rubén Jara Rubio, del Hospital Clínico de la Arrixaca, D. Andrés Carrillo Alcaraz, del Hospital Morales Meseguer, D. Francisco García Córdoba, del Hospital del Mar Menor, D. Silvestre Nicolás del Hospital Rafael Méndez, D. Juan Carlos Pardo, del Hospital Reina Sofía y D. José Manuel Allegue, del Hospital Santa Lucía. Todos ellos expusieron diversas experiencias de humanización de la asistencia sanitaria de las Unidades de Cuidados Intensivos. La sesión fue moderada por la Académica Numeraria D<sup>a</sup>. Carmen Sánchez .

### **Ciclo de Investigadores 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 Investiga-

dores de la Región de Murcia que se inició en el año 2015 y que ha venido celebrándose a lo largo de 2016 y 2017.

- El día 20 de septiembre tuvo lugar la 6<sup>a</sup> Sesión del Ciclo “*Investigadores de la Región de Murcia*”, con la presentación del “*Grupo de Investigación en Odontología Clínica y Experimental de la UCAM*”, que dirige D. José Luis Calvo, Catedrático de Cirugía Bucal e Implantología. En la Sesión participaron D. José Eduardo Maté con el tema “*Interacción de la UCAM con otras Universidades*”, D. Carlos Pérez con “*Relación de los proyectos avanzados en nuevas tecnologías*” y D. José Luis Calvo con “*Avances de nuevas tecnologías en la Odontología actual*”
- El día 28 de septiembre se celebró la 7<sup>a</sup> Sesión del mismo Ciclo, con la participación del “*Grupo Nutrición, Estrés Oxidativo y Biodisponibilidad*” de la UCAM, que dirige D<sup>a</sup>. Pilar Zafrilla, Vicedecana del Grado de Farmacia. Intervinieron D. Javier Marhuenda con la ponencia “*Compuestos bioactivos del vino tinto y su efecto a nivel sistémico*”, D<sup>a</sup>. Juana Morillas, con “*Pasado, presente y futuro de trabajos dirigidos en el ámbito de la nutrición*”, D<sup>a</sup>. Débora Villano con el tema “*Efectos saludables de la ingesta de brotes de brócoli sobre el metabolismo energético y el estado inflamatorio en adultos con sobrepeso*” y D. Alejandro Galindo con “*Fosfodiesterasas y limitación de la función cardíaca*”
- Y siguiendo con el Ciclo de Investigadores, el día 5 de octubre tuvo lugar la 8<sup>a</sup> Sesión a cargo del “*Grupo de Regeneración y reparación de tejidos. Biomateriales, ortobiología e ingeniería de tejidos*”, liderado por D. Luis Meseguer, Cirujano ortopédico e investigador principal en la Universidad Católica San Antonio, que presentó el evento con la ponencia “*Aquí y ahora en la regeneración y reparación de*

tejidos”. Intervinieron como ponentes D<sup>a</sup>. Patricia Ros con el tema “*Desarrollo de materiales cerámicos de silicofosfato cálcico como alternativa al uso de injertos óseos*”, D. Rubén Rabadán con “*Respuesta biológica a materiales cerámicos in vivo e in vitro*”, D. José Acosta con “*Avances en la impresión 3D de biomateriales*”, D. Andrés Parrilla expuso “*Estudio morfológico predictivo mediante TC del hueso y biomateriales*”, D. Abel Lozano planteó “*Nanopartículas de fibroína de seda como vehículo de moléculas bioactivas*” y finalmente, D. Salvador Aznar con “*Potencial de la fibroína de la seda como material de ingeniería de tejidos*”.

### Ciclo de Conferencias Técnicas

La Academia tampoco puede 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 16 de febrero, D. Rafael Pacheco, responsable de la Unidad de Medicina Judicial y Ética Médica del Hospital Reina Sofía, pronunció la conferencia “*Acercamiento a los principales aspectos éticos y médico-legales de las enfermedades infecciosas; a propósito del virus del Ébola*”. El conferenciante fue presentado por la Académica Numeraria D<sup>a</sup> Carmen Sánchez.
- El 8 de marzo D. César Salcedo, Coordinador de la Unidad de Cirugía Ortopédica Infantil de la Arrixaca, impartió la conferencia “*Osteogénesis a distracción; de la taumaturgia a la ciencia*”. El conferenciante fue presentado por D. Manuel Clavel, Presidente de la Academia.
- El 25 de mayo se celebró una mesa redonda sobre “*Epidemia de gripe H1N1 en las Unidades de Cuidados Intensivos; de la oxigenoterapia simple a la oxigenación*

*extracorpórea*”, moderada por el Académico Correspondiente D. Gumersindo González, que presentó la ponencia “*La gripe H1N1; visión del problema*”. A continuación, D. Antonio Moreno, del Servicio de Microbiología de la Arrixaca abordó el tema “*Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus influenza*”. Posteriormente intervinieron los siguientes especialistas en Medicina Intensiva: D. Andrés Carrillo, del Hospital Morales Meseguer con “*Sistemas de oxigenoterapia de alto flujo*”, D<sup>a</sup>. Noemí Llamas del Hospital Reina Sofía con “*Ventilación no invasiva en la IRA hipoxémica*”, D. Roberto Jiménez, del Hospital Santa Lucía, con “*Ventilación mecánica invasiva protectora y maniobras de reclutamiento*” y, finalmente, D. Rubén Jara, del Hospital Arrixaca con el tema “*Sistemas de oxigenación extracorpórea*”.

- El 6 de junio, D. Miguel Marín Padilla Académico de Honor de nuestra Institución y Catedrático Emérito de Patología y Pediatría de la Geisel Medical School, Dartmouth College, Hanover (New Hampshire), pronunció una conferencia magistral sobre “*Neuropatía evolutiva del daño cerebral perinatal en la patogénesis de la epilepsia*”. La presentación corrió a cargo del Académico Numerario y Presidente de Honor de nuestra Institución, D. Guzmán Ortuño.
- Los días 18 y 19 de septiembre, en el programa de actividades y cursos de verano y en colaboración con la Universidad Internacional del Mar del Campus Mare Nostrum, tuvo lugar el Curso de Verano “*Hipnosis Clínica en la práctica*”, coordinado por el Académico Numerario D. Francisco Toledo. En el Curso intervinieron D<sup>a</sup>. Lorena Belmonte, psicóloga de la Universidad de Murcia, Doña Ángeles Carrillo, psiquiatra del Hospital Arrixaca, y D<sup>a</sup>. Luz Padilla, anestesista del Hospital Morales Meseguer.

- El día 17 de octubre, D. Francisco Juan, Médico de Familia del Centro de Salud de Los Alcázares, pronunció la conferencia “*Abordaje de la EPOC desde Atención Primaria en Murcia; contradicciones*”. El conferenciante fue presentado por el Académico Numerario D. Juan Enrique Pereñiguez.

### 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:

- El día 15 de febrero, en conmemoración del Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia, se celebró la mesa redonda “*Biomedicina (tijera y cristal): ciencia con nombre de la mujer*”, moderada por la Académica Numeraria D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero y que contó con la participación de D<sup>a</sup>. Rocío Álvarez, Académica Numeraria, D<sup>a</sup>. María Jesús Perriago, Catedrática de Nutrición y Bromatología, D<sup>a</sup>. Marta Garaulet, Catedrática de Fisiología y Nutrición, Marta Agudo, Investigadora principal en Oftalmología Experimental, D<sup>a</sup>. Ana María González, Dra. en Farmacia y D<sup>a</sup>. Silvia Serrano, presidenta de la Federación Murciana de Asociaciones de Diabéticos.
- Entre los días 13 y 17 de marzo se celebraron las actividades de la “*XIV conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia 2017*”, con las sesiones “*Menú cerebral; alimentos inteligentes*”, “*Cerebro; del miedo a la obsesión*”, “*Cerebro y Corazón; dualidad perfecta*”, “*Cerebro; música y emociones*”, finalizando con la gala benéfica “*Mira quien canta*”. En las diferentes actividades de la XIV Semana, coordinadas por la Académica D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero, participaron los siguientes ponentes: D. Julián Castillo, D. Octavio de Juan, Dña. Julia Fernández, Dr. Francisco Fernández, D. Antonio Galbis, D. Carlos García, D. María Luisa Laorden, D<sup>a</sup>. Isabel Lozano, D. Andrés Mármol, D. Gaspar Ros, D<sup>a</sup>. Carmen Sánchez, D. Francisco Toledo, D. Tomás Vicente y D. Michael Walker.
- El día 12 de mayo, con motivo del “*Día Internacional de la Fibromialgia*”, se celebró, conjuntamente con la Asociación de Fibromialgia de Murcia, una mesa redonda para analizar las nuevas perspectivas de la enfermedad. En ella participaron como ponentes los especialistas del Hospital Arrixaca, D<sup>a</sup>. Ana García, D. Alberto Bermúdez y D. José Antonio Olmo, y D. Javier Hidalgo, de la Universidad de Granada.
- El 5 de junio, en conmemoración del “*Día Mundial del Medio Ambiente*”, se celebró la Mesa Redonda “*El suelo y la salud*”, en la que participaron D<sup>a</sup> María José Martínez, Profesora Titular de Edafología y Química Agrícola de la Universidad de Murcia, con la ponencia “*¿Es el suelo el eslabón perdido en la protección de la Salud?*”; D<sup>a</sup>. Encarnación Molina, Subdirectora General de Evaluación Ambiental con “*Instrumentos administrativos para la protección, conservación y recuperación de suelos*” y D. Antonio Ayala, Catedrático de Bioquímica de la Universidad de Sevilla, con “*El entorno: uno de los pilares básicos en control del envejecimiento*”. La mesa fue moderada por D<sup>a</sup>. María José Martínez.
- La Academia colaboró en las actividades del “*Día Mundial del Alzheimer*”, el 19 de septiembre, con el lema “*Sigo siendo yo*”, y de la Semana de las Personas mayores entre el 4 y el 6 de octubre, en torno a “*La ciencia de la Felicidad*”, actividades ambas

- organizadas por la Académica Numeraria D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero. Colaboraron como ponentes D<sup>a</sup> Sonia Gayoso, D<sup>a</sup> Julia Fernández, D. José Antonio González, D. Pedro Sánchez, D. Francisco de Asís Pérez, D<sup>a</sup> Carmen Castelo, D. Vicente Vicente Ortega, D. Salvador Zamora, D<sup>a</sup> María Luisa Lozano y D<sup>a</sup> María-Trinidad Herrero.
- El 16 de noviembre, se celebró la sesión científica “*Cambio Climático y Salud*”, en conmemoración del 2º aniversario de la Cumbre Mundial de París sobre Cambio Climático. En ella participaron D. Pedro Sánchez, responsable de programas de efectos del cambio climático de la Consejería de Medio Ambiente, con el tema “*Sistema regional de prevención de efectos por el cambio climático*”; D. Pedro Jiménez, Jefe de Sección Veterinaria del Ayuntamiento de Murcia, con la ponencia “*Lucha contra vectores de enfermedades en un mundo globalizado*”; y D. Antonio Soler, Presidente de Nueva Cultura por el Clima, con “*Adaptación de los Sistemas de Salud ante el cambio climático*”. La Mesa fue moderada por el Académico Correspondiente D. Francisco Victoria.
  - El 23 de noviembre, en recuerdo del “Día Mundial de la Infancia”, se celebró la Mesa Redonda “*Atención integral al niño oncológico*”, en la que participaron D. José Luis Fuster, del Hospital La Arrixaca, con la ponencia “*La oncología pediátrica*”; D. Álvaro Navarro, de la Unidad de cuidados paliativos pediátricos del Área I, con “*Los cuidados paliativos en pediatría*”; D<sup>a</sup>. María Tasso, de la Unidad Pediátrica del Hospital de Alicante, que expuso “*Aspectos éticos de la oncología pediátrica*”; y D<sup>a</sup> Marisol Martínez, de la Asociación de Niños con Cáncer con el tema “*El paciente Oncológico pediátrico y su familia*”. La sesión fue moderada por el Académico Numerario D. Eduardo Osuna.
  - Entre los días 14 y 16 de diciembre, tuvieron lugar diversas actividades conmemorativas del 2º Centenario de la *Enfermedad de Parkinson*, en diferentes ciudades de nuestra Región, coordinadas por la Dra. Herrero. Se pronunciaron las siguientes conferencias: “*Historia de la Enfermedad de Parkinson; 200 años de avances*”, por parte D<sup>a</sup>. María Trinidad Herrero, Académica de Número; “*La enfermedad de Parkinson en el siglo XXI*”, a cargo de D. Emiliano Fernández, neurólogo del Hospital Morales Meseguer; “*Aportación de los modelos animales a la enfermedad de Parkinson*” por D. Gurutz Linazasoro, neurólogo de la Policlínica Guipúzcoa de San Sebastián, y D<sup>a</sup>. María Rosario Luquín, Catedrática de Medicina de la Universidad de Navarra.

## Incorporación de nuevos Académicos

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 y mejorando en todas las actividades y responsabilidades que tiene asignadas.

### Académicos de Honor:

- El pasado 24 de octubre ingresó como Académico de Honor de nuestra Academia, D. Rafael Matesanz Acedos, fundador y ex coordinador de la Asociación Nacional de Trasplantes. En su discurso doctrinal abordó el tema “*El modelo español de donación y trasplantes*”. El discurso de contestación fue pronunciado por D. Pascual Parrilla, Académico de Número.
- El día 9 de noviembre tomó posesión, como Académico de Honor, el biólogo, investigador y Profesor de la Universidad de Alicante, D. Francisco Juan Martínez

Mojica, cuyo discurso de ingreso versó sobre “*Dialogo bacteria-virus. Discusiones letales, acuerdos vitales*”. La contestación corrió a cargo de D<sup>a</sup> María del Rocío Álvarez, Académica Numeraria.

### Como Académicos Correspondientes

- El día 30 de marzo, tomó posesión como Académica Correspondiente D<sup>a</sup>. Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos, Doctora en Medicina y especialista en Alergología del Hospital Virgen de la Arrixaca. Su discurso de ingreso fue “*Alergia alimentaria: cómo afrontar el reto que plantean las proteínas de transferencia de lípidos*”. Fue presentada por la Académica de Número D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López.
- El día 15 de junio, fue acogido como Académico Correspondiente D. Ángel Gil Agudo, Jefe del Servicio de Rehabilitación del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo. Su discurso de ingreso fue “*La robótica en la rehabilitación de las personas con lesión medular*”. Fue presentado por el Académico Correspondiente D. José Luis Martínez Romero.
- El 10 de octubre, tomó de posesión como Académico Correspondiente D. Julio César Rivera Rocamora, General de Brigada Médico, cuyo discurso versó sobre “*La Real expedición filantrópica de la vacuna 1803-1806*”. Su presentación la llevó a cabo D. Guzmán Ortuño, Académico Numerario.
- Finalmente, el pasado 12 de diciembre, ingresó como Académico Correspondiente D. José Luis Calvo, Director de la Cátedra Internacional de Investigación en Odontología de la Universidad Católica San Antonio. En su discurso abordó la “*Actualización de implantes dentales y nuevos biomateriales*”. Fue presentado por D<sup>a</sup> María-Trinidad Herrero, Académica de Número.

## Otras sesiones académicas

La Real Academia de Medicina, en virtud de los convenios contraídos con otras instituciones del saber, pero también por la vertiente humanística que debe imprimir a sus actividades, ha venido colaborando con el Centro de estudios en Bioderecho, Ética y Salud, de la Universidad de Murcia.

- El día 24 de abril, D<sup>a</sup> Josefa Cantero, Presidenta de la Asociación de Juristas de la Salud pronunció la conferencia “*El derecho a la protección de la salud como un derecho transportable en Europa: luces y sombras*”. En esa misma sesión, D. André Gonçalo, Director del Centro de Derecho Biomédico de la Universidad de Coímbra, disertó sobre “*Fin de la vida; debate actual en Portugal*”. Ambos conferenciantes fueron presentados por D. José Ramón Salcedo, coordinador del Máster en Bioderecho, Ética y Salud.

## Obituarios

Como ya adelanté al comienzo, el pasado 27 de junio, en íntima colaboración con su familia y con la asistencia de numerosos compañeros, se rindió un último homenaje a nuestro querido y entrañable compañero, el Académico D. Manuel Fuentes Aynat, que ostentó la Jefatura de Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. En dicho acto participaron, glosando la rica personalidad tanto humana como profesional del Dr. Fuentes Aynat, los Académicos D. Pascual Parrilla, D. Antonio Martínez, D. Juan Antonio Nuño de la Rosa y D. Faustino Herrero, además de D. Enmanuel Fuentes, hijo de D. Manuel, en nombre de la familia.

## Otras actuaciones académicas

Y ya, para terminar y al margen de las activi-

dades científicas celebradas, la Real Academia ha desarrollado otras tareas relacionadas con la organización y gestión de su patrimonio así como de representación institucional:

- En primer lugar quiero destacar la notable actividad realizada en el ámbito de los fondos documentales de la Academia, como bien se desprende de la Memoria Anexa de la Biblioteca y Archivo, elaborada por el Académico Correspondiente y Bibliotecario D. José López, que aunque no expongo por razones de tiempo, puede ser consultada en la web corporativa de la Academia
- La Junta de Gobierno ha celebrado, a lo largo del año 2017, quince reuniones ordinarias y extraordinarias, como exigencia de las tareas de gestión habituales.
- Asimismo han tenido lugar cuatro Plenos ordinarios y uno extraordinario, con presencia masiva de Académicos, a lo largo de los cuales se han aprobado cambios importantes, entre los que destaca el nuevo Reglamento Académico.
- 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 reuniones institucionales organizadas por el resto de Academias y otros organismos de nuestra Comunidad.
- La Junta de Gobierno ha mantenido reuniones, tanto en el ámbito público como en el privado con el fin de mejorar su imagen y presencia social.
- Asimismo, y para estimular y fortalecer las relaciones con diversas instituciones públicas y privadas de diferentes ámbitos sociales, se ha firmado nuevos convenios de colaboración, además de renovar los existentes.

- La Academia ha estado presente en los medios de comunicación, prensa escrita, radio y televisión, en un intento de aumentar la visibilidad social que le corresponde.
- Y todas las actuaciones anteriormente citadas han sido posibles con el esfuerzo de la Junta de Gobierno y la connivencia ejemplar de todos los Académicos, tanto Numerarios como Correspondientes, así como de los numerosos profesionales que han colaborado desinteresadamente para que el programa de actividades fuera posible. Y, por supuesto, con el celo y la generosidad de María Dolores Vicente que, al frente de la secretaría, vela con exquisita atención por nuestros intereses.
- Finalmente, quiero trasladar, en nombre de nuestra Academia, el agradecimiento a todas las instituciones que han colaborado con su patrocinio permanente y desinteresado: Asamblea Regional, Consejería de Universidades, Empresa e Investigación, Fundación Cajamurcia, Fundación Hefame, Fundación Caja mediterráneo, Fundación FFIS, Murciasalud, Colegio de Médicos, UCAM, Asisa y otras. Colaboraciones, todas ellas, que han permitido que la Academia de Medicina siga afrontando la misión que tiene asignada.

Sr. Presidente, Académicos, Autoridades y amigos, concluimos aquí el resumen de las actividades desarrolladas por la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, durante el pasado curso académico, de lo que, como Secretario General de esta Institución doy fe, hoy, día 1 de febrero de 2018.

Gracias a todos por su atención.



# Relaciones entre ciencia y política. Las líneas prioritarias en la investigación médica. Problemas éticos

✿ Aurelio Luna Maldonado ✿

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



D. Aurelio Luna Maldonado durante la lectura del discurso de inauguración del curso 2017 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

En primer lugar, quiero agradecer a esta docta institución la oportunidad que me ofrece de poder reflexionar en voz alta, con motivo de la inauguración del curso, sobre un tema que siempre me ha preocupado, como es la financiación de la investigación en biomedicina y sus implicaciones éticas, sobre todo en lo que respecta a las líneas prioritarias que se establecen, en las convocatorias financiadas con fondos públicos. Sé que este

tema presenta demasiadas aristas y que desborda los límites de una exposición de este tipo, pero a pesar de las dificultades y de las insuficiencias de mi exposición, he intentado transmitir con la mayor honestidad posible unas soluciones aplicables a nuestro entorno.

El desarrollo de la investigación biomédica en los últimos 50 años ha supuesto la ampliación de horizontes profesionales para un gran número de investigadores y constituye

una actividad económica que genera un movimiento económico muy importante, como ejemplo baste citar que en España, el impacto macroeconómico de la Biotecnología, medido por la economía directa e indirecta: alcanzó en el 2005 una cifra de empleo de 44.333 personas y una facturación que equivale al 0,6% del PIB estatal, García Romero (2008)<sup>1</sup>. En España y en 2008, un 1,2% del PIB se destinaba a investigación científica y desarrollo (I+D), y la I+D en salud era de poco más del 0,2% del PIB, Adam, Permanyer-Miralda y Pons (2010)<sup>2</sup>. En el Reino Unido la tasa anual de retorno de la investigación biomédica en salud oscila entre el 24% Glover y col (2014)<sup>3</sup>, y el 28% Sussex y col (2016)<sup>4</sup>.

En USA de acuerdo con los datos del informe (United for Medical Research Report) publicado en mayo del 2016 el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de América (NIH) con sus fondos para investigación generó en 2015, más de 350.000 empleos y una actividad económica de 60.171 billones de dólares. La República Popular China ha triplicado su inversión en investigación biomédica de 2,6 billones de dólares en 2004 a 9,7 billones en 2012, Moses y col. (2015)<sup>5</sup>. En el mundo se calcula que la inversión en este terreno fue de un cuarto de trillón de dólares en el 2010, Chalmers y col. (2014)<sup>6</sup>.

En julio del 2015 se organizó en la Universidad Menéndez Pelayo un curso bajo los auspicios del Instituto Carlos III, sobre el impacto socioeconómico de la investigación biomédica, donde se puso de manifiesto la importancia del sector en nuestro país, y la necesidad de una evaluación continua de su impacto científico y social, muchos de los análisis y propuestas que se generaron siguen esperando su difusión y aplicación.

Si analizamos las publicaciones sobre los problemas éticos en la investigación biomédica podemos comprobar como un porcentaje mayoritario de la producción científica gira en torno a los problemas del consentimiento y a las condiciones de los sujetos de experimentación. El problema de la financiación de la

investigación biomédica y sus implicaciones éticas queda reducido a un número relativamente escaso de publicaciones, por otro lado resulta lógico que en el análisis de un proyecto concreto, sean los aspectos metodológicos y de diseño del protocolo los que requieran de un análisis ético-legal desde la perspectiva de las normas exigibles, sin embargo, en el establecimiento de una línea prioritaria de investigación, el análisis ético debe centrarse fundamentalmente en los objetivos y en el impacto social esperado.

Las entidades privadas, es decir la industria farmacéutica puede invertir con criterios de eficiencia económica y de rendimiento empresarial, es su derecho dentro de los límites que nuestro ordenamiento jurídico establece.

Un tema muy interesante sería el análisis ético de los objetivos y resultados de los proyectos financiados a través de los fondos de Farmaindustria, (pero como diría Rudyar Kipling, eso es otra historia).

Sin embargo, los fondos públicos, al menos en teoría, deben dirigirse con criterios donde el bien común y el interés general prevalezcan sobre cualquier interés económico. Citando a Artells Herrero (2000)<sup>7</sup>:

*“La investigación financiada y realizada con fondos públicos participa de las características de bien público, interviniendo el Sector Público, en sustitución del mercado, como mecanismo de asignación, para producir un servicio fundamental, de utilización social no excluyente y consumo colectivo no rival.”*

Las instituciones públicas deben velar por un uso correcto de sus fondos para obtener el mayor rendimiento social de los mismos, pero términos como, interés general o rendimiento social, no son ideológicamente neutros, en su formulación juegan una serie de valores, que según los criterios de priorización que se formulen pueden modificar los criterios de elaboración. Conviene recordar que los fondos de las convocatorias públicas tienen la consideración de bien público, y

por tanto, su manejo y el establecimiento de su destino final, requiere de la aplicación de criterios adicionales a los del exclusivo rendimiento económico.

Nadie duda de que una aplicación honesta y racional de criterios de priorización en la asignación de recursos tiene muchas ventajas y que ha supuesto un avance importante en el diseño de la política investigadora. Los problemas se suscitan en la dificultad práctica, de realizar un análisis crítico sobre los resultados y los criterios de las líneas prioritarias, y la evaluación de la eficiencia y eficacia de las investigaciones. Y quizás la parte más controvertida y difícil, sea la selección de los expertos y su relación con los poderes políticos, en tanto, que al final son los responsables de la definición de las líneas prioritarias.

La evaluación y la priorización de la actividad investigadora resultan esenciales para el desarrollo de cualquier sistema de ciencia y de tecnología, y es una herramienta muy eficaz para el desarrollo optimizado de la investigación y para el establecimiento de políticas sanitarias basadas en evidencias científicas.

En un mundo ideal (evidentemente no es el nuestro), el dialogo entre los expertos y los políticos, exige, que cada uno cumpla con su función, sin intentar usurpar, uno la función del otro. La responsabilidad ética de unos y otros, no depende solo de los criterios utilizados, sino de la coherencia científica y de la claridad en la exposición de los motivos que nos llevan a una decisión concreta.

Sabemos que no es una tarea fácil, establecer unos valores universales que sean aceptados por todos, por ello, y para evitar caer en la tentación del relativismo, debemos tener la pretensión de alcanzar criterios basados en argumentos consensuados que si bien no serán universales si pueden ser libremente aceptados por el mayor número de personas, tratando de depurar cualquier sesgo ideológico y/o religioso que pudiera generar división o polémica.

Existen diferencias ideológicas y de creencias, que son lógicas y lícitas, siempre y cuan-

do queden expuestas en la discusión y no se intente enmascarar una creencia con una capa de ciencia para disimular la misma, lo mismo ocurre con los intereses de los diferentes actores en que participan en la toma de decisiones. En cualquier caso, la evaluación posterior de los resultados, nos puede permitir ir depurando el proceso y objetivar los fallos en el sistema de decisiones.

No solo hay que valorar la calidad y la relevancia científico-técnica de las investigaciones, (cosa que como veremos no es difícil), sino el impacto real sobre la sociedad, y la mejora de la situación previa de partida, del problema que se pretendía solucionar. El impacto social ha sido definido por el MRC (Medical Research Council) del Reino Unido como el *“Aumento de la eficacia de los servicios y las políticas públicas. La mejora de la calidad de vida, la salud y el rendimiento creativo”* MRC (2015)<sup>8</sup>.

Existe un interés creciente en ampliar los objetivos de la evaluación del impacto de la investigación a aspectos diferentes de los estrictamente académicos, para ayudar al diseño de políticas adecuadas, Banzi y col. (2011)<sup>9</sup>, Bornmann (2013)<sup>10</sup>, Milat, Bauman y Redman (2015)<sup>11</sup>.

Raftery y col. (2016)<sup>12</sup> publican una excelente monografía sobre los diferentes modelos existentes para medir el impacto en la salud de los resultados de la investigación, estos autores afirman la necesidad de aplicarlos rutinariamente para garantizar y ayudar al establecimiento de los balances costes/beneficios. Pero un tema importante en el que insistiré posteriormente, es la necesidad de publicitar los resultados para que no queden solo restringidos a la comunidad científica o a los expertos, sino que puedan ser debatidos, criticados e interpelados por la población, para establecer un sistema de retroalimentación continuo que ayude a una reflexión no solo en la dimensión técnico-científica, sino en una dimensión ético-social más amplia.

En el Reino Unido la evaluación del impacto de la investigación quedo institucio-

nalizado en 2014 a través del REF (Research Excellence Framework)<sup>13</sup>, los resultados del REF son utilizados para distribuir alrededor de 1,6 billones de libras anualmente en los centros de investigación universitarios Pollit y col (2016)<sup>14</sup>. Existen modelos para medir el impacto social indirecto de la investigación biomédica como el propuesto por Jones y Hanney (2016)<sup>15</sup>.

Saarni y col ((2008)<sup>16</sup>, establecen una serie de dominios que deben ser evaluados en la aplicación de nuevas tecnologías para la salud:

- a. Problema de salud en cuestión y uso actual de las tecnologías.
- b. Descripción y características técnicas de la tecnología a aplicar.
- c. Su seguridad.
- d. Eficacia clínica.
- e. Costos y evaluación económica.
- f. Análisis ético.
- g. Aspectos organizativos.
- h. Implicaciones sociales.
- i. Aspectos legales.

La traslación de casi todos los factores a cualquier programa de evaluación nos ofrece un análisis bastante completo y complementario de los distintos elementos que deben confluír en un análisis.

Existe un programa de investigación, ASPIRE (Action to Support Practices Implement Research Evidence), orientado al desarrollo de modelos de intervención para la evaluación de la investigación clínica, y está estructurado en cinco etapas sucesivas diferentes, Willis y col. (2016)<sup>17</sup>:

1. La selección de las directrices NICE y los estándares de calidad asociados para obtener un conjunto de indicadores de "alto impacto" basados en la carga de la enfermedad, el beneficio potencial significativo para el paciente derivado de la mejora de la práctica clínica, la probabilidad de ahorro de costes sin daño del paciente y la factibilidad de medir el cambio utilizando colecciones rutinarias datos.

2. El análisis transversal de los datos de los pacientes para identificar las recomendaciones de alto impacto con un mayor margen de mejora (baja adherencia) y explorar las variaciones en la adherencia.
3. Entrevistas con los profesionales de atención primaria para explorar las barreras y adherentes a las recomendaciones seleccionadas de alto impacto, y hacer coincidir las técnicas de cambio de comportamiento con las barreras y capacitadores identificados para desarrollar un paquete de intervención adaptable (basado en la auditoría y las indicaciones obtenidas tras la retroalimentación).
4. Evaluación de la eficacia y rentabilidad del paquete de intervención adaptado a la aplicación de recomendaciones de alto impacto.
5. Realización de una evaluación del proceso paralelo para examinar el proceso de la intervención, los mecanismos de acción y las consecuencias no deseadas.

Hasta ahora nos estamos moviendo en el dominio de los indicadores de eficacia y de impacto de la investigación, sin embargo, como señalan Newson y col (2015)<sup>18</sup>, los enfoques sofisticados para el desarrollo de la intervención, las acciones de difusión y los esfuerzos de traslación, no siempre son eficaces, fueron los vínculos entre los resultados de la intervención, las acciones de difusión de los investigadores y una variedad de factores contextuales posteriores a la investigación los que determinaron en última instancia si un estudio tenía repercusiones en las políticas y en la práctica sanitarias. Dada la compleja interacción entre los diversos factores, parece que no existe una fórmula sencilla para determinar qué estudios de intervención deben financiarse para lograr los impactos óptimos en la política sanitaria y en la práctica clínica.

Un terreno donde la evaluación es imprescindible es en el desarrollo de las tecnologías sanitarias. La evaluación de tecnologías sani-

tarias (ETS) es el estudio multidisciplinario de las implicaciones del desarrollo, difusión y uso de las tecnologías de la salud, nos proporciona un acervo común de conocimientos a las instancias decisorias, la ETS permite fundamentar las decisiones de política sanitaria Saarni y col. ((2008). Para revestir una mayor pertinencia normativa, la ETS extiende su ámbito de acción más allá de la eficacia y los costos para considerar también las implicaciones sociales, organizacionales y éticas de las tecnologías. Sin embargo, falta un método corrientemente aceptado de análisis de los aspectos éticos de las tecnologías sanitarias Saarni y col. (2008).

Saarni y col. (2008) han elaborado un modelo de análisis ético de las tecnologías sanitarias que posee las capacidades necesarias para poder ser aplicado en distintos entornos institucionales y en diferentes culturas. El modelo forma parte del proyecto *EUnetHTA*, centrado en la transferibilidad de las evaluaciones del impacto de las tecnologías sanitarias (ETS) entre países. Este modelo ético de *EUnetHTA* se basa en la idea de que el proceso de ETS está orientado por valores Saarni y col ((2008). No basta solo, con analizar las consecuencias éticas de una tecnología, sino que es necesario tener también en cuenta los problemas éticos asociados a todo el proceso de las evaluaciones del impacto de las tecnologías sanitarias Saarni y col. ((2008). La selección de los temas, los métodos y los resultados de la evaluación es fundamentalmente una decisión orientada por valores. Las tecnologías sanitarias pueden poner a prueba los valores y creencias morales o culturales, y su aplicación puede tener también importantes repercusiones en otras personas aparte del paciente, y esas consideraciones son esenciales para las políticas sanitarias. Este modelo ético se ha articulado a partir de cuestiones éticas clave más que de teorías filosóficas, para que pueda aplicarse a culturas diferentes y ser utilizado por no filósofos. Para estos autores la integración de las consideraciones éticas en la ETS puede mejorar la pertinencia

de las evaluaciones de la tecnología para la atención de salud y las políticas sanitarias tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo Saarni y col (2008).

En el capítulo que cierra el informe *SESPAS 2010*, donde se responde a opiniones que cuestionaban ciertas políticas de salud pública por posibles invasiones de la libertad personal, con argumentos tanto éticos como económicos, los autores revisan las limitaciones de la libertad individual (soberanía del consumidor), tanto desde el punto de vista de la eficiencia como del de la equidad y la justicia social. Se concluye que la adopción de medidas de salud pública, siempre que cumplan ciertos requisitos éticos y técnicos, no solo no limitan, sino que protegen y amplían la libertad individual, Artacoz y col. (2010)<sup>19</sup>.

Es evidente que la evaluación sistemática del impacto de los proyectos de investigación desarrollados en las distintas líneas prioritarias de las convocatorias con fondos públicos y su difusión pública fuera de los circuitos especializados, no es una de las costumbres más habituales y desarrolladas en nuestro medio, y las evaluaciones que se realizan, suelen hacerse únicamente analizando las publicaciones que se general, el factor impacto y las citas de las mismas. En el trabajo publicado por Martín-Moreno, Toharia, y Fuentes, (2008)<sup>20</sup>, sobre las opiniones de los investigadores sobre los sistemas de evaluación de los proyectos, aunque todos coinciden en la necesidad de un sistema de evaluación integral eficiente, existen dudas sobre los criterios empleados, en particular entre los investigadores clínicos, también refieren que existe cierto consenso en la idea de que de que los conceptos de calidad, aplicabilidad (traslacional), interés social, clínico, industrial (patentes), área temática y tipo de investigación (básica) deben ser factores que considerar al establecer los criterios de priorización.

Es importante reflexionar sobre el papel de los expertos en su función de asesorar a los poderes públicos, antes de nada, voy a citar textualmente a Cubides y Durán (2002)<sup>21</sup>:

*“No obstante, en muchas ocasiones, ésta no es la perspectiva que se adopta pues se parte de un sobredimensionamiento del saber especializado, del papel del experto, y de las posibilidades de los métodos de las disciplinas científicas, aparentemente más rigurosos. Se trata, en cambio, de comprender que desde hace cierto tiempo el conocimiento ha dejado de ser dominio exclusivo de los intelectuales y sus herederos (investigadores, “ingenieros sociales” o “analistas simbólicos”) y se ha convertido en un medio común y en un importante dispositivo mediante el cual las sociedades se organizan, cambian y se adaptan a las nuevas circunstancias históricas”.*

No comparto en su literalidad esta afirmación, pero me sirve como elemento introductor para analizar, algunos de los problemas que se suscitan en la selección y en la actuación de los expertos. En las relaciones humanas el principio de confianza es una herramienta básica y a partir de él, se establecen y construyen los flujos de comunicación y de influencia. Cada político en el uso de sus responsabilidades elige a las personas que le van a asesorar en sus decisiones, proporcionándole una visión técnico-científica que puede dotar de consistencia a sus decisiones. El papel de los asesores científicos resulta fundamental en todos los terrenos, pero sobre todo es básico en la orientación de la política investigadora.

La condición humana es una constante, al igual que la fuerza de la gravedad o el número “pi”, y como tal hay que tenerla siempre presente y establecer sistemas de vigilancia y modulación, para corregir sus posibles efectos “indeseables”. Si a lo anterior unimos la fuerte competitividad que existe entre algunos grupos de investigación, el afán de protagonismo, la globalización de la ciencia y la situación actual de crisis económica, definimos un ecosistema donde resulta muy necesario, no ya introducir sistemas de corrección, sino desarrollar hábitos de análisis ético de nues-

tras decisiones. Basta simplemente analizar la presencia de los conflictos de intereses en algunos asesores científicos para confirmar este extremo.

Hablamos de fenómenos que afectan de forma indiscriminada a todos los países, la condición humana no conoce fronteras, idiomas ni ideologías, sin embargo, las medidas correctoras no han conseguido el mismo éxito en su proceso de globalización y de instauración. Pero estamos en España y debemos, buscar soluciones para mejorar nuestra situación. La relación entre ciencia y política casi nunca ha sido pacífica, la independencia tiene un coste en la mayoría de los casos, y en la confrontación de intereses lamentablemente no siempre triunfan la inteligencia y el sentido común. Estamos en un país, con una tendencia innata a identificar el sentido común únicamente en aquellas opiniones que coinciden con las nuestras, lo que nos obliga a la autocrítica y a la prudencia y a un contraste continuo de opiniones. No es el objetivo de esta conferencia las relaciones entre ciencia y política, que sin duda requerirían una estructura de análisis y un contenido totalmente diferente, lo dejaremos para otra ocasión. Sugiero la lectura por su claridad e interés del artículo de Strassheim y Kettunen (2014)<sup>22</sup>, estos autores identifican las diferentes formas en que los políticos pueden interferir el diseño de las evidencias orientadas a la toma de decisiones:

- a. Asimetría en los conocimientos de los recursos y la tendencia a proteger el cuerpo de “conocimiento propio” frente a las evidencias que lo cuestionan
- b. El fenómeno de la caja negra, donde la complejidad de los modelos estadísticos impide el conocimiento y comprensión por parte de aquellos actores sin conocimientos suficientes
- c. Utilizar las evidencias para desplazar y evitar las responsabilidades políticas y trasladarla a otros actores
- d. Simplificación excesiva, basada en esquemas de planificación a gran escala y

en técnicas de gestión basadas en limitados principios racionales.

Un problema asociado, es la diferencia en los tiempos entre las evidencias procedentes de la investigación y las decisiones políticas, hablamos de ritmos que no siempre son coincidentes, Buse, Mays y Walt (2012)<sup>23</sup>.

Resulta interesante el proyecto *SUPPORT* (Supporting Policy relevant Reviews and Trials), es un proyecto internacional financiado por el 6º Programa Marco de la Comisión Europea que ha tenido como objetivo la elaboración de una serie de herramientas para ayudar a las personas que toman decisiones en políticas y programas de salud, para que lo hagan basados en la mejor evidencia científica disponible.

Gómez y col (2006)<sup>24</sup>, recogen los siguientes factores condicionantes en la relación de los científicos y los políticos para la toma de decisiones por estos últimos:

- El tema central de las políticas y los estudios.
- Las características personales de los investigadores y los políticos.
- La forma como los investigadores y los artífices de políticas emprenden sus procesos.
- El contexto en que interactúan investigaciones y decisores.
- El impacto potencial de los estudios.

Otra herramienta útil son los marcos EtD de GRADE que ayudan a los decisores para que utilicen la información científica de una manera estructurada y transparente, para así informar la formulación de recomendaciones clínicas y otro tipo de decisiones, Alonso-Coello y col. (2016a)<sup>25</sup>, (2016b)<sup>26</sup>.

Un problema básico es el concepto de valor social, no resulta fácil establecer criterios unánimes para establecerlo, sin embargo, es un término que se utiliza para determinar las prioridades, para Emanuel (1999)<sup>27</sup>.

*“Las comparaciones de valor social son parte integral de la determinación de las priorida-*

*des de financiamiento. Pero, al considerar si un determinado protocolo de investigación clínica es ético, no si debe ser financiado, la evaluación se centra apropiadamente en que si éste tiene algún valor social”.*

Pretender una neutralidad absoluta en la definición de una línea prioritaria es algo imposible, jerarquizar significa priorizar valores, y la prelación de los valores implica un componente ideológico necesariamente. Esto es algo habitual en las decisiones políticas, los criterios científicos tampoco son neutros, pero es evidente que permiten una evaluación técnica sujeta a criterios más objetivos. La capacidad de explicar unos criterios y su justificación desde unos presupuestos éticos elementales, es un indicador de su pertinencia, pero desde la trinchera del científico, el rigor, la solidez y la consistencia de unos criterios son elementos necesarios, pero no siempre suficientes. Explicitar los valores y los intereses del científico que asesora es una necesidad, ya que complementan el resto de factores y permiten una perspectiva integral de la realidad que se analiza.

Un criterio utilizado con mucha frecuencia es el de necesidad en base a las condiciones objetivas de los problemas, este criterio incluye la urgencia, la trascendencia y la magnitud además de otros elementos que pueden hacer la lista muy amplia. Las herramientas de cuantificación en la medida que pueden introducir un elemento objetivable son herramientas siempre necesarias. Pero el análisis requiere ampliar el marco de referencia incluyendo las posibles alternativas entre otros elementos. Es evidente que nos movemos en un contexto nada pacífico y donde siempre van a estar presente los intereses de los actores, explicitar y visibilizar los intereses en conflicto, se convierte en algo necesario.

Un ejemplo de las dificultades que pueden surgir utilizando los criterios tradicionales lo plantea la evaluación del impacto social de la investigación en las “enfermedades raras” (una enfermedad se denomina rara, poco fre-

cuenta, de baja prevalencia, cuando afecta a menos de 1 en dos mil personas en el caso de la Unión Europea, o de menos de 200.000 afectados, en el de los Estados Unidos). En este caso por su escasa prevalencia, la elección de una línea financiable y su priorización sobre otro proceso de este mismo grupo, requiere de un modelo totalmente diferente y donde la subjetividad y la oportunidad pueden condicionar los resultados. La baja prevalencia y frecuencia de las enfermedades raras frente al conjunto total de las patologías, las convierte en las cenicientas en cualquier sistema de valoración cuantitativa. En 2003 se creó el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IHER) del ISCIII (Orden Ministerial SCO/3158/2003 de 7 de noviembre) y en 2006 se puso en marcha el E-RARE del Consortium European Research Area Network (ERA-NET).

¿Que se puede hacer para minimizar los riesgos? Las respuestas pasan por definir procesos lo más transparentes posibles, un sistema de evaluación que incluya el impacto científico, el impacto socioeconómico y los aspectos ético sociales, utilizando criterios objetivos y objetivables, estableciendo plena independencia en el proceso de evaluación con elección de los evaluadores en función de su competencia, vigilando los posibles conflictos de intereses, y con una publicidad de los resultados que permitan un proceso de retroalimentación y un debate sobre los resultados. Porque solo identificando los errores podemos corregirlos, decía Óscar Wilde que la experiencia es el nombre que damos a nuestras equivocaciones, no podemos ni debemos repetir los errores, al menos seamos originales en nuestras equivocaciones.

La jerarquización y definición de los valores éticos implicados en una línea de investigación, no es un problema fácil, y no siempre es posible llegar a un acuerdo a plena satisfacción de todos. Pero todos estaremos de acuerdo en que no es difícil exponerlos y explicarlos, ese es a mi juicio el principal déficit de la situación actual. El político se suele

escudar en el criterio del científico y reduce las explicaciones de su decisión al ámbito exclusivamente técnico, obviando dar las explicaciones en el ámbito ético y social. Cada uno de los integrantes de la ecuación debe asumir sus responsabilidades de forma clara, sin solaparse en sus funciones y sin confundir sus objetivos.

En momentos como los actuales, donde las condiciones presupuestarias nos obligan a ser muy exigentes en los criterios de eficacia, entendiéndola en un sentido amplio, con una dimensión social bien entendida, se hace necesario articular un sistema de evaluación crítica de quien y con qué criterios se definen las líneas prioritarias de investigación y los resultados previos de aquellas que siguen vigentes.

No es una tarea, ni fácil ni cómoda, pero es necesaria, y es nuestro deber colaborar en la generación de inercias positivas en este terreno.

La identificación de los problemas y la búsqueda de las soluciones es nuestra responsabilidad como profesionales, pero también el promover su aplicación por parte de los responsables, como en otros terrenos, me considero un pesimista esperanzado, es posible introducir elementos de mejora en algunas decisiones, de nuestra constancia y esfuerzo dependerá el resultado final.

## Bibliografía

1. **García-Romero, A.** (2008). *La evaluación del impacto de la investigación biomédica. Situación actual y perspectivas de futuro.* Medicina Clínica, 131, 1-5.
2. **Adam, P.; Permanyer-Miralda, G. & Pons, J.M.V.** (2010). *El impacto social de la investigación biomédica en Cataluña.* Nota d'Economia, 127-153.
3. **Glover, M.; Buxton, M.; Guthrie, S.; Hanney, S.; Pollitt, A. & Grant, J.** (2014). *Estimating the returns to UK publicly funded cancer-related research in terms of the net value of improved health outcomes.* BMC medicine, 12(1), 1.



4. Sussex, J.; Feng, Y.; Mestre-Ferrándiz, J.; Pistollato, M.; Hafner, M.; Burridge, P. & Grant, J. (2016). *Quantifying the economic impact of government and charity funding of medical research on private research and development funding in the United Kingdom*. BMC medicine, 14(1), 1.
5. Moses, H.; Matheson, D.H.; Cairns-Smith, S.; George, B.P.; Palisch, C. & Dorsey, E.R. (2015). *The anatomy of medical research: US and international comparisons*. Jama, 313(2), 174-189.
6. Chalmers, I.; Bracken, M.B.; Djulbegovic, B.; Garattini, S.; Grant, J.; Gülmezoglu, A.M.; ... & Oliver, S. (2014). *How to increase value and reduce waste when research priorities are set*. The Lancet, 383(9912), 156-165.
7. Herrero, J.A. (2000). *Estrategia y asignación de recursos en la investigación biomédica*. Gaceta Sanitaria, 14(5), 391-397.
8. MRC. (2015). *Research funding policy and delivery. Guidance for applicants*. Medical Research Council. <http://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/guidance-for-applicants/>. Accessed January 3, 2017.
9. Banzi, R.; Moja, L.; Pistotti, V.; Facchini, A. & Liberati, A. (2011). *Conceptual frameworks and empirical approaches used to assess the impact of health research: an overview of reviews*. Health Research Policy and Systems, 9(1), 1.
10. Bornmann, L. (2013). *What is societal impact of research and how can it be assessed? A literature survey*. Journal of the American Society for Information Science and Technology, 64(2), 217-233.
11. Milat, A.J.; Bauman, A.E. & Redman, S. (2015). *A narrative review of research impact assessment models and methods*. Health Research Policy and Systems, 13(1), 1.
12. Raftery, J.; Hanney, S.; Greenhalgh, T.; Glover, M. & Blatch-Jones, A.J. (2016). *Models and applications for measuring the impact of health research: update of a systematic review for the Health Technology Assessment programme*.
13. <http://www.ref.ac.uk/> (accessed Enero 2017).
14. Pollitt, A.; Potoglou, D.; Patil, S.; Burge, P.; Guthrie, S.; King, S. & Grant, J. (2016). *Understanding the relative valuation of research impact: a best-worst scaling experiment of the general public and biomedical and health researchers*. BMJ open, 6(8), e010916.
15. Jones, T.H. & Hanney, S. (2016). *Tracing the indirect societal impacts of biomedical research: development and piloting of a technique based on citations*. Scientometrics, 107(3), 975-1003.
16. Saarni, S.I.; Hofmann, B.; Lampe, K.; Lühmann, D.; Mäkelä, M.; Velasco-Garrido, M. & Autti-Rämö, I. (2008). *Ethical analysis to improve decision-making on health technologies*. Bulletin of the World Health Organization, 86(8), 617-623.
17. Willis, T.A.; Hartley, S.; Glidewell, L.; Farrin, A.J.; Lawton, R.; McEachan, R.R.; ... & Hunter, C. (2016). *Action to Support Practices Implement Research Evidence (ASPIRE): protocol for a cluster-randomised evaluation of adaptable implementation packages targeting 'high impact' clinical practice recommendations in general practice*. Implementation Science, 11(1), 11-15.
18. Newson, R.; King, L.; Rychetnik, L.; Bauman, A.E.; Redman, S.; Milat, A. J. & Chapman, S. (2015). *A mixed methods study of the factors that influence whether intervention research has policy and practice impacts: perceptions of Australian researchers*. BMJ open, 5(7), e008153.
19. Artazcoz, L.; Oliva, J.; Escribà-Agüir, V. & Zurriaga, Ó. (2010). *La salud en todas las políticas, un reto para la salud pública en España*. Informe SESPAS 2010. Gaceta Sanitaria, 24, 1-6.
20. Martín-Moreno, J.M.; Toharia, J.J. & Fuentes, J.A.G. (2008). *Evaluación y priorización de la investigación científica en España. El punto de vista de los investigadores*. Medicina Clínica, 131, 12-19.

21. Cubides, H.J. & Durán, A. (2002). *Epistemología, ética y política de la relación entre investigación y transformación social*. Nómadas, (17), 10-24.
22. Strassheim, H. & Kettunen, P. (2014). *When does evidence-based policy turn into policy-based evidence? Configurations, contexts and mechanisms*. Evidence & Policy: A Journal of Research, Debate and Practice, 10(2), 259-277.
23. Buse, K.; Mays, N. & Walt, G. (2012). *Making health policy*. McGraw-Hill Education (UK).
24. Gómez, A.; Darío, R.; Orozco, G.; Alejandra, D.; Rodríguez, O.; León, F. & Velásquez, V. (2006). *Políticas públicas y salud: relación entre investigación y decisión*. Revista Facultad Nacional de Salud Pública, 24(2), 105-118.
25. Alonso-Coello, P.; Schünemann, H.J.; Moberg, J.; Brignardello-Petersen, R.; Akl, E. A.; Davoli, M.; ... & Morelli, A. (2016). *GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices*. 1: Introduction. *bmj*, 353, 2016
26. Alonso-Coello, P.; Oxman, A.D.; Moberg, J.; Brignardello-Petersen, R.; Akl, E.A.; Davoli, M.; ... & Guyatt, G.H. (2016). *GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices*. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*, 353, i2089
27. Emanuel, E. (1999). *¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos*. Pellegrino Filho, A.; Macklin, R. *Investigación en sujetos humanos: experiencia internacional*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS, 39.

# Palabras Consejera de Sanidad

 **Encarna Guillén Navarro**   
Consejera de Sanidad de la Región de Murcia

Buenas tardes,

*Sr. Presidente, Sres. Académicos,  
Excma. Consejera de Educación y Universidades,  
Alcalde de Murcia,  
Distinguidos colegas, señoras y señores:*

Voy a ser muy breve en mi intervención. Tan sólo unos apuntes y reflexiones, además de mi agradecimiento a la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia por su amable invitación a la Apertura de las actividades del Curso 2017.

Todos sabemos que la ciencia es un sistema ordenado de conocimientos, pero también es una cadena de constantes interrogantes a los que día a día tratamos de buscar respuesta a través de la investigación y el saber, especialmente en el ámbito de la ciencia médica.

En 1940, Rosalind Franklin, una científica pionera, que ha sido la gran olvidada en el descubrimiento del ADN, escribió a su padre una carta en la que le hablaba de su *“convencimiento de que esforzándonos en hacer lo mejor que podemos nos acercaremos al éxito, y que el éxito de nuestros propósitos, la mejora de la humanidad de hoy y del futuro, merece la pena conseguirse”*.

En el camino hacia el “éxito” al que se refería Franklin coincidimos todos los aquí presentes: la institución que nos acoge, que atesora excelentes saberes médicos; los re-

presentantes de los poderes públicos, que tenemos la responsabilidad de impulsar y promover el conocimiento y la investigación; los profesionales de gran prestigio y de un elevado compromiso social, hoy representados en la figura del Dr. Aurelio Luna; los premiados por sus trabajos, manifestación inequívoca del afán por compartir nuevos y mayores conocimientos; y, por supuesto, la sociedad tan magníficamente representada por todos ustedes.

Estamos en un nuevo tiempo. Donde se nos exigen respuestas globales a problemas globales, que jamás alcanzaremos desde la individualidad y el fraccionamiento de nuestras acciones.

*“Mejorar la humanidad de hoy y del futuro”*, que en términos médicos es decir más esperanza de vida y de más calidad y precisión en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, no es posible sin la participación de todos.

Por ello, alabo la nueva impronta que la Junta de Gobierno ha dado a la Academia, con la incorporación de nuevos académicos y con actividades que a mi juicio conectan con los problemas e inquietudes de la sociedad en materia médica.

Del mismo modo, subrayo el acierto del discurso doctrinal del Dr. Aurelio Luna, profundo conocedor no sólo de la ciencia médica, sino de los aspectos sociales hacia los que

también han de volcarse nuestros esfuerzos, porque al final por quien trabajamos, por quien investigamos y a quien asistimos es a la PERSONA.

Muchas gracias.

# Palabras Consejera de Educación y Universidades

❁ **María Isabel Sánchez-Mora Molina** ❁  
Consejera de Educación y Universidades

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,*  
*Excmo. Sra. D<sup>a</sup>. Encarna Guillén, Consejera de Sanidad,*  
*Excmo. Sr. D. José Ballesta, Alcalde de Murcia,*  
*Ilmo. Sr. D. Ginés Madrid, Secretario General de la Academia de Medicina y Cirugía,*  
*Ilustrísimas señoras e Ilustrísimos señores miembros de la Mesa de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,*  
*Excmos. Sres. Presidentes y Académicos representantes de las Reales Academias y Academias Científicas y Culturales de la Región de Murcia,*  
*Ilmo. Sr. D. Juan Monzó, Director General de Universidades e Investigación,*  
*Autoridades,*  
*Señoras, señores, amigas y amigos.*

Con suma satisfacción hemos aceptado la invitación que la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia y su Presidente, el Dr. D. Manuel Clavel Sainz-Nolla, me han hecho para compartir con todos ustedes el solemne acto de inicio de actividades del año 2017.

Nuestra presencia aquí hoy sirve como testimonio del apoyo del Gobierno Regional a tan distinguida institución, puesto que las Academias de la Región de Murcia son un importante y significativo referente de la actividad cultural, científica y del conocimiento en nuestra Región.

Asistir a un acto como este, significa poder conocer las opiniones, las inquietudes y las sugerencias de los académicos. Lo que es una buena práctica para los responsables políticos y también una obligación, por lo que les expreso mi agradecimiento y también mi felicitación por la extensa y variada acción de promoción, difusión e investigación de la cultura médica y de la salud que realiza anualmente la Academia.

Los académicos son un ejemplo de personas comprometidas con el saber, la ciencia y el conocimiento, lo que redundará en beneficio de nuestra Región y de nuestro país. Por eso, los premios que concede la Academia van dirigidas a instituciones y personas que destacan por sus investigaciones en el ámbito de la cultura de la salud y de la ciencia médica, en el ámbito de la investigación científica, o bien son galardonados por haber obtenido el mejor expediente académico en la Licenciatura de Medicina.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, reconoce en todos los premiados el esfuerzo, la iniciativa, la imaginación y el afán por descubrir y por dar a conocer nuevas investigaciones que favorezcan el bienestar de nuestra sociedad, que contribuyan a la mejora de la calidad de vida de las personas.

Se trata de poner en valor el trabajo de laboratorio, la investigación en documentos y archivos, el trabajo en equipo, la satisfacción

por contribuir a la ciencia, el placer de investigar, la dedicación al trabajo, en definitiva, una gran vocación.

Por tanto, mi más sincera felicitación a los premiados y a la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, en nombre del Presidente Pedro Antonio Sánchez y en el de la Consejería que represento. Nuestro agradecimiento a los protagonistas de hoy y a todas aquellas personas que dedican su tiempo y su trabajo a investigar para mejorar nuestro bienestar y nuestra salud.

Quiero tener unas palabras de recuerdo para el Académico Numerario y posteriormente emérito D. Ángel Fernández Nafria, que nos dejó hace unos días, y de quien podemos destacar su afabilidad, su rigor profesional y su colaboración con la Academia.

Y como siempre es mejor hacer los reconocimientos en vida, mi enhorabuena también al Académico de Número, el Dr. D. Aurelio Luna Maldonado, 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 financiación de la investigación en biomedicina y sus implicaciones éticas. Recordándonos a las administraciones públicas que deben velar por un uso correcto de los fondos públicos para obtener el mayor rendimiento social.

El Dr. D. Aurelio Luna Maldonado nunca defrauda en sus intervenciones, por sus elevados conocimientos y por su forma de transmitirlos. Hoy, nos ha hablado de forma magistral, sobre un tema tan lleno de controversia como es los límites éticos de la investigación, de la biología y de la medicina contemporánea.

Felicidades por esta magnífica lección con la esperanza de que la ciencia con el respaldo del Gobierno Regional alcance sus objetivos siempre desde planteamientos éticos y deontológicos. Y gracias por los servicios prestados a los murcianos durante el desempeño en el cargo de Presidente de Cruz Roja, durante tantos años.

Sr. Presidente, Señoras y señores Académicos, Autoridades, Señoras y señores.

Las Reales Academias y Academias Científicas de nuestra Comunidad Autónoma, como hemos tenido ocasión de comprobar hoy, destacan en el panorama científico de la Región de Murcia.

Los discursos de los académicos son verdaderas monografías fruto de la investigación sobre aspectos concretos del saber o reflexiones a tener en cuenta, porque se hacen desde la libertad de criterio y con el afán de promocionar y difundir el saber. Su labor de conservación del patrimonio científico y cultural es una de sus actividades más sobresalientes, junto con el asesoramiento a las instituciones públicas, en el ámbito de su función consultiva, por lo que les animo a proseguir su magnífica labor de impulso y promoción de la ciencia y la investigación, como ponen de manifiesto los premios entregados esta tarde.

Es por ello que desde el Gobierno Regional, y nos quepa duda, desde la Consejería de Educación y Universidades, seguiremos apoyando a las Academias en el ámbito de nuestras responsabilidades.

Muchas gracias.

# Palabras del Alcalde

 **José Francisco Ballesta Germán**   
Alcalde de Murcia

*Sr. Presidente de la Real Academia,  
Sra. Consejera de Educación y Universidades,  
Sra. Consejera de Sanidad,  
Ilmos. Sres. Académicos  
Alfonso X el Sabio  
Farmacia Sta. María de España  
Bellas Artes Sta. María Arrixaca  
Veterinaria  
Legislación y Jurisprudencia,  
Autoridades*

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia representa en nuestros días el espíritu de la Ilustración con el que las Academias fueron fundadas en el siglo XVIII. En un momento de crisis e involución, como el de entonces, nuestros antecesores eligieron la bandera de la renovación y ejercitaron la crítica de las instituciones antiguas.

La Academia no debe, en la actualidad pues, perder la oportunidad de ejercer un protagonismo similar en el gran debate de la sociedad del conocimiento que le ha tocado vivir. La Academia es un foco pluridisciplinar de profesionales, que han acreditado experiencia y madurez en su respectivo campo profesional, ajenos al corporativismo, formadas por individuos plurales, que profesan convicciones e ideologías diversas, conviviendo bajo un régimen de tolerancia, alejado de cualquier posición autoritaria.

En un mundo lleno de dificultades para

el crecimiento y la generación de riqueza, las Academias y los Académicos, atesoran algunos de los dones más preciados: en el nuevo modelo social el conocimiento, la inteligencia, el pensamiento y el saber, que están obligados a poner a disposición de los ciudadanos. Al mismo tiempo, desde su libertad, ejercen una autoridad moral y practican un pensamiento crítico y reflexivo sobre aspectos fundamentales del devenir de la sociedad afrontan las Academias y toda la sociedad, una profunda crisis global, no sólo económica y financiera, sino de valores y de principios, de ahí que las Academias sean referentes culturales y científicos, pero también referentes de un comportamiento ético, responsable y comprometido ante la sociedad y los ciudadanos.

Corporaciones de hombres libres e iguales en derechos y obligaciones.

Aquel espíritu de la Ilustración, adaptado a los nuevos tiempos, persiste y se agiganta a lo largo de la historia. Hace no mucho celebrábamos el doscientos aniversario de la creación de la actual Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, surgida en plena Guerra de la Independencia y que prestó innumerables servicios a la ciudadanía en la prevención de contagios, en el combate contra las epidemias, en la vigilancia de la salud pública. Esta Academia es hoy un ejemplo paradigmático del significado de estas instituciones en España y en nuestra Región y ese ejemplo de

servicio a la comunidad y de perdurabilidad en el tiempo es el que deben seguir estas corporaciones regionales del saber.

La importancia del conocimiento y de la cultura para combatir la ignorancia y el inmovilismo está hoy fuera de toda duda, al igual que resultan determinantes para alcanzar cotas de progreso económico y de libertad. En ese ámbito, las Academias y sus miembros juegan un papel muy significativo, como referentes y como estímulo social para superar las dificultades, pero esa labor colectiva de las Academias no sería posible sin la singularidad, es decir, si cada uno de los académicos no ofreciera lo mejor de sí mismo.

Las Academias, queridas amigas y amigos, nos muestran día a día que el conocimiento y el saber no se consiguen sin esfuerzo y sin trabajo. Cada uno de los miembros de las Academias son portadores de brillantes curriculum profesionales y académicos, de inmejorables hojas de servicios para con la sociedad y ese es el camino que hay que mostrar a la nuevas generaciones. Las Academias nos recuerdan que la educación y la formación son la palanca para impulsar las grandes transformaciones sociales y la mejor garantía para un progreso en paz y libertad.

Precisamente, por ello, estoy seguro que todos ustedes se sienten identificados con el espíritu del poeta latino Virgilio, cuando, ante el intento de sus amigos de disuadirle de estudiar griego en sus últimos años de vida, respondía contundentemente: *“hay que trabajar, hay que estudiar, como si uno no se fuese a morir nunca”*.

Reitero, una vez más, que es precisa una transformación de la sociedad y que se hace imprescindible volver a la senda del esfuerzo individual y colectivo, del sacrificio, del trabajo, del compromiso y de la responsabilidad, de la ética, de las conductas ejemplares y del buen gobierno; hay que impulsar la excelencia, la innovación y la creatividad y fomentar los valores de la solidaridad, de la generosidad y del afán común. Los miembros de las Academias, desde la diversidad de posiciones, de planteamiento e incluso de ideologías, son un

ejemplo a seguir por las generaciones venideras y un espejo en el que debemos mirarnos, en muchas ocasiones, los ciudadanos y los responsables políticos.

Compartir este acto con ustedes y escuchar la magistral disertación de mi entrañable, viejo y sabio amigo, el Prof. Luna Maldonado me hace recordar lo que el Rey Sabio, D. Alfonso, tan vinculado a nuestra tierra establecía hace 7 siglos en la Ley IV de su Segunda Partida: Y el que quiera ser Maestro debe dar algunas lecciones de los libros de aquella ciencia... Y si hay buen entendimiento del texto, y de la glosa de aquella ciencia y hay buena manera y desembargada lengua para mostrarla; y si respondiera bien a las cuestiones y preguntas que se le hicieren, debería después otorgar públicamente honra para ser maestro.

El Rey sabio concede en las Partidas una serie de privilegios a Maestros y Escolares para asegurar la tranquilidad y libertad en los espacios de ciencia y transmisión de conocimiento. En este mismo sentido, y muchos años después, se manifiesta el Prof. Juan López Somalo, decano de la Facultad de Derecho de la Universidad de Murcia en la apertura del curso académico 1870/71. *“El Sumo Hacedor ha dado a todos un guía seguro, la razón; un juez inexorable, la conciencia, a nadie se le ha concedido el privilegio exclusivo de la verdad; la misión del hombre es buscarle; he aquí por qué los pueblos modernos reivindican para nuestra especie la libertad”*.

Sras. y Sres.

Concluyo hablando de la recíproca fecundidad entre esta Academia y la ciudad, Murcia, que es su sede desde hace más de 200 años, acudiendo a las palabras de quien fuera su presidente, el Dr. Ramón Sánchez-Parra, en la celebración del 150 aniversario de esta corporación: *“La Real Academia de Medicina es eterna porque la Medicina es eterna y también eterna es Murcia, esta tierra querida y a la que de todo corazón ella está vinculada.*

Muchas gracias.



# Palabras del Presidente

❁ Manuel Clavel-Sainz Nolla ❁  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia



D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, durante el acto de inauguración de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

*Excelentísimo Sr. D. José Ballesta German,  
Alcalde-Presidente del Excelentísimo  
Ayuntamiento de Murcia y Académico  
de Número.*

*Excelentísima Sra. D<sup>ª</sup>. Isabel Sánchez-Mora Molina,  
Consejera de Educación y Universidades.*

*Excelentísima Sra. D<sup>ª</sup>. Encarna Guillén  
Navarro, Consejera de Sanidad.*

*Delegado de la Defensa capitán de navío D. Jose  
Ignacio Martí.*

*Ilmo. Decano de la Facultad de Medicina, Dr.  
Miguel Salom.*

*Directores Generales de Universidades D. Juan  
Monzó, y de Sanidad Dr. Manuel Molina Boix.*

*Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos de las  
Academias hermanas y de nuestra Real Academia  
Secretario General Enrique Ayuso y Directora  
Enriqueta Fernandez de Fundación HEFAME  
Señoras y señores,*

Una vez más tengo el honor de presidir el Acto de Inicio de Actividades de nuestra Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia y una vez más tengo que agradecer la generosa confianza de los Académicos de Número y la labor de la Junta de Gobierno que sin ahorrar esfuerzos coordina con un criterio claro y firme nuestras actividades. Y, por supuesto, mi agradecimiento a Dña. María Dolores Vicente por su atención constante para la buena marcha de la institución.

Las personalidades que me han precedido en el uso de la palabra han sido muy elogiosas con todos los que han participado en este acto, reconozco que no soy capaz de mejorarlas. Gracias por sus comentarios sobre nuestra Academia.

En la exposición de la Memoria de Actividades el Dr. Ginés Madrid ha condensado

impecablemente lo que ha sido el año 2016. Las Sesiones Científicas desarrolladas, con formatos muy definidos, son casi verdaderas monografías sobre aspectos concretos de la salud, que se han hecho desde el conocimiento o la investigación, desde la libertad de criterio y con el afán de promocionar y difundir el saber.

El Discurso Doctrinal del Prof. Aurelio Luna Maldonado sobre *“Relaciones entre ciencia y política. Las líneas prioritarias en la investigación médica. Problemas éticos”* ha sido una lección magistral, un lujo para la Academia; con reflexiones personales muy interesantes: análisis ético de los objetivos y resultados de los proyectos, donde el bien común y el interés general prevalezcan sobre cualquier interés económico, diseño de la política investigadora, las implicaciones del desarrollo, difusión y uso de las tecnologías de la salud, el dialogo entre los expertos y los políticos donde triunfe la inteligencia y el sentido común.

En relación con lo comentario sobre la aportación económica de la administración, cito el ejemplo del expresidente Obama, en su primer discurso después de su elección como Presidente, en el 2009, que tuvo lugar en la National Academy of Sciences dijo:

*“hay quienes dicen que no podemos permitirnos invertir en ciencia, que apoyar la investigación es un lujo en momentos definidos por la necesidad. Estoy totalmente en desacuerdo. La ciencia es esencial para nuestra prosperidad, nuestra seguridad, nuestra salud, nuestro medio ambiente y nuestra calidad de vida, más de lo que ha sido en cualquier tiempo pasado”.*

El impulso y promoción de la Academia a la ciencia y la investigación, se ponen de manifiesto con la convocatoria de premios que hoy se entregan; mi felicitación para los premiados y mi agradecimiento, muy sincero, a la ayuda inestimable de las Entidades patrocinadoras. Reitero también mi agradecimiento a las entidades, ya citadas por nuestro secretario Dr. Gines Madrid que hacen posible el

desarrollo de nuestras actividades, y con la esperanza de que nuestra colaboración sea cada vez más fructífera.

A propósito, a los más jóvenes les recuerdo el diálogo Parménides, donde escribe Platón:

*«Es hermoso y divino el ímpetu ardiente que te lanza a las razones de las cosas; pero ejercítate y adiéstrate en estos ejercicios que en apariencia no sirven para nada, y que el vulgo llama palabrería inútil, mientras eres aún joven; de lo contrario, la verdad se te escapará de entre las manos»*

Me sumo también al doloroso recuerdo de nuestros queridos académicos Antonio López Alanís y Ángel Fernandez Nafria, amigos y maestros; con tantos años trabajando y colaborando juntos, permanecerán siempre entre nosotros, haciendo muy actuales las palabras del Prof. Román Alberca

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

Nuestra Academia es una institución de servicio público para el estudio y la difusión de las Ciencias Médicas y de la Salud, siendo nuestro reto encontrar nuestro lugar en la época que nos ha tocado vivir, en un mundo cambiante como este; pero nuestro objetivo fundamental es esencialmente un servicio a la sociedad. Sin embargo, tengo la percepción subjetiva, que la sociedad considera que la aportación social de las instituciones es más bien limitada.

En la Academia buscamos a las personas más relevantes de cada ámbito, con categoría intelectual, profesional y científica, así como con completa libertad e independencia en sus opiniones y actuaciones, con el compromiso de llevar a cabo una actividad positiva, y tomar en consideración que ser académico no es sólo una merecida distinción o un gran honor, es, sobre todo, una tarea. El Dr. Pedro Guillen, Académico de Honor, decía:

*“No me importa la edad biológica ni que tengan pliegues en la piel, lo importante es que no tengan arrugas en el cerebro”.*

Los últimos Académicos Numerarios ingresados, Dres. Toledo Romero, Ayala de la Peña, Sánchez Álvarez y JJ Parrilla Paricio, cumplen perfectamente ese perfil.

En un mundo que demanda mentalidades globales, hay que tener sentido de la historia para poder analizar con profundidad cada uno de los acontecimientos que se van produciendo. Es verdad que el grado de desarrollo de las sociedades, demanda una especialización creciente en los conocimientos, pero estos se empobrecen y ensombrecen la idea de progreso si no van acompañados de una interpretación del contexto en el que se producen. Sin cultura científica no hay posibilidad de intervención razonable en el debate público actual sobre la mayoría de las cuestiones que de verdad importan a la comunidad de la que formamos parte. Esto se debe a que, como se ha dicho tantas veces, la ciencia es ya parte sustancial de nuestras vidas.

Carlos Pose, en el libro *“Gregorio Marañón: cumbre y síntesis para el siglo XXI”* 2008 escribe

*“En las facultades de medicina se enseñan algunas ciencias humanas, como sociología médica, antropología médica, psicología médica, historia de la medicina, etc., pero no se suele enseñar filosofía ni ética, siendo, como es, un tema fundamental para el análisis de conflictos morales en la práctica clínica. Y el Prof. Diego Gracia añade:” La razón es que la medicina exige ser una disciplina bicéfala, o lo que a veces se dice, la más humana de las ciencias y la más científica de las humanidades”.*

En su libro *“Para la tercera cultura”*, 2012, el filósofo Fernandez Buey reivindica la necesidad de fortalecer la necesidad de un acercamiento o reconciliación entre superar la fragmentación entre ciencias experimentales, sociales y humanidades. Es una necesidad que los humanistas abandonen actitudes ba-

sadas únicamente en la tradición literaria y que, en un camino recíproco, de doble vía, los científicos cultiven la formación humanística. No se trata de que el historiador se convierta en genetista experto ni de que el químico se especialice en literatura o teoría política. Es más bien, abogar por un concepto de cultura que supere la división entre ciencia y humanidades, que deje atrás cualquier tipo de rechazo y menosprecio hacia el saber del otro. Es necesario una cultura que sea crítica, por lo que los peligros de la ciencia, las implicaciones que se derivan de los avances, también tienen que estar presentes en el debate social.

En la inauguración de las Reales Academias del Instituto de España, el ministro de Educación Sr. Méndez de Vigo puso en evidencia el compromiso de todos nosotros con el progreso de España. Hoy es el tiempo para la claridad de ideas, para las decisiones fundadas en la perspectiva del futuro sin nostalgia por un tiempo ya desvanecido, y de mirar lejos estando a la altura de una nueva circunstancia histórica.

He dicho

En nombre de su Majestad el Rey, declaro inaugurado el inicio de actividades del curso 2017 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

Se levanta la sesión



# Necrólogicas



*In Memoriam*

**Ilmo. Sr. D. Manuel Fuentes Aynat**

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

27 de junio de 2017

Apertura y bienvenida

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Intervendrán como oradores

**D. Antonio Martínez Hernández**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**D. José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**D. Juan Antonio Ruipérez Abizanda**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia





# Necrológica\*

del Ilmo. Sr. D. Manuel Fuentes Aynat, Académico de Número  
(1931-2017)

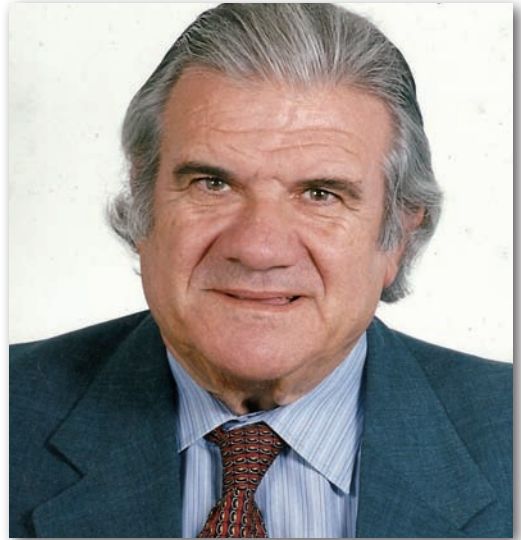
## 'Adiós a un compañero excepcional'

✿ Antonio Martínez Hernández ✿

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

El Dr. Manuel Fuentes de Aynat (Garrucha, Almería, 31/8/1931-Murcia, 26/4/2017), creador y pionero de la cardiocirugía murciana, es uno de los más dignos representantes de nuestra historiografía médica. Sin él no se concibe el actual Servicio de Cardiocirugía de la Arrixaca que, con su esfuerzo personal, preparación y rigor científico transformó un quirófono en uno de los más florecientes Servicios de España.

Para ese esfuerzo contó con una excepcional formación quirúrgica en la Cátedra del Prof. Enrique Hernández, en Granada, donde también realizó una tesis *Cum Laude* sobre el seno coronario de la que obtuvo dos grandes repercusiones. Por un lado, sus trabajos sobre retroplejía aplicados a prolongar la parada cardíaca en cirugía; por otro, una beca de formación con un pionero de la Cardiocirugía española, el Dr. Castro Fariñas, con el que llegó a formar un tándem tan perfecto que todo lo hacía pasar por las manos del Dr. Fuentes. Y eso, que su maestro era un científico de rigor, hasta el punto que un día salíamos los tres del hospital y apareció Sixto Obrador, hombre de frases perfeccionistas y rigurosas, y le dijo: "Disfruto con tu presencia, Castro, porque eres tan 'dogmático' que crees hasta en las vitaminas"; Obrador creía en el bisturí. Castro, ya jubilado, venía a visitarle en Garru-



D. Manuel Fuentes Aynat.

cha, y hasta le hizo entrega de su museo, que luego el Dr. Fuentes, con gran inteligencia y dignidad, lo donó a Canarias, su tierra natal.

Allí, el Gran Hospital de la Beneficencia General del Estado (hoy, "La Princesa", en Madrid) hicimos un amistad fraternal como residentes del mismo, hasta que yo me fui a Inglaterra, pero no perdí el "cordón umbilical" de mi buen amigo que, tanto insistió que a los dos años de estancia logró que me viniese a Murcia a convivir los malos y buenos momentos que nos dejaba la cirugía de aquellos días: un campo "sin trillar" carente

\* Leída el día 27 de junio de 2017, Sesión *In Memoriam*

del más mínimo armamentarium, tanto físico como farmacológico. Nuestro gran pecado, y así se lo dije siempre, fue no dejar más iconografía de los brillantes trabajos que se hicieron, como la desobstrucción “del tronco braquiocefálico”, en 1966, que hoy figuraría con letras de oro en la historia de la Medicina. Cuando se lo cantamos a los “Cardios” de Puerta de Hierro, naturalmente no lo creyeron porque su respuesta fue: “Hombre, es que ese tipo de cirugía, hoy se deja para Houston o Harvard”. Claro que podría haber contestado como el gran Prof. Casas, cuando en un homenaje le recriminaron que habiendo formado a tantos especialistas, no hubiese dejado más literatura, él contestó: “Tampoco Jesucristo y Sócrates, más importantes que yo, dejaron ningún escrito”.

También, como en nuestros corazones, el Dr. Fuentes ha dejado una huella imborrable en la Real Academia de Medicina, ya que no solo era el más asiduo asistente a todos los actos y conferencias, sino que siempre añadía su personal visión al tema que se tratase.

Aunque tendrás tu sitio en el Cielo, también siempre lo tendrás en nuestros corazones.

# Necrológica\*

del Ilmo. Sr. D. Manuel Fuentes Aynat, Académico de Número  
(1931-2017)

## 'In memoriam'

✿ Juan Antonio Ruipérez Abizanda ✿  
Catedrático de Cardiología de la Universidad de Murcia

El Dr. D. Manuel Fuentes Aynat, nace en Garrucha (Almería) el 31 de Agosto de 1931. Estudia Medicina en Granada siendo nombrado en esa fecha Profesor de Anatomía y Jefe de Mesa en Técnica Anatómica, dando así comienzo a su vocación de Cirujano.

En la Cátedra de Patología Quirúrgica el Profesor Hernández López le orienta a dirigir sus pasos y finalmente a su especialidad a la Cirugía Cardiovascular.

Realiza su Tesis Doctoral sobre *Sinistración del seno coronario post fistulización atrio-sinusal (Nueva técnica de revascularización del Corazón)*. Obteniendo la calificación de Sobresaliente *Cum Laude* en 1958. Ya en esa Tesis nos sugería la posibilidad de realizar un cortocircuito o canalización para una desconocida, en aquella época, intervención cardiaca con Circulación Extracorpórea.

En Granada se formó quirúrgicamente en la cátedra del profesor Enrique Hernández, realizando trabajos sobre "cardioplegia", trabajos que intentaban prolongar la parada cardiaca por facilitar la actuación sobre el corazón. Es obligado comentar que estando en la Arrixaca mejoró la composición de la cardioplegia y obtuvo, gracias a ello, resultados excelentes en la Circulación Extracorpórea.

Paso posteriormente al Gran Hospital de la



D. Juan Antonio Ruipérez Abizanda.

Beneficencia General del Estado, hospital de la Princesa de Madrid, teniendo como compañeros, entre otros, a los doctores Arcas, Rivera, etc. Fue su maestro el Dr. Castro Fariñas y en esa época (cuatro largos años), ayuda a realizar toda clase de intervenciones posibles con Circulación Extracorpórea e hipotermia de superficie para realizar intervenciones de estenosis pulmonares.

En 1967 es nombrado medico becario del Dispensario Central de Enfermedades del Tórax, lo que le permite incorporarse como cirujano cardiovascular al Sanatorio Antituberculoso de Ntra. Sra. De los Llanos de Albacete. En ese mismo año le nombran Jefe de Cirugía de Zona de Murcia y los enfermos del SOE

\* Leída el día 27 de junio de 2017, Sesión *In Memoriam*

los atiende en el Hospital Provincial en el Servicio que dirigía mi padre el Dr. Ruipérez Viguera. Cuando yo llego a España en el 68 nos unimos y formamos un pequeño equipo yendo al Sanatorio de los Llanos, el cómo Cirujano Cardiovascular y yo como Cardiólogo. En Albacete se operaron, tanto en el Sanatorio como en otros Centros, varias Estenosis mitrales, persistencia de Conducto arterioso, Coartaciones de Aorta, etc.

Esta relación se mantuvo durante muchísimos años hasta el punto que los fines de semana y con la connivencia de los cardiólogos de Alicante del Centro Cardiovascular de San Vicente de Raspeig se inició la Cirugía cardiovascular en dicho Centro.

En 1975 es nombrado adjunto y Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General del Hospital Virgen de la Arrixaca. Nosotros continuamos con la colaboración ya que desde Diciembre de 1969 pertenezco al staff de Medicina Interna desarrollando la Cardiología.

Posteriormente fue nombrado Jefe de Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

En esos años se inició la Cirugía cardiovascular con Extracorpórea y se rodeó de un equipo extraordinario que llevaba la anestesia, perfusión, cuidados postoperatorios en la UCI y cuidados en la planta de Cardiología, hasta el alta del paciente.

El 25 de mayo de 1982 y por sus grandes méritos fue nombrado Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Murcia.

Para terminar decir solamente que el Dr. Fuentes Aynat fue un pionero, maestro de cirujanos cardiovasculares, ejemplo de honestidad y entrega. Siempre le recordaremos con gran cariño personal y humano. Una persona a quien los murcianos nunca podremos olvidar y siempre pensar que tenemos mucho que agradecerle.

# Necrológica\*

del Ilmo. Sr. D. Manuel Fuentes Aynat, Académico de Número  
(1931-2017)

## ‘En recuerdo de Manuel Fuentes’

✿ Juan Antonio Ruipérez Abizanda ✿  
Catedrático de Cardiología de la Universidad de Murcia

Hace aproximadamente mes y medio la Sociedad Murciana de Cardiología me pidió que ante el fallecimiento del Dr. Fuentes escribiese un recuerdo del mismo para publicarlo en la Web de dicha Sociedad. Me mandaron lo publicado y efectivamente, comentaba que había nacido en Garrucha, que estudió medicina en Granada, su excelente Tesis doctoral sobre la Sinistración del seno coronario y sus múltiples trabajos sobre la Cardioplegia, que consiste en un conjunto de fármacos mezclados que se inyectan al paciente antes de la intervención con Extracorpórea y prolongan la parada cardiaca y así permite una corrección más fácil de las anomalías que presenta el paciente. Hable del contacto con mi padre, con Sánchez Conejero, etc. Después de leer los dos folios me quede como falto de algo, falto de mi hermandad con Manolo y es lo que les voy a exponer.

Antes de hacerlo si quiero comentar lo que escribí de todo corazón en el último párrafo: El Dr. Fuentes Aynat fue un pionero, maestro de cirujanos cardiovasculares, ejemplo de honestidad y entrega a los demás. Siempre le recordaremos con gran cariño personal y humano. Una persona a quien los murcianos nunca podremos olvidar y siempre pensar que tenemos mucho que agradecerle.

Bueno, ahora les voy a contar mi vida cardiológica con Manolo:

“Hola Manolo, cómo eres demasiado listo y sabias muy bien que yo iba a estar aquí hablando de nosotros, de cosas que sabemos los dos solamente.

Recién llegado del Instituto Nacional de Cardiología de México en el 68, te puse en contacto conmigo y me comentaste que en el Sanatorio Antituberculoso de Los Llanos de Albacete no había cardiólogo, y que tenía algunos medios para hacer una buena cardiología y ver con el enfermos probablemente quirúrgicos, efectivamente había un electrocardiograma, un Fonomecanocardiograma y de esta forma podíamos estudiar bien las valvulopatías y algunas cardiopatías congénitas. Operabas los casos que llegaban al Sanatorio y algunos casos se operaban en un Sanatorio Particular, yo le llamaba La Milagrosa porque nunca vi morirse ningún enfermo que tu operabas.

Íbamos el fin de semana, pasábamos consulta el sábado por la tarde, y después nos íbamos con el Cura a tomarnos unos chatos, Anselmo el Director no venía, pero más tarde si se apuntó Agustín Lorenzo que se estaba iniciando en la Cardiología.

Un día me dices, Juan Antonio me han traído un chico que yo creo que tiene una

---

\* Leída el día 19 de octubre de 2016, Sesión *In Memoriam*

Persistencia del conducto arterioso, no tiene una auscultación típica pero tienes que hacerle un cateterismo, te dije: Manolo estás loco, tenemos un equipo obsoleto de RX, el fono mecano muestra la posibilidad muy rara de un conducto arterioso variedad diastólica; tú tranquilo, no te preocupes, te traigo el catéter y si sigue su trayecto en "FI" el conducto, ya tenemos el diagnóstico y lo opero. Así hicimos se operó y que yo sepa por ahí sigue dando guerra.

Otro día operabas una estenosis mitral, te acuerdas, y con el dedo dentro de la aurícula al ir a cerrar los hilos que lo sujetaban se rompieron y te quedaste con el dedo dentro del corazón y como es lógico no lo podías sacar, me asuste, me encomendé a todos los Santos, como saque el dedo la paciente muere desangrada. Miro a Manolo y lo veo con la cabeza hacia el techo con esa mirada habitual, que algunos conocen, cuando se ponía a inventar algo, y me dice: Nene coge guante, rellénalo de algodón y el dedo índice del guante lo aprietas bien, así hice, y de pronto veo que con la mano derecha coge el guante y rápidamente saca el dedo izquierdo de la aurícula y mete el dedo índice del guante, no sangró, continuo con la operación y salió estupendamente. En fin no quiero cansarles más, hay muchas más anécdotas y con esta termino".

Para mí Manolo Fuentes ha sido uno de los mejores cirujanos cardiovasculares que he conocido y he conocido a muchos. Nunca te lo había dicho para que no te lo creyeras, pero ahora te lo digo. Adiós, espera, no te vayas, no te olvides de darles un abrazo muy fuerte a Salvador Sánchez Puerta y a Antonio López Alanís. Y para ti ya lo sabes, te echaré mucho de menos.

# Académicos de Honor





*La Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia*

**Académico de Honor**

Recepción y bienvenida

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Lectura acta nombramiento

**Ilmo. Sr. D. Ginés Madrid García**  
Secretario de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Discurso de recepción

**‘El modelo español de donación y trasplantes’**

**Excmo. Sr. D. Rafael Matesanz Acedos**  
Doctor en Medicina y Especialista en Nefrología  
Fundador y anterior Director de la Organización Nacional de Trasplantes

Discurso de contestación

**Excmo. Sr. D. Pascual Parrilla Paricio**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia y Catedrático de Cirugía del Hospital Clínico  
Universitario Virgen de la Arrixaca

24 de octubre de 2017



# El modelo español de donación y trasplantes

✿ Rafael Matesanz Acedos ✿

Doctor en Medicina y Especialista en Nefrología  
Fundador y anterior Director de la Organización Nacional de Trasplantes

Buenas tardes y antes que nada agradecer a la *Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia* el honor que supone estar aquí hoy para ser nombrado Académico de Honor y pronunciar esta conferencia.

Aunque a lo largo de mi vida profesional he tenido actividades muy diversas, tanto como clínico especializado en nefrología como de gestor de servicios sanitarios, sin duda mi presencia aquí responde a la que ha sido la obra central de mi vida profesional: la gestión de la donación y los trasplantes a través de la Organización Nacional de Trasplantes, la ONT. Un organismo estatal que tuve la oportunidad de echar a andar en 1989, hace ahora 28 años, y que ha conseguido algo tan complicado como es lograr una coordinación entre Comunidades, entre hospitales, entre profesionales sanitarios y no sanitarios, entre toda la sociedad en suma para un solo objetivo común: salvar vidas o mejorar la calidad de vida de cualquier enfermo que lo pueda necesitar.

Lo que hemos logrado entre todos en materia de trasplantes puede resumirse de una forma muy clara: cualquier ciudadano español, de cualquier comunidad que ha necesitado para seguir viviendo de un trasplante de corazón, de hígado, de riñón o de cualquier órgano, ha sido durante los últimos 25 años, el ciudadano del mundo con mayores



D. Rafael Matesanz Acedos, durante la lectura de su discurso de ingreso como Académico de Honor.

posibilidades de conseguirlo, y además en el seno de un sistema público, universal y sin discriminaciones positivas o negativas por motivos de posición económica, social, geográfica o de cualquier otra índole.

Si lo queremos ilustrar hay datos que resultan sencillamente apabullantes: Desde que

empezaron estas terapéuticas más de medio millón de españoles han recibido un trasplante de órganos, tejidos o células. Somos el único país en el que hay más pacientes con insuficiencia renal crónica con un riñón trasplantado que en diálisis y en algunas franjas de edad como los menores de 50 años más de las tres cuartas partes de los pacientes están trasplantados. O por ejemplo, comparando los resultados españoles con los de USA, la diferencia a favor de nuestro país a los 10 años es de más de 20 puntos de supervivencia tanto del enfermo como del órgano trasplantado. Somos por ejemplo el segundo país del mundo en cordones umbilicales almacenados en bancos públicos, solo por detrás de USA con una población 7 veces superior.

Pocas instituciones españolas gozan de tanto prestigio nacional e internacional. Aparte de los diversos galardones como el Príncipe de Asturias y otros muchos, hemos presidido los más importantes foros mundiales de trasplantes, desde el Consejo de Europa durante 7 años, el Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante que dirigimos con la OPS desde su creación en 2005, hemos liderado en 2010 la Directiva Europea de Trasplantes por la que se regulan en este momento todas estas actividades en la Unión Europea, somos organismo colaborador de la OMS y asesores de esta organización, y de multitud de países de todo el mundo que acuden a nosotros en busca de consejo o colaboración con un solo objetivo: mejorar la organización de la donación y el trasplante de órganos. Es más que probable que el "Modelo Español" de donación y trasplante haya salvado más vidas fuera que dentro de nuestro país, precisamente por esta proyección exterior, motivo por el cual recibimos en 2010 el *Premio Príncipe de Asturias de Cooperación Internacional*.

.....

Naturalmente todo esto tiene unas bases muy sólidas: La primera y principal nuestro Sistema Nacional de Salud, del que emana

todo el sistema de donación y trasplantes y en el que nuestra misión ha sido extraer lo mejor. Curiosamente, la crisis económica ha tenido entre sus múltiples consecuencias negativas, algunas bastante positivas y sin duda una de ellas ha sido un sensible aumento del aprecio y reconocimiento popular ante el temor de que lo conseguido pueda perderse, y eso sin duda tiene un componente positivo de cara al futuro.

La segunda es la profunda conexión con la sociedad que a fin de cuentas es la que hace posibles los trasplantes con sus donaciones por un lado y el sostenimiento del sistema con sus impuestos por otro. Nuestro sistema de trasplantes se basa en la solidaridad y el altruismo: todo el mundo debe donar de una manera altruista porque todo el mundo lo puede necesitar y entonces lo va a conseguir sin que como decíamos antes quepa admitir la discriminación positiva o negativa.

Pero como decía, la misión de la ONT es sacar lo mejor de la sanidad española en este campo. Para ello cuenta en primer lugar con una gran plantilla, que no una plantilla grande, de la oficina central de la ONT: 8 médicos, 13 enfermeras y toda la estructura de gestión, informática etc., en total unas 40 personas formadas a lo largo de los años y que en el momento actual se encuentran en lo mejor de su carrera profesional, en un trabajo que no se improvisa ni se aprende fuera: lo hemos ido creando y reinventando cada día y es uno de nuestros principales activos. Además, me atrevo a decir que una de las claves del éxito de este organismo es su pequeñez en lo que equivale a agilidad.

Pero esta plantilla por si misma no sería nada si no se complementara perfectamente con una estructura periférica formada no solo por los 17 coordinadores autonómicos, y los alrededor de 400 coordinadores hospitalarios en toda España, sino por los más de 17.000 profesionales de todas las categorías que hemos ido formando a lo largo de este cuarto de siglo, y los centenares de equipos de trasplante de órganos tejidos y células, que cons-

tituyen en su conjunto la mejor garantía de futuro. Nosotros somos un organismo coordinador de gestión horizontal que alcanza su mayor significado en un estado descentralizado como el que vivimos y en el que cada CA tiene sus competencias plenas pero necesita de la colaboración de las demás para alcanzar su máximo rendimiento. Cualquier decisión relevante sobre donación y trasplante se toma por acuerdo de las 17 CCAA, sin distinción de color político y muchas veces después de amplias discusiones, pero se pueden contar con los dedos de la mano las veces que en un cuarto de siglo ha habido que llegar a una votación por falta de acuerdo.

De esta forma llevamos a cabo la gestión de personas, de recursos, de información, de formación de profesionales, de concienciación de la población... todo lo que es necesario para que el sistema funcione a la perfección las 24 horas del día.

Lo logrado en suma ha sido posible gracias a una colaboración leal y continua de todos en la que nadie por si solo podría haber logrado ni de lejos los resultados cuantitativos ni cualitativos que hemos conseguido entre todos. Murcia ha sido referencia en muchos aspectos de la donación y el trasplante, como por ejemplo el hecho de haber roto en el trasplante hepático el oligopolio Madrid – Barcelona que existía en los ochenta, está en los primeros puestos por cifras de donantes, la cuarta en 2016 con 5 veces más donantes que Alemania, además de recibir a enfermos de otras comunidades sobre todo para trasplante hepático o de médula. España le debe mucho a Murcia, pero a su vez Murcia también se ha beneficiado en múltiples aspectos de las innovaciones surgidas en otros puntos del estado y de los órganos donados en otros lugares y trasplantados en el hospital Virgen de la Arrixaca, y al final los únicos beneficiados son los enfermos de toda España.

Me atrevo a decir que si esta forma de actuar se hubiera aplicado a otros muchos aspectos de nuestra vida pública, todo iría mucho mejor.

.....

Para la ONT y para todo el SNS, los años de crisis han sido sin duda tremendamente complicados. Todo se ha hecho mucho más difícil, el sistema se ha visto muy tensionado en muchos aspectos y no reconocerlo sería esconder la realidad.

Conocíamos de entrada los desastrosos efectos que tuvo la crisis en los sistemas de trasplantes de Portugal, Grecia e Irlanda, los tres países rescatados, con caídas espectaculares de sus índices de donación y conocíamos las enormes dificultades que para el sistema trajo la crisis de los años noventa, precisamente cuando el sistema estaba despegando. Por ello, incluso antes de que oficialmente se reconociera la dificultad de la situación, se establecieron con las CCAA y con los profesionales unos acuerdos de racionalización de los recursos disponibles, ya sea referidos a desplazamientos, guardias etc. que la verdad es que han recibido un respaldo muy sensato por parte de todos.

El problema es que obviamente las donaciones y los trasplantes se llevan a cabo en los hospitales y éstos cuentan hoy con menos personal, menos camas de UVI, menos recursos en suma que hace 5 años mientras que nuestros profesionales sanitarios, como otros estamentos de nuestra sociedad, han visto decrecer muy sensiblemente su poder adquisitivo.

Pese a todo ello, la actividad no solo no ha caído, sino que ha aumentado sensiblemente hasta encontrarse en el momento de mayor crecimiento desde la creación de la ONT, lo que sin duda no es fácil. El sistema se ha reinventado con nuevos programas como la donación en parada cardíaca o la decisiva implicación de los médicos de urgencia, de manera que si 2016 finalizó con máximos históricos de 43,4 donantes pmp (52,1 en Murcia) pulverizando todos los récords, todo hace pensar que este año se van a superar los 45 donantes, algo difícilmente imaginable hace tan solo una década cuando nuestro objetivo era llegar a

los 40. De igual manera, se han triplicado los donantes de médula en solo 5 años al pasar de 100 a 300.000, alcanzando una velocidad de crucero de 100.000 al año igual a todos los conseguidos hasta 2011. En suma, ante el riesgo evidente de la crisis, tanto la sociedad como los profesionales sanitarios han respondido de manera contundente y han puesto de manifiesto la solidez del sistema.

.....

Es importante como reflexión general, que nuestro Modelo de Donación y Trasplantes es un “*Sistema de Gestión Integrada, de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células*”. Es lo que nos caracteriza, el carácter original que nos ha hecho únicos en el mundo, y cualquier intento de desregularización o privatización de alguno de estos brazos del sistema lo podría hacer saltar en pedazos: no es ya que los sectores público y privado puedan convivir y de hecho lo vengán haciendo sin grandes problemas en determinados campos de los trasplantes de tejidos y células. Sin embargo, algo tan sensible como la donación y el trasplante tiene que estar regulado y controlado por las autoridades sanitarias competentes. Hay bastantes experiencias internacionales que ponen de manifiesto los riesgos de estas conductas de las que hay que huir a toda costa.

.....

Una de las cosas que siempre he tenido claras, es que en el mundo en que vivimos, y especialmente en las aéreas más cambiantes, y los trasplantes sin duda lo son, no cabe el inmovilismo. Hay que cambiar continuamente si quieres estar arriba, y además hay que hacerlo con la suficiente antelación como para que la improvisación no arruine una idea que puede ser buena pero que tiene que estar muy meditada para que llegue a buen puerto.

Por poner un ejemplo: la donación en

parada cardiaca, que ya representa la cuarta parte de los donantes en España, y alrededor del 40% en algunas CCAA, y que es el gran motor que está impulsando estos aumentos espectaculares de donantes es posible gracias a una serie de decisiones que se tomaron en el 2008 con acuerdos técnicos profesionales, que se aprovecharon de la directiva europea del 2010, que redactó y lideró la ONT y que se plasmaron en la legislación española en el 2012, en el último Real Decreto de trasplantes. Algo similar cabe decir de las donaciones en cadena u otras innovaciones que continuamente incorporamos al sistema.

Esto habría sido imposible con un organismo sometido a los vaivenes políticos como tantos otros, sin una perspectiva más allá de la legislatura en curso.

De la misma forma que hay que renovar las ideas, hay un reto pendiente que es la renovación de las personas, de los equipos de coordinación y trasplante. El relevo generacional no es fácil porque supone cambiar una intervención estrella y mediática hace 30 años por intervenciones realizadas casi de forma industrial que es el punto en el que estamos. Un trasplante de hígado o de corazón hace ya muchos años que dejó de tener relevancia mediática. Son ya muchos los equipos españoles que han pasado de los mil trasplantes hepáticos y algunos más de dos mil y ni siquiera eso es noticia. Hoy lo que importan son los resultados, el tiempo en lista de espera, la mortalidad, todos conceptos colectivos, de gestión, que no se refieren a un paciente concreto salvo en casos muy complejos como los multiviscerales o los multitejidos (brazos, cara, etc.).

Es un reto sin duda y es responsabilidad de la ONT seguir manteniendo la llama del entusiasmo con el fin de que nuestro sistema no acabe por experimentar una obsolescencia programada como les ocurre a nuestros electrodomésticos. Los últimos años de crisis en los que la contratación de médicos jóvenes se ha visto reducida al mínimo han agravado el problema. Si es verdad que la recuperación

está ahí, va a haber que hacer un esfuerzo importante a todos los niveles para ir renovando toda esta generación de profesionales, entre los que me incluyo y que hemos conseguido estos resultados, pero que tenemos un problema en común: que cada año que pasa tenemos un año más y es preciso dejar paso a las nuevas generaciones.

.....

Y para finalizar estas reflexiones, decir que los trasplantes son reflejo de muchas cosas. Nuestros donantes envejecen porque nuestra sociedad envejece y como país desarrollado, evita las muertes evitables en los jóvenes. En contra de lo que pudiera pensarse, solo un 4% de los donantes se debe a accidentes de tráfico cuando hace 30 años eran más de la mitad. Hemos recibido un aluvión de inmigrantes en las últimas dos décadas y como consecuencia, el 11,7 % de nuestros donantes ha nacido fuera de España. Son un reflejo de la sociedad y hacen que ésta se pueda mirar en el espejo y aprenda a reconocer tanto sus virtudes como sus defectos porque al estar perfectamente medidos y comparados con lo que ocurre en el resto del mundo o lo que ocurría en España hace 25 años, nos permite apreciar las variaciones y detectar los problemas y las soluciones.

Una de las características de la ONT es que sus actuaciones son un factor de cohesión nada desdeñable del sistema nacional de salud. Fíjense que cuando hacemos los balances anuales, una de las cosas que analizamos es el balance tanto de órganos como de enfermos trasplantados entre comunidades. Entre un 20 y un 25% de los trasplantes que se hacen cada año en España se hacen con órganos donados en otras comunidades. Hay comunidades como Madrid, Cataluña, Cantabria o Galicia que reciben bastantes más órganos que los que envían porque tienen más centros de referencia, donde a su vez van pacientes de otras partes de España, o bien sus equipos tienen criterios más avanzados y trasplantan

órganos que no son utilizados en sus lugares de origen. Otras, como Euskadi, Asturias, Rioja etc., tienen los mayores índices de donación y los envían a otros lugares donde a su vez van sus pacientes a recibir tratamiento. Por poner un ejemplo, la tercera parte de los trasplantes de Madrid, la cuarta parte de los de Cataluña, o la mitad de los de Cantabria se vienen realizando con órganos donados en otras comunidades. Murcia envía riñones a otras comunidades, pero en cambio hace un balance positivo de hígados por la gran actividad del equipo del Profesor Parrilla.

La conclusión es muy clara: Ninguna comunidad por si sola conseguiría ni de lejos los resultados tanto cuantitativos como cualitativos que consigue yendo con las otras 16 en la misma dirección, y todo ello en beneficio de nuestro único objetivo: la mejor atención al enfermo. Todos ganamos cuando vamos unidos y los trasplantes contribuyen día a día a demostrarlo salvando miles de vidas. Muchas gracias por su atención.



De izquierda a derecha: D. Manuel Villegas García, D. Rafael Matesanz Acedos y D. Manuel Clavel-Sainz Nolla.





# Discurso de contestación del Dr. Rafael Matesanz Acedos

❁ Pascual Parrilla Paricio ❁

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia y Catedrático de Cirugía del Hospital Clínico  
Virgen de la Arrixaca

El Dr. Matesanz es una de esas pocas personalidades en el mundo de la Sanidad Española, Europea y Mundial que no precisa ningún tipo de presentación. Pero yo sí me quiero referir a los puntos más importantes de sus aportaciones profesionales y científicas, así como a desvelarles algunos rasgos de su faceta humana que hemos tenido la oportunidad de conocer y disfrutar sus amigos de Murcia a lo largo de muchos años.

Nacido en Madrid el 22 de Octubre de 1949, está casado, es padre de dos hijos y además, es abuelo en ejercicio. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad

Complutense de Madrid en 1972, se doctoró en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de esta misma ciudad en 1979. Especialista en Nefrología, comenzó a ejercer como Jefe de Sección en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid en el año 1977, actividad que se prolongó durante más de 10 años y a lo largo de la cual tomó contacto con la atención clínica integral de los pacientes con insuficiencia renal crónica, lo que incluía los programas de diálisis y trasplante, lo que le confirió una especial sensibilidad para la donación de órganos en su ulterior ejercicio profesional.



D. Pascual Parrilla Paricio, durante el discurso de contestación como Académico de Honor del D. Rafael Matesanz Acedos.

Sin duda, podríamos acabar esta presentación definiéndolo como el auténtico impulsor y director, desde sus inicios en Septiembre de 1989, de la *Organización Nacional de Trasplantes* (ONT), organismo técnico del Ministerio de Sanidad destinado a la promoción, planificación y coordinación de toda la actividad de donación y trasplante de órganos, tejidos y médula ósea en España. Ha sido, por tanto, el máximo responsable del modelo organizativo, conocido internacionalmente como “Modelo Español”, que ha llevado a nuestro país a ocupar, con gran diferencia respecto al resto, el primer lugar del mundo en tasa de donación y trasplante de órganos sólidos y que, a continuación, nos va a explicar en su conferencia magistral. Ha estado casi 30 años en la dirección de la ONT hasta su reciente jubilación, exceptuando el paréntesis de su traslado “forzoso” a la Toscana italiana donde organizó el sistema de donación de órganos y trasplantes, llegando a alcanzar tasas similares a las españolas, lo que pone de manifiesto su gran profesionalidad y capacidad de liderazgo.

Quisiera reseñar que durante 4 años (1996-2000), sin dejar de ser Presidente de la Comisión Nacional de Trasplantes, máximo organismo de coordinación interregional en España en esta materia, se atrevió a hacer una incursión por la política sanitaria del Estado Español como Director General de Asistencia Sanitaria del Instituto Nacional de la Salud (INSALUD), responsable de la asistencia primaria y hospitalaria en 10 de las 17 regiones españolas, imprimiendo su estilo motivador que influyó positivamente en la renovación de la Gestión en cuanto a eficiencia y calidad de todos los hospitales públicos de nuestro país que estuvieron bajo su dirección.

El Dr. Matesanz ha mostrado a lo largo de su trayectoria profesional su dimensión europea y mundial con innumerables compromisos de responsabilidad y participación, contribuyendo a marcar el progreso y el fomento de la donación y trasplantes de órganos. En esta línea, desde 1995 hasta 2000 y de 2003

a 2005 fue Presidente de la Comisión de Trasplantes del Consejo de Europa y Vicepresidente de la misma entre 2005 y 2007, asesorando oficialmente en materia de donación a numerosos países tales como Italia, Grecia, Reino Unido, Argentina, EEUU, etc... También es importante destacar su nombramiento como Presidente del Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplantes en el año 2005, responsabilidad que viene ejerciendo hasta la actualidad y que refleja toda una labor de muchísimos años para expandir el modelo español de donación de órganos a Iberoamérica, con numerosos proyectos tales como el Proyecto Alianza, mediante el cual centenares de médicos iberoamericanos se han formado como coordinadores de trasplantes en los hospitales españoles.

Un rasgo a destacar de su profesionalidad ha sido el rigor y la seriedad que han impregnado todas sus actividades. Su mentalidad científica ha tenido un gran protagonismo en su quehacer diario desde sus inicios. Muestra de ello son sus más de 500 publicaciones, la mayoría en revistas de alto factor impacto en el área de Trasplantes, más de 200 capítulos de libros y alrededor de un millar de ponencias y conferencias en congresos y foros nacionales e internacionales. Fue Director de la Revista Española de Trasplantes (órgano oficial de la ONT) y del Transplant Newsletter (de la Comisión de Trasplantes del Consejo de Europa).

Este bagaje científico le valió innumerables premios y reconocimientos a su persona y a su labor. Sabemos que está especialmente orgulloso de su reconocimiento, que él generosamente ha compartido con todo su equipo de la ONT, como Premio Príncipe de Asturias de Cooperación Internacional 2010 en su calidad de Director y Fundador de la Organización Nacional de Trasplantes. Hace ya casi 20 años, el prestigioso Premio Rey Jaime I a la Medicina Clínica en el año 1999, concedido por la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados y el Gobierno de la Comunidad Valenciana.

También podemos citar otros recono-

cimientos relevantes, como son el Premio Rey Jaime I a la Medicina Clínica en el año 1999, concedido por la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados y el Gobierno de la Comunidad Valenciana, la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad (2006), la “Orden del Mérito de Duarte, Sánchez y Mella” de la República Dominicana, la Gran Cruz de la Orden del Dos de Mayo (2016) ó el Premio Teófilo Hernando (2012).

En el ámbito académico y de Colegios profesionales, además de Doctor Honoris causa en varias universidades españolas y extranjeras, es Académico de número de la Academia Médico- Quirúrgica Española desde 2010 y Académico Correspondiente Honorario de la Real Academia Nacional de Medicina desde 2013.

Esta trayectoria profesional y humana no sólo justifica el sobrado merecimiento del Dr. Matesanz para su nombramiento como Miembro Honorífico de esta modesta Academia, sino que su presencia nos honra y nos otorga un impagable prestigio científico y académico.

Finalmente, antes de escuchar la excelente conferencia que vamos a tener el placer de escuchar, quiero expresar en público al Dr. Matesanz mi agradecimiento, el de mi equipo y el de todos los trasplantadores de Murcia por su apoyo incondicional y la defensa que ha hecho de nuestra Región desde hace casi 30 años. Gracias a su defensa del modelo de descentralización de los programas de trasplantes, Murcia fue la tercera región española en realizar trasplantes de hígado, tras Cataluña y Madrid. Ha venido en incontables ocasiones a Murcia a reunirse con nosotros, a asesorarnos en el desarrollo de numerosos programas y, además, cada vez que se lo hemos pedido, a reunirse con nuestros políticos para explicarles la importancia de la donación y de los trasplantes, así como la importancia de la participación de nuestra Región a nivel del estado español. Todas estas reuniones han ido consolidando una relación de amistad entrañable y, para nosotros, muy enriquecedora.

No quiero acabar sin señalar que la famosa frase de Sir Winston Churchill “Nunca tantos debieron tanto a tan pocos”, referida a los pilotos de la RAF que sobrevolaban el cielo de Londres para defender la ciudad de los bombardeos alemanes, cobra un protagonismo singular en la persona del Dr. Matesanz. Él ha sido el artífice de un modelo de donación de órganos que ha permitido “renacer” a un sinnúmero de pacientes. Por su buen hacer profesional, por su amistad y por honrarnos en el día de hoy con su presencia.

*Muchas gracias, Dr. Matesanz.*



# Apuntes.

## Historia trasplante de órganos

del Dr. Rafael Matesanz Acedos

✿ Manuel Clavel-Sainz Nolla ✿

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

En las *Sagradas Escrituras* en un pasaje del Génesis 2:7 recordaran que se dice:

*«Entonces Jehová Dios formó el hombre del polvo de la tierra, y sopló en su nariz aliento de vida, y fue el hombre un ser viviente.»*

Y a continuación creó a Eva a partir de la costilla de Adán; es un ingenioso trasplante heterólogo que se resolvió dando lugar nada menos que a un ser vivo. En el libro profético de *Ezequiel* 11:9 en referencia a la reunificación de los judíos en Israel, Jehová por boca del profeta; anuncia que

*“Vendrán ellos y retiraran de todos sus ídolos y todas sus monstruosidades, les quitará sus corazones de piedra y los sustituirá por otros de carne”*

Es, con mucho, la primera alusión a un trasplante cardíaco.

Las civilizaciones Grecia, Roma, India, Hebreos e Islam nos dejaron un muestrario de la mitología y el Cristianismo de milagros, entre los que destacan San Cosme y San Damián que trasplantaron a un enfermo la pierna de un criado negro que acababa de fallecer. Las versiones son variopintas, el donante era un etíope, un moro o un negro, y el receptor un mercader, un presbítero o un sacerdote; el suceso dio lugar a representaciones prolíficas

mayoritariamente entre los siglos XIV a XVI. La medicina, de la mano del Premio Nobel Alexis Carrell, filósofo y médico, en 1908, logró trasplantar la pata de un foxterrier negro en el cuerpo de uno blanco y viceversa, emulando a San Cosme y San Damián. Y no olvidemos tampoco la cirugía empírica con unos monstruos perturbadores tipo Frankenstein y otros engendros difícilmente asimilables

Los pasos dados posteriormente han sido grandes. Hemos llegado hasta las puertas de los implantes orgánicos que abrirían un fructífero camino en el siglo xx. Sin embargo, para transformar los mitos en realidad hay que pagar, en ocasiones, un alto precio. Algunos trasplantados tienen dificultades para integrar psicológicamente el órgano del donante en su propio cuerpo, de tal forma que perciben el órgano como un cuerpo extraño que introduce unos rasgos del donante. Este problema fue denominado por Dubovsky, Metzner y Warner (1979) como Síndrome de Frankenstein, debido a que el paciente se sentía confeccionado con trozos de cadáveres.

El estadounidense Thomas E. Starzl (1926-2017) que llevo a cabo el primer trasplante de hígado y considerado “el padre de los trasplantes modernos”, en el primer capítulo de *El hombre puzzle* (1994) escribe:

*«Todo paciente que recibe órganos de otro [o de otros], tanto si es uno o son varios, se convier-*

te en un puzzle. No se trata solamente de que una persona adquiera un hígado o un corazón nuevos; el resto del organismo debe sufrir una profunda adaptación antes de aceptar el nuevo órgano. Además, también cambia la forma de pensar y de ver el mundo. Es imprescindible saber cómo se adaptará física y mentalmente cada paciente. Algunos descubren un mundo mucho mejor del que hasta entonces habían conocido. Otros se sumergen en un estado en el que su vulnerabilidad se vuelve en su contra, con una agresividad que nunca hubieran imaginado».

En el futuro no sólo serán la técnica, la farmacología y otros factores médicos y quirúrgicos quienes decidirán el futuro de los trasplantes. Habrá que tener en cuenta sin duda aspectos variables éticos, jurídicos y psicológicos para obtener resultados favorables, sanos y viables. El experto en bioética el Dr. Diego Gracia, al comienzo del presente milenio escribió:

*“aunque no es fácil predecir el futuro, hay indicios de que durante las próximas décadas puede producirse una auténtica revolución que coloque todo este tema a un nivel completamente nuevo y distinto del anterior. La posibilidad de que los órganos procedan de animales manipulados genéticamente o que sean de origen completamente artificial, permitirían convertir los órganos para trasplante en productos sanitarios como cualesquiera otros, como los fármacos o los aparatos diagnósticos, y por tanto comercializables por las empresas productoras exactamente igual que se hace con cualquier otro producto sanitario. Esto obligaría a elaborar normas completamente nuevas de manejo de estas situaciones.”*

Hay otra posibilidad, no menos remota que la anterior. En su discurso de ingreso como Académico de Honor de nuestra institución, Juan Carlos Izpisua, nos aventuró:

*“seremos capaces de conseguir hacer crecer te-*

*jididos y órganos en un animal, de manera que un organismo de una especie genere un órgano compuesto por células de otra especie para poder ser trasplantados en humanos”.*

El trabajo es un paso más hacia el camino de crear órganos humanos en incubadoras animales. De hecho, Izpisúa dedicó su trabajo al Dr. Rafael Matesanz, con estas palabras:

*“Para mí el quehacer diario de la ONT y de Rafa ha sido una fuente de inspiración continua para llegar hasta aquí, y es algo de lo que todos los españoles debemos de estar muy orgullosos”*

Dr. Rafael Matesanz, nos unimos a ese orgullo nacional, no hay premio ni distinción suficientes para compensar su ingente trabajo que tantas vidas ha salvado. No le quepa ninguna duda de que a partir de hoy nuestra Real Academia ha aumentado su prestigio y siempre le agradeceremos muy sinceramente que haya aceptado ser uno de sus miembros.

**Deja que el ayer sea una lección, hoy una acción, mañana una esperanza.**

He dicho

# Palabras del Consejero de Salud al Dr. Rafael Matesanz Acedos

❁ Manuel Villegas García ❁  
Consejero de Salud de la Región de Murcia

*Autoridades académicas,  
Académico de Honor,  
Dignísimas autoridades,*

En nombre del Gobierno de la Región de Murcia y en particular del presidente, Fernando López Miras, quiero trasladar a la Real Academia de Medicina y Cirugía el reconocimiento a su trabajo, por atesorar la historia y el conocimiento de nuestra medicina, de la que podemos presumir sin disimulo y con el orgullo de contribuir como región y como sociedad al engrandecimiento de nuestro sistema público de salud.

El acto de hoy no sólo debemos entenderlo como una declaración de gratitud a un hombre visionario: el Dr. Rafael Matesanz, que es la esencia, en el fondo y en la forma, de la Organización Nacional de Trasplantes en España. Esencia que confiamos salvaguarde quien le ha sucedido en la responsabilidad de dirigir esta organización.

El acto de hoy, con el permiso de nuestro recién nombrado Académico de Honor, es también el reconocimiento, y siempre serán insuficientes, a los hombres y mujeres de esta Región que vienen demostrando una generosidad infinita en medio del dolor por la pérdida de un ser querido.

La Región de Murcia es muchas cosas, pero por encima de todo es solidaria, generosa, entregada, espléndida con el prójimo... y su máxima expresión en este sentido la he-

mos alcanzado con la donación de órganos y tejidos.

Como consejero de Salud de la Región de Murcia tan sólo puedo añadir el agradecimiento al Dr. Matesanz por haber construido la ONT bajo los principios de solidaridad, igualdad y equidad en el acceso al trasplante, y reiterar el compromiso de esta Región, de su organización sanitaria y de su equipo de trasplantes con la ONT.

Dr. Matesanz, enhorabuena.

Muchas gracias.





*La Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia*

**Académico de Honor**

Recepción y bienvenida

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Lectura acta nombramiento

**Ilmo. Sr. D. Ginés Madrid García**  
Secretario de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Discurso de recepción

**‘Diálogos bacteria-virus.**

**Discusiones letales, acuerdos vitales’**

**Excmo. Sr. D. Francisco Juan Martínez Mojica**  
Doctor en Biología. Investigador y Profesor Titular del Departamento de Fisiología,  
Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante

Discurso de contestación

**Ilma. Sra. D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López**  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**9 de noviembre de 2017**



# Diálogos bacteria-virus. Discusiones letales, acuerdos vitales

✿ Francisco Juan Martínez Mojica ✿

Doctor en Biología. Investigados y Profesor Titular del Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante

Exmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla,  
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos,  
Señoras y Señores.

## Preámbulo

Mi presencia hoy aquí, en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, en esta sesión extraordinaria de toma de posesión como Académico de Honor, siendo yo el protagonista, les puedo asegurar que no entraba dentro de mis planes. No por falta de anhelo, sino porque no es saludable aspirar a lo que, bajo la propia perspectiva, está fuera del alcance. La medicina siempre pensé que lo estaba, sobre todo porque el irremediable desvanecimiento que experimentaba al contemplar el fluir de la sangre, propia o ajena, fuera de sus conductos habituales, podría ser incompatible con la práctica médica. Ahora sé que este desliz de la mente no debería haber sido un impedimento. Mi médico habitual me convenció de ello, al confesarme en una ocasión, cuando consiguió reanimarme tras una simple extracción de sangre, que él también llegó a sufrir algún vahído en semejantes circunstancias. Finalmente estudié Biología, lo que desde niño me había encandilado. Para ello me vine



D. Francisco Juan Martínez Mojica, durante la lectura de su discurso de ingreso como Académico de Honor.

a vivir a Murcia, a la Calle Pico de la Panocha. El primer año lo cursé en el Campus de la Merced. Desde entonces, probablemente por los gratos recuerdos y por la imborrable huella que deja la primera vez que se abandonaba la protección del hogar, el claustro de la actual Facultad de Derecho, sus aledaños, y en especial la Taberna Los Lebrillos, han formado parte de mis sueños más recurrentes. Después nos trasladamos al Campus de Espinardo. Allí llegamos a recibir algunas clases en aulas de la Facultad de Medicina, donde

una buena parte de mis compañeros anhelaban poder matricularse algún día; esta era su primera opción cuando accedieron a la Universidad, que no pudieron cumplir por falta de expediente, un mal común entre los estudiantes de Biología de entonces. Pero este no era mi caso. Biólogo por convicción, finalicé la carrera, me incorporé a un departamento de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alicante para hacer el doctorado, donde di mis primeras clases, de Genética Humana y de Microbiología Clínica, a estudiantes de Medicina. Esta fue mi relación más estrecha con la “Ciencia de Galeno”, hasta que, por avatares de la investigación, el estudio de la biología molecular de unos microorganismos inoocuos para el hombre, cuyo hábitat se restringe a ambientes salobres, me ha llevado a una situación sobrevenida maravillosa y, entroncada de lleno con la salud.

Recibo este nombramiento con el orgullo de quien forma parte de un colectivo que está convencido de la importancia de la labor investigadora para el avance de la ciencia en general, y de la medicina en particular. Lo acepto de buen grado con la satisfacción de comprobar que quienes me lo conceden participan de esta creencia. Les agradezco enormemente que me hayan honrado con este reconocimiento a mi humilde contribución al bienestar de las generaciones futuras.

Dña. María del Rocío Álvarez López, Rocío, gracias por tu iniciativa al proponerme, por tu gentileza y elegancia al gestionar mi aturdimiento inicial cuando tuviste la deferencia de acudir a mi despacho para comunicarme tus intenciones y, sobre todo, por transmitirme un aprecio que va más allá de mis opinables méritos científicos.

Por esa consideración que han tenido todos ustedes hacia mi persona, espero no desmerecer este solemne acto con mi asumida torpeza verbal, que confío sea compensada por el contenido de lo que les voy a relatar a continuación.

## Introducción

Son numerosos los antecedentes a lo largo de la historia de la humanidad que ponen de manifiesto aquello de “la necesidad agudiza el ingenio”. Y está fuera de toda discusión que las necesidades más imperiosas surgen cuando se pone en riesgo la vida. Cuanto mayor es el número de vidas en peligro, mayor es la intensidad con la que la sociedad busca una solución y, en consecuencia, mayor la de que se encuentre. Tristemente, una buena prueba de ello es cómo los conflictos bélicos han estimulado la investigación en tecnología y ciencia, repercutiendo de manera espectacular en el avance de la medicina. Algunos de los mayores progresos en clínica surgieron durante las dos grandes guerras. Son dignos de mención el desarrollo de las primeras máquinas portátiles de rayos X (los ‘*petites Curie*’, como se les bautizó), las toallas sanitarias de celulosa, el DDT, los primeros aerosoles anti-mosquitos, los primeros programas de vacunación generalizada o la producción masiva de antibióticos tras rescatar del olvido las observaciones de Alexander Fleming realizadas años atrás.

Aunque las bacterias están desprovistas de ingenio, la presión selectiva que ejercen sobre ellas sus depredadores, lo virus, suple esta carencia. Pero los virus no se quedan en zaga. La incesante guerra bacteria-virus ha motivado la elaboración por ambas partes de “ingeniosas” armas moleculares de ataque, defensa y contrataque, depuradas por el tiempo, la experiencia, la evolución. Esa misma fuerza impulsora, la selección natural, garantiza que, a pesar del fragor de la batalla, no se llegue a la aniquilación total del enemigo; porque el enemigo dispone de una información que podría resultar útil en situaciones comprometidas. Este diálogo afecta a la vida del planeta en su conjunto; los seres humanos podemos llegar a sucumbir como consecuencia de sus confabulaciones, pero también podemos vivir más y mejor readaptando a nuestras necesidades tan refinado armamento.

Dediquémosles unos minutos a estos inquietantes microorganismos, a cómo interaccionan entre ellos y a cómo hemos sabido aprovechar sus conflictos, en el ámbito de la medicina.

## Descubrimiento de las bacterias

Antonie Philips van Leeuwenhoek (1632-1723)<sup>1</sup>, no se dedicaba a la ciencia, pero poseía la curiosidad y capacidad de observación inherentes al científico. Tampoco tenía estudios universitarios, pero contaba con una pericia y tenacidad fuera de lo común. También debió disponer de mucho tiempo libre, el que le permitía su actividad como comerciante de telas en Delft, su ciudad natal. Este mercader holandés, coetáneo de Newton, Rembrandt, Spinoza y Molière, descubrió la vida microscópica con la ayuda de microscopios rudimentarios de su manufactura, compuestos por una sola lente. Tallando y puliendo cristales con sus propias manos, los convirtió en lentes biconvexas que llegaban a alcanzar más de 200 aumentos, muy lejos de los 1000 que utilizamos habitualmente los microbiólogos para poder ver con un mínimo de detalle las minúsculas bacterias. Sin embargo, eran más que suficientes para determinar la calidad de las telas, al permitirle observar las fibras de los tejidos, que era su pretensión inicial. Así llegó a fabricar más de 500 de estos microscopios simples, de no más de 10 cm de largo, que le llevaron a visualizar, por primera vez en la historia de la humanidad, lo que él mismo llamó “animáculos”. Entre estos animales microscópicos se encontraban, además de protozoos, células sanguíneas o espermatozoides, lo que más de un siglo después pasarían a denominarse bacterias, palabra derivada del griego cuyo significado, “bastón”, ninguna a las de forma esférica, en espiral o “de coma” descritas por el humilde comerciante. Resulta inevitable tratar de imaginar la enorme emoción que debió experimentar

Leeuwenhoek cuando contempló por primera vez estas diminutas partículas, desplazándose y retorciéndose, en muestras obtenidas de una charca. No sería menos acentuado el estupor que sintieron aquellas damas de la alta sociedad que, ávidas de notoriedad, quisieron ser testigo de la primicia y comprobaron con sus propios ojos que en su cavidad bucal también había millones de estos seres. Sin embargo, fueron muchos los contemporáneos que dudaron de tan sorprendente hallazgo, y tuvieron que pasar varias décadas hasta que los científicos empezaron a ser conscientes de la importancia de los microorganismos, cuya ubicuidad ya se sugería por los trabajos del, mercedamente considerado, padre de la Microbiología.

La Microbiología no fue reconocida como ciencia<sup>2</sup>, enmarcada dentro de las ciencias biológicas, hasta principios del siglo XX, principalmente a raíz de los trabajos de ilustres investigadores de la época, cuyos nombres forman parte de la terminología microbiológica cotidiana: *Pasteurella*, *pasteurización*, *postulados de Koch*, *bacilo de Koch*, *Listeria*, *Beijerinckia*,... Louis Pasteur (1822-1895), Robert Koch (1843-1910) y Joseph Lister (1827-1912), fueron los verdaderos promotores de la microbiología médica, al relacionar a las bacterias con la enfermedad. La constatación de que los microorganismos eran agentes causales de enfermedades supuso un enorme avance para la medicina, permitiendo la prevención de infecciones mediante la vacunación o la esterilización de los materiales utilizados en las intervenciones quirúrgicas. A Pasteur se atribuye el primer testimonio de que los microorganismos también participan en aspectos beneficiosos para el hombre, tales como la fermentación de alimentos, y que, por el contrario, algunos son responsables de su putrefacción. Por su parte, Martinus Beijerinck (1851-1931) estableció los principios básicos de la virología, tras descubrir los virus en sus estudios sobre el mosaico del tabaco.

## Descubrimiento de los fagos y primeras aportaciones a la medicina

Pero los virus no solo atacaban a las plantas, también a los animales, y tal y como revelaron hace 100 años de manera independiente Frederick William Twort (1877-1950) y Félix d'Hérelle (1873-1949)<sup>3</sup>, incluso las bacterias eran infectadas por unos virus, denominados comúnmente “comedores de bacterias” (bacteriófagos) o simplemente fagos. La capacidad de matar bacterias por parte de los fagos fue explorada inicialmente por d'Hérelle, y por muchos otros durante la primera mitad del siglo XX, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, marcando los inicios de la denominada terapia fágica. Con el descubrimiento y aplicación generalizada de los agentes químicos antibacterianos, eficaces y más previsibles que los virus, esta prometedora aproximación terapéutica fue rápidamente desestimada, a excepción de algunos países del este de Europa donde persistieron investigando en esta línea<sup>4</sup>. En la actualidad, la incidencia creciente de bacterias patógenas resistentes a antibióticos ha reavivado el interés por la utilización de virus completos o de sus componentes, para el tratamiento de infecciones bacterianas<sup>5</sup>.

Por otro lado, la sencillez estructural de los fagos permitió abordar, durante la segunda mitad del siglo pasado, estudios pioneros sobre la naturaleza del material genético y los mecanismos moleculares que rigen la vida<sup>6</sup>. Los trabajos utilizando fagos como modelo resultaron fundamentales para la germinación de la Biología Molecular, facilitando en gran medida el conocimiento de los sistemas biológicos y contribuyendo de manera determinante al progreso de la Biología y la Medicina. Son numerosos los científicos que han sido reconocidos con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina gracias a sus investigaciones en fagos: Jacob, Monod y Lwoff, en 1965, por sus descubrimientos relacionados

con la regulación génica; Delbrück, Hershey y Luria, en 1969, por descubrir el mecanismo de replicación y la estructura genética de los virus; o Arber, Nathans y Smith, en 1978, por el descubrimiento de los enzimas de restricción y sus aplicaciones.

## Las consecuencias de la infección por fagos

Los fagos representan las entidades biológicas más abundantes del planeta. La incidencia de infección bacteriana por fagos se ha estimado en 1025 por segundo, con unas consecuencias sobre la bacteria atacada que varían según el tipo concreto de virus<sup>7</sup>. Generalmente, tras reconocer un componente específico en la superficie de la bacteria, el virus introduce su material genético en el citoplasma, donde puede seguir dos vías: (1) replicarse dando lugar a nuevas partículas víricas completas que suelen liberarse tras la ruptura de la envoltura celular por lisis, provocando irremediablemente la muerte de la bacteria tan solo unos minutos tras el primer contacto, o (2) permanecer en forma de profago, integrado en el genoma del hospedador, en un estado de infección crónica denominado lisogenia. La relación de lisogenia es inestable, de manera que, por ejemplo, bajo condiciones de estrés en las que el hospedador deja de ser un buen anfitrión, el profago activa su multiplicación y se libera.

La información genética contenida en un profago afecta a las capacidades de la bacteria, incluyendo su patogenicidad, resultando en muchos casos beneficiosos para el portador<sup>8</sup>. Este beneficio justifica el elevado porcentaje del cromosoma de bacterias, en particular de bacterias patógenas, que está constituido por ADN vírico. De hecho, los profagos son considerados como la contribución más ostensible a la patogénesis bacteriana. La producción de toxinas, como la botulínica, colérica, diftérica o tetánica, y de otros factores de virulencia, tales como sistemas de secreción para

la transferencia de proteínas a células eucariotas, está con frecuencia determinada por este ADN vírico parásito, que bien alberga directamente la información que los codifica o regula su síntesis desde genes bacterianos residentes.

Al transmitirse entre poblaciones de bacterias relacionadas entre sí, los fagos no solo pueden convertir cepas inocuas en patógenas, por incorporación de su propio genoma en el de la bacteria receptora, sino que con frecuencia también actúan como vehículos que intercambian genes propiamente bacterianos, como aquellos que confieren resistencia a antibióticos<sup>9</sup>. Se estima que cada segundo tienen lugar más de 1016 transacciones de genes mediadas por fagos<sup>10</sup>.

Por otra parte, los fagos matan aproximadamente el 50% de las bacterias del planeta cada 2 días, resultando determinantes en el control de la abundancia y composición de la microbiota de los ambientes naturales<sup>11</sup>, cuerpo humano incluido. Nuestro intestino contiene hasta 1.013 bacterias por gramo, que tienen una gran repercusión sobre nuestra salud y bienestar. La microbiota humana está relacionada con enfermedades cardíacas, la función inmunológica, la obesidad, la formación y reabsorción de los huesos, nuestra salud mental o el desarrollo de la esclerosis múltiple. El control ejercido por los fagos resulta pues determinante en todos estos procesos<sup>12</sup>.

## La carrera armamentística bacteria-fago

La batalla entre fagos y bacterias es la lucha presa-depredador más feroz de las que tienen lugar en la tierra. Debido a su rápida evolución y elevado número, llegando a superar hasta en 10 veces el de bacterias, los fagos ejercen una enorme presión sobre estas. En consecuencia, las bacterias utilizan diversos mecanismos de defensa, mientras que los fagos han desarrollado estrategias de contraataque específicas.

## Camuflaje

Con frecuencia, las bacterias enmascaran aquellos componentes de su envoltura que son reconocidos por el virus, el primer paso ineludible para la infección<sup>13</sup>. A tal efecto, les recubren con sustancias poliméricas sintetizadas por la propia bacteria, formando una coraza que no siempre resulta infranqueable, ya que algunos fagos han aprendido a degradarla, accediendo al receptor tras abrirse paso a través de la cubierta protectora. La síntesis y exhibición de estos receptores víricos suele limitarse a ventanas temporales restringidas, de manera que, durante la mayor parte del ciclo celular, el hospedador potencial no llama la atención del depredador. Pero la causa más común de resistencia probablemente sea la aparición de mutaciones en la secuencia de los receptores que, sin comprometer a la función que cumplen para la célula, previenen la unión del virus.

## Suicidio

Uno de los mecanismos de resistencia bacterianos más elaborados es la Infección Abortiva<sup>14</sup>, que abarca varios dispositivos para interferir la multiplicación del virus, una vez que su material genético ha penetrado en el interior de la célula. Estos incluyen el bloqueo de la replicación de su genoma, de la síntesis de proteínas o el suicidio programado de la bacteria. En efecto, la bacteria suele perecer antes de que se generen las primeras partículas víricas. La consecuencia de este suicidio es una disminución en la probabilidad de que el virus se transmita a otras bacterias, protegiendo de esta manera a la población de una manera más eficaz.

La muerte intencionada puede resultar sorprendente desde nuestra perspectiva de ser humano. Nosotros estamos dotados de un instinto de supervivencia que nos impulsa a sortear amenazas, y desde luego, nuestros sistemas de defensa no buscan beneficiar al prójimo. Existe sin embargo

un paralelismo en nuestro caso a nivel celular: la apoptosis, o muerte celular programada, que persigue eliminar células propias que representan un peligro para la integridad del organismo, como puedan ser las infectadas por virus, o destruir células en exceso, por ejemplo, para la formación de la sinapsis neuronal. De manera semejante, la muerte celular es un recurso empleado con frecuencia por las bacterias para facilitar nutrientes a sus congéneres, o para evitar que se transmitan genomas defectuosos a la descendencia. Al fin y al cabo, una comunidad microbiana funciona como un organismo pluricelular, pero con muchas menos restricciones. Aun manteniendo una intensa comunicación y coordinación entre sus miembros, al no estar necesariamente ligados para el resto de su existencia, los individuos dañados o perjudiciales pueden ser fácilmente reemplazados y nuevos miembros con capacidades interesantes se pueden incorporar para mejorar “la raza”. El resultado es la continua y rápida evolución de un organismo que no se deteriora, que no envejece, en otras palabras, que es inmortal.

### **Restricción-Modificación**

El mecanismo especializado en defensa más extendido entre las bacterias es el de los sistemas de restricción-modificación<sup>15</sup>. El material genético propio es modificado mediante la unión de un grupo químico a secuencias concretas, protegiéndolo así de la actividad de restricción que, en ausencia de la alteración química pertinente, reconoce y corta esa misma secuencia. Cualquier molécula de ADN exógeno conteniendo regiones con dicha secuencia no modificada, será rápidamente degradado. Sin embargo, algunos fagos son capaces de inactivar la enzima responsable de la degradación, mientras que otros pasan desapercibidos para este mecanismo al modificar de la misma manera las secuencias diana, excluyéndolas o alterándolas.

Como contrapartida, determinadas cepas bacterianas emplean enzimas que impiden la alteración, o que cortan estas secuencias aun estando camufladas.

### **Inmunidad adquirida**

CRISPR-Cas constituye el sistema de inmunidad bacteriana más recientemente descubierto, el único con capacidad adaptativa<sup>16</sup>. La existencia en los microorganismos de un mecanismo de auto-vacunación sigue asombrando a la comunidad científica después de más de una década tras su constatación. Los “animálculos” más pequeños de entre los divisados por Leeuwenhoek, son seres dotados con la capacidad de recordar, de guardar imágenes del pasado. Esta memoria no se encuentra localizada en un análogo a nuestro cerebro, son recuerdos grabados en su ADN.

Cuando se detectó a finales de los 80 una región del genoma de la bacteria *Escherichia coli* donde se repetía varias veces un mismo fragmento<sup>17</sup>, nada hacía sospechar que se tratara de un archivo para clasificar, en orden cronológico, información procedente de invasores víricos, en forma de espaciadores intercalados entre las repeticiones. Aunque la secuencia de los espaciadores era muy variable, el tamaño era constante, denotando una exquisita labor de ingeniería molecular nunca vista. Lejos de tratarse de una peculiaridad exclusiva de este microorganismo entérico, la incipiente genómica de la década los 90 nos permitió comprobar que esta obra de arquitectura estaba presente en muchos otros: habitantes de salinas solares, de fuentes termales, de océanos o de alimentos fermentados<sup>18</sup>. Las repeticiones eran una característica ancestral, cuya idiosincrasia les hacía merecedoras de un nombre propio; el elegido fue CRISPR, por las siglas en inglés de repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas y regularmente espaciadas. Pero más allá de los aspectos ornamentales, la pregunta no podía ser otra: ¿para qué servían?



La respuesta emergió al comprobar que los espaciadores se correspondían con ADN de virus que infectaban habitualmente a bacterias emparentadas con la portadora de dicho espaciador, pero esta era inmune<sup>19</sup>. Bacterias susceptibles de ser infectadas por un determinado fago, que, aunque eran portadoras de una región CRISPR, carecían de espaciadores derivados de secuencias del virus, adquirirían nuevos espaciadores durante el proceso de infección, haciéndose resistentes. Inmunidad adaptativa sí; los vertebrados también tenemos un análogo, pero la bacteriana no tiene parangón, por su simplicidad y por su carácter heredable. Nosotros no transmitimos a nuestra descendencia la inmunidad que hemos adquirido tras haber estado expuestos a un patógeno. Las bacterias sí lo hacen, transmitiendo su legado durante millones de años, compartiendo su experiencia vital generación tras generación. La adquisición de nuevos espaciadores se exagera durante la infección por aquellos virus contra los cuales la bacteria ya había sido vacunada, reforzando la memoria.

Existe un arsenal de proteínas Cas, que desempeñan diversas funciones relacionadas con la actividad CRISPR<sup>20,21</sup>. La identidad de dichas proteínas puede variar de unos sistemas CRISPR-Cas a otros, hasta el punto de que las únicas universalmente conservadas son aquellas que participan en la integración de espaciadores dentro de una región CRISPR. Otras proteínas Cas están implicadas en el recorte de moléculas de ARN copia de las agrupaciones CRISPR. Como resultado de este procesamiento, se forjan multitud de fragmentos, cada uno de los cuales es portador de la secuencia de un solo espaciador. Estas pequeñas moléculas de ARN son nada menos que las guías de la inmunidad, los "anticuerpos" de los sistemas CRISPR, encargadas de reconocer como objetivo a destruir aquellas secuencias de ADN que coinciden con la del espaciador, es decir, aquellas a partir de las cuales se obtuvo la imagen de ADN que quedó plasmada en la agrupación CRISPR. En el evento de que un virus previa-

mente registrado de esta manera penetre en la bacteria, proteínas Cas inferirán cortes en la diana, dirigidas por el ARN lazarillo correspondiente<sup>16</sup>.

Aunque el campo de investigación CRISPR está todavía en sus inicios, ya se conocen varios modos por los cuales los virus evitan esta inmunidad, siendo previsible que existan muchos más. El más extendido se aprovecha de la principal debilidad del sistema CRISPR-Cas; al estar basado en el reconocimiento de una secuencia pareja a la de un espaciador, la acumulación de cambios (mutaciones) en la diana, pueden llegar a hacerla irreconocible. En este contexto, los virus son propensos a barajar, incluso eliminar pequeños bloques de letras de su texto genético<sup>22</sup>. La respuesta por parte de los CRISPR-Cas saca ventaja de su mayor fortaleza, la capacidad de adaptación, renovando la documentación previamente registrada.

Una estrategia vírica de evasión CRISPR mucho más específica que la basada en cambios aleatorios de su secuencia, es la que lleva a cabo un pequeño porcentaje de los fagos conocidos, al disponer de proteínas que interfieren con la maquinaria CRISPR a distintos niveles, generalmente bloqueando o inactivando proteínas Cas<sup>23</sup>. Queda por determinar si las bacterias han concebido alguna contrapartida a estos anti-Cas.

La presencia de agrupaciones CRISPR en fagos, y en contadas ocasiones de sistemas CRISPR-Cas completos<sup>24</sup>, sugiere que podrían ser utilizados en contra de sus homólogos bacterianos. Esta posibilidad está todavía por esclarecer, pero la comprobación de que al menos la actividad de algunos de ellos evita la co-infección por otros virus, o bloquea mecanismos antivíricos alternativos de la bacteria, pone una vez más de manifiesto el enorme valor de las CRISPR como escudo protector.

## Tener o no tener CRISPR

**A**priori, cabría esperar que todos los seres vivos contarán con al menos uno

de estos espléndidos sistemas de protección CRISPR-Cas, cuyo origen se remonta a más de 3.000 millones de años, antes de que surgieran las células eucariotas. Las CRISPR estuvieron presentes en los ancestros de los actuales microorganismos, y se transmiten con frecuencia hasta entre las especies más alejadas evolutivamente. Sin embargo, tan solo la mitad de las bacterias conocidas poseen algún sistema CRISPR-Cas<sup>21</sup>, y las que los tienen, los mantienen sometidos a un estricto control<sup>25</sup>. La reticencia más extrema a hacer uso de esta inmunidad está representada por aquellas bacterias que disponen de sistemas específicos para prevenir su establecimiento<sup>26</sup>. La posible explicación al silenciamiento y, en su caso, al desprecio para con tan preciado presente, sigue siendo motivo de especulación. En cualquier caso, resulta evidente que debe estar relacionado con al menos dos aspectos: (1) el balance entre beneficios y perjuicios de mantener un ejército molecular cuyo coste es considerable y que se puede levantar en rebeldía, y (2) el diálogo constante que mantienen los fagos con sus hospedadores, que puede resultar en muerte o, todo lo contrario, en una mayor probabilidad de supervivencia.

En referencia al primer aspecto, el gasto energético que supone producir las hasta 30 proteínas Cas que pueden llegar a formar parte de los sistemas CRISPR-Cas no es despreciable, como tampoco lo es el coste asociado a la síntesis de los ARN guía, que deben alcanzar una concentración suficiente como para localizar posibles dianas de forma eficaz. Mantener en funcionamiento un sistema CRISPR-Cas puede resultar más caro que la simple demanda de recursos celulares. Tal y como ocurre con nuestro sistema inmunológico, el bacteriano es propenso a desencadenar reacciones autoinmunes: la adquisición de espaciadores cuyas secuencias coincidan con las del genoma, conduce a su degradación y, por consiguiente, a la inactivación de la bacteria.

Por otra parte, al limitar la permanencia de

material genético procedente del exterior, los CRISPR-Cas coartan la transferencia lateral de genes, una de las principales fuerzas de la evolución bacteriana. Como he mencionado anteriormente, los virus son un vehículo habitual de esta fuente de información enriquecedora, procedente de otras bacterias, y algunos genes víricos contribuyen a la virulencia bacteriana. Ambas consideraciones justifican que la presencia y la actividad CRISPR sea menor en cepas patógenas que en comensales<sup>27</sup>.

Otra opción que se baraja es la posibilidad de que la actividad CRISPR sea incompatible con la de sistemas celulares imprescindibles. En algunos casos se ha conseguido constatar un conflicto de convivencia con los sistemas de reparación de daños del ADN, equivalentes a los producidos por las proteínas Cas (D. Bikard, Instituto Pasteur, Paris, comunicación personal). Este descubrimiento reciente daría explicación a la ausencia de sistemas CRISPR-Cas en organismos eucariotas, donde, a diferencia de las bacterias, la labor de estos mecanismos de reparación es indispensable para la supervivencia de la especie.

## Herramientas microbianas: la tecnología CRISPR

El estudio de los fagos y de los mecanismos de defensa de las bacterias ha proporcionado herramientas de laboratorio fabulosas, como las que impulsaron el desarrollo de la ingeniería genética en los años 70. Los enzimas de restricción permitían cortar secuencias de ADN en lugares predeterminados por la propia proteína. Distintos enzimas reconocían secuencias diferentes, con lo que se disponía de una batería de “tijeras moleculares” programadas para actuar sobre regiones dispares de moléculas de ADN en solución, *in vitro*, generando fragmentos discretos para su posterior manipulación. Estos fragmentos se podían volver a combinar entre ellos, ligándolos de forma eficaz mediante enzimas procedentes de fagos. De esta manera, se conseguía

recombinar genes de distinta procedencia, destinados a ser reintroducidos en una célula bacteriana, generalmente *E. coli*. Para ello se utilizaban diversos vectores, como por ejemplo los derivados de fagos, que permitían transferir con gran eficiencia moléculas con tamaños superiores a los que podían albergar las lanzaderas alternativas.

Este fue el comienzo de una revolución biológica que ha ido in crescendo paulatinamente, hasta dar un salto vertiginoso hace tan solo 5 años<sup>28</sup>, cuando el sistema de inmunidad adquirida de las bacterias fue reconvertido en la tecnología CRISPR, el conjunto de herramientas de biología molecular más versátil, poderoso, eficaz, preciso y de bajo coste jamás imaginado.

Cas9, una de las muchas proteínas asociadas a CRISPR, se basta para reconocer y cortar cualquier secuencia de ADN, en lugares cuya identidad es establecida por una pequeña molécula de ARN guía, que se puede diseñar y sintetizar en el laboratorio a partir del lazarillo genérico de los sistemas CRISPR nativos. Cuando estos dos componentes son vehiculados por un fago a una población mixta, aquellas bacterias que presenten en su genoma una secuencia equivalente a la contenida en el ARN guía, sufrirán una lesión letal en su ADN<sup>29</sup>. Los colorantes químicos antimicrobianos, o “balas mágicas” como las denominó Paul Ehrlich en los albores del siglo XX, y los antibióticos más tarde caracterizados por Alexander Fleming, que si bien matan bacterias lo hacen de manera indiscriminada, tienen un sustituto en el siglo XXI, capaz de seleccionar cuál morirá (la patógena), y cuales subsistirán (todas las demás).

Sin embargo, las aplicaciones de CRISPR en el ámbito de la medicina van mucho más allá de la terapia de enfermedades infecciosas<sup>30</sup>. En el caso de células eucariotas, como las de nuestro organismo, los daños provocados por Cas9 son reparados mediante un proceso natural, que es aprovechado por el manipulador para introducir cambios intencionados en la secuencia diana, editando de

esta manera su genoma<sup>31</sup>. La facilidad con que se puede llevar a cabo esta edición, ha supuesto una democratización de la manipulación genética, cuyos frutos estamos recogiendo a diario, gracias a los miles de laboratorios de investigación en todo el mundo que son usuarios de la técnica. Cas9, otras proteínas Cas análogas, y las muchas que han derivado de ellas por modificación de sus propiedades químicas, están permitiendo afrontar la investigación de enfermedades genéticas de manera prodigiosa, tanto en células aisladas, somáticas o germinales, como en animales de experimentación. A modo de ejemplo, en un trabajo publicado recientemente, se han reconocido más de un centenar de genes como determinantes de la resistencia de células tumorales a nuestro sistema inmunológico. Son numerosos los defectos genéticos humanos reproducidos en animales de laboratorio empleando la tecnología CRISPR, para su estudio y posible tratamiento mediante fármacos, o incluso utilizando CRISPR como agente terapéutico. Así es; con la administración directa de CRISPR-Cas9 a animales adultos, se está consiguiendo atenuar enfermedades responsables de ceguera, hemofilia o degeneración del cerebro, erradicar infecciones crónicas por virus o prevenir el contagio de patógenos. La manipulación genética de células de la línea germinal ha dado lugar a animales, y a embriones humanos, resistentes a infección o libres de enfermedades hereditarias presentes en sus progenitores. Ahora mismo hay previstos más de 20 ensayos clínicos en humanos empleado la edición genética CRISPR-Cas9 para prevenir y tratar infecciones por virus, luchar contra varios tipos de cáncer o curar la distrofia muscular de Duchenne.

## Epílogo

Señoras y señores, todo parece indicar que la generalización de la terapia génica en clínica ya no es una entelequia, ni la cura del cáncer mediante inmunoterapia, ni la medici-

na de precisión tan proclamada en los últimos años. Y ello gracias a las bacterias, a sus virus, y la guerra en que se hallan inmersos desde hace miles de millones de años, cada día, cada segundo. Estos microorganismos controlan a la perfección sus herramientas, nosotros todavía debemos aprender a controlarlas, solo necesitamos tiempo, puede que unos pocos años, o quizá mientras tanto descubramos otras alternativas aún más poderosas, por supuesto, procedentes de los microorganismos.

Me permito recordar las acertadísimas palabras de Louis Pasteur, pronunciadas hace más de un siglo, cuando tan solo unos pocos iluminados vislumbraban el poder de los “animálculos”, “Messieurs, c’est les microbes qui auront le dernier mot”. Probablemente, Pasteur se refería a su asombrosa capacidad de supervivencia. Hoy podemos ampliar su significado, teniendo en cuenta además su potencial como fuente de recursos para paliar nuestra mayor debilidad, la enfermedad.

Muchas gracias

## Referencias

1. **Rooseboom, M.** (1950). *Leeuwenhoek, the man: a son of his nation and his time*. Bulletin of the British Society for the History of Science. 1:79-85.
2. **Brock, T.** (1961). *Milestones in Microbiology*. Journal of Medical Education. 36:847.
3. **d’Hérelles, F.** (1917). *Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques*. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des Sciences. 165:373-375.
4. **Henry, M.; Debarbieux, L.** (2012). *Tools from viruses: bacteriophage successes and beyond*. Virology. 434:151-161.
5. **Cisek, A.A.; Dąbrowska, I.; Gregorczyk, K.P.; Wyżewski, Z.** (2017). *Phage therapy in bacterial infections treatment: one hundred years after the discovery of bacteriophages*. Current Microbiology. 74:277-283.
6. **Salmond, G.P.; Fineran, P.C.** (2015). *A century of the phage: past, present and future*. Nature Reviews Microbiology. 13:777-86.
7. **Chibani-Chennoufi, S.; Bruttin, A.; Dillmann, M.L.; Brüssow, H. J.** (2004). *Phage-host interaction: an ecological perspective*. Journal of Bacteriology. 186: 3677-86.
8. **Penadés, J.R.; Chen, J.; Quiles-Puchalt, N.; Carpena, N.; Novick, R.P.** (2015). *Bacteriophage-mediated spread of bacterial virulence genes*. Current Opinions Microbiology. 23:171-178.
9. **Enault, F.; Briet, A.; Bouteille, L.; Roux, S.; Sullivan, M.B.; Petit, M.A.** (2017). *Phages rarely encode antibiotic resistance genes: a cautionary tale for virome analyses*. ISME Journal. 11:237-247.
10. **Brüssow, H.; Canchaya, C.; Hardt, W.D.** (2004). *Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion*. Microbiology & Molecular Biology Reviews. 68:560-602.
11. **Rodríguez-Valera, F.; Martín-Cuadrado, A.B.; Rodríguez-Brito, B.; Pasić, L.; Thingstad, T.F.; Rohwer, F.; Mira, A.** (2009). *Explaining microbial population genomics through phage predation*. Nature Reviews Microbiology. 7:828-836.
12. **Mirzaei, M.K.; Maurice, C.F.** (2017). *Ménage à trois in the human gut: interactions between host, bacteria and phages*. Nature Reviews Microbiology. 15:397-408.
13. **Dy, R.L.; Richter, C.; Salmond, G.P.; Fineran, P.C.** (2014). *Remarkable mechanisms in microbes to resist phage infections*. Annual Reviews of Virology. 1:307-31.
14. **Molineux, I.J.** (1991). *Host-parasite interactions: recent developments in the genetics of abortive phage infections*. New Biology. 3:230-236.
15. **Wilson, G.** (1991). *Restriction and Modification systems*. Annual Review of Genetics. 25:585-627.
16. **Mojica, F.J.M.; Garrett, R.A.** (2013). *Discovery and seminal developments in the CRISPR field, en CRISPR-Cas Systems:*

- RNA-mediated adaptive immunity in *Bacteria and Archaea*. Barrangou, R. and van der Oost, J. (Eds.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Cap 1. pp 1-31.
17. Ishino, Y.; Shinagawa, H.; Makino, K.; Amemura, M.; Nakata, A. (1987). Nucleotide sequence of the *iap* gene responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *Journal of Bacteriology*. 169:5429-5433.
  18. Mojica, F.J.M.; Díez-Villaseñor, C.; Soria, E.; Juez, G. (2000). Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of *Archaea*, *Bacteria* and *mitochondria*. *Molecular Microbiology*. 36:244-246.
  19. Mojica, F.J.M.; Díez-Villaseñor, C.; García-Martínez, J.; Soria, E. (2005). Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *Journal of Molecular Evolution*. 60:174-182.
  20. Jansen, R.; van Embden, J.D.; Gaastra, W.; Schouls, L.M. (2002). Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Molecular Microbiology*. 43:1565-75.
  21. Makarova, K.S.; Wolf, Y.I.; Alkhnbashi, O.; Costa, F.; Shah, S.; Saunders, S.J.; Barrangou, R.; Brouns, S.J.J.; Charpentier, E.; Haft, D.H.; Horvath, P.; Moineau, S.; Mojica, F.J.M.; Terns, R.M.; Terns, M.A.; White, M.F.; Yakunin, A.F.; Garrett, R.A.; van der Oost, J.; Backofen, R.; Koonin E.V. (2015). An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nature Reviews Microbiology*. 13:722-736.
  22. Andersson, A.F.; Banfield, J.F. (2008). Virus population dynamics and acquired virus resistance in natural microbial communities. *Science*. 320:1047-1050.
  23. Bondy-Denomy, J.; Garcia, B.; Strum, S.; Du, M.; Rollins, M.F.; Hidalgo-Reyes, Y.; Davidson, A.R. (2015). Multiple mechanisms for CRISPR-Cas inhibition by anti-CRISPR proteins. *Nature*. 526:136-139.
  24. Seed, K.D.; Lazinski, D W.; Calderwood, S.B.; Camilli, A. (2013). A bacteriophage encodes its own CRISPR/Cas adaptive response to evade host innate immunity. *Nature*. 494:489-91.
  25. Patterson, A.G.; Yevstigneyeva, M.S.; Fineran, P.C. (2017). Regulation of CRISPR-Cas adaptive immune systems. *Current Opinion in Microbiology*. 37:1-7.
  26. Almendros, C.; Guzmán, N.M.; García-Martínez, J.; Mojica, F.J.M. (2016). Anti-Cas spacers in orphan CRISPR4 arrays prevent uptake of active CRISPR-Cas I-F systems. *Nature Microbiology*. 1:16081.
  27. García-Gutiérrez, E.; Almendros, C.; Mojica, F.J.M.; Guzmán, N.M.; García-Martínez, J. (2015). CRISPR content correlates with the pathogenic potential of *Escherichia coli*. *PLoS ONE*. 10:e0131935.
  28. Jinek, M.; Chylinski, K.; Fonfara, I.; Hauer, M.; Doudna, J. A.; Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 337:816-821.
  29. de la Fuente-Núñez, C.; Torres, M.D.T.; Mojica, F.J.M.; Lu., T.K. (2017). Next-generation precision antimicrobials: towards personalized treatment of infectious diseases. *Current Opinion in Microbiology*. 37:95-102.
  30. Mojica, F.J.M.; Montoliu, L. (2016). On the origin of CRISPR-Cas technology: from prokaryotes to mammals. *Trends in Microbiology*. 24:811-820.
  31. Cong, L.; Ran, F. A.; Cox, D.; Lin, S.; Barretto, R.; Habib, N.; Zhang, F. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*. 339: 819-23.



# Discurso de contestación al Dr. Francisco Juan Martínez Mojica

✿ **María del Rocío Álvarez López** ✿  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, Ilustrísimos Señores Académicos, Excmas e Ilustrísimas autoridades, Amigos y Compañeros, Señoras y Señores.

Ser partícipe del acto solemne de recepción de un Académico de Honor comporta un alto grado de responsabilidad, pero también una enorme satisfacción, hoy para mi culminada al haber sido designada dicente encargada de contestar a un discurso, tan rico en ideas propias y de tan alto valor científico como el que nos acaba de ofrecer el Profesor Francisco Juan Martínez Mojica. Responsabilidad y compromiso que he asumido gustosamente, pues hasta ahora pocas encomiendas me han resultado tan gratificantes como la que me dispongo a cumplir.

Por ello, quiero expresamente agradecer al Sr. Presidente y a esta Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, la concesión de tan noble y singular merced y al Profesor Mojica, la amable aceptación de su nombramiento. Al tiempo, deseo compartir públicamente este honor con el profesor José Miguel Sempere, por haberme presentado, acercado y persuadido de los méritos del Profesor Mojica, cuando todavía muy poca gente conocía su magnífico trabajo.

En contadas ocasiones en la vida, se puede conocer en primera persona a un grande de la ciencia y menos de ser testigo directo, como



D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López, durante el discurso de contestación como Académico de Honor del D. Francisco Juan Martínez Mojica.

lo fuimos tu y yo José Miguel, en aquel breve encuentro propiciado por ti, del noble proceder de un hombre al que le aturden los elogios. Encuentro doblemente gratificante, en lo científico porque la presencia de un sistema de defensa bacteriano, extiende a todos los seres vivos el cometido de la ciencia que ambos hemos cultivado y, en lo personal porque alguien tan cercano a Murcia, por la vecindad de sus orígenes y por haber iniciado sus estudios en nuestra Universidad, haya sido el primero en poner en evidencia ese sistema bacteriano.

Pero en realidad ¿quién es el Profesor Martínez Mojica?. Nada menos que un científico español que por su floreciente prestigio, no ha ya menester de mi voz para proclamar sus

méritos. Con todo, no quiero sustraerme a destacar que su celo y astucia le ha llevado a ser el primero en reparar en que, las bacterias disponen de un sistema para cortar fragmentos del ADN que los virus que las infectan incorporan a su genoma y en proponer que, pueden recordarlos y utilizarlos en futuros encuentros para defenderse frente a la reinfección. Hecho que había pasado desapercibido a otros investigadores.

Aun así, para mí casi un desconocido hasta que mi militancia en la Inmunología, me dio la oportunidad de escucharle con ocasión del 39 Congreso Nacional celebrado en Alicante en mayo de 2016. No pasó mucho tiempo para que esta Real Academia, fuera la primera en proponerle como Académico de Honor y para que poco después, a principios de 2017, todos los medios (científicos y sociales) fueran haciendo extensiva difusión de su descubrimiento.

Tras este preámbulo, es hora de recalcar en la biografía personal, científica y humana de figura tan señera y de subrayar brevemente los aspectos más destacados de su discurso.

## Familia e infancia

Francisco Juan Martínez Mojica viene al mundo en nuestra vecina ciudad de Elche un 5 de octubre de 1963, en el seno de una familia sencilla formada por don Francisco Martínez Miñana y doña Josefa Mojica Jaén, siendo él el menor y único varón de cuatro hijos, con una diferencia de 14 años con su hermana mayor.

Desde sus primeros años siente admiración por sus padres que, solo con estudios elementales (dejaron el colegio alrededor de los 10 años para ponerse a trabajar), consiguieron ser propietarios de una pequeña empresa familiar de fabricación de calzado situada en la planta baja de su casa, donde trabajaban sus padres y hermanas. Allí transcurre su niñez jugando entre el olor a pegamento y escuchando la radio a todo volumen para superar el ruido de las máquinas. También allí recibe todo el cariño

de su familia, según él, quizás excesivo, pues nunca le agradaron los halagos.

Este vínculo familiar se ha mantenido en el tiempo, hoy los cuatro hermanos se siguen queriendo mucho y sus hermanas se sienten muy orgullosas del hermano menor. Lamenta profundamente que su padre falleciera tempranamente hace más de 20 años y que su madre, todavía viva, padezca Alzheimer y considera desgarrador que ninguno de los dos haya podido disfrutar de su éxito, pues cree se sentirían inmensamente felices. Una pequeña recompensa a toda una vida dedicada a sus hijos.

Amante de los animales, su única aportación a las tareas familiares era el cuidado de una pequeña granja para consumo familiar situada en la terraza de la casa. Sin embargo, nunca le permitieron tener mascotas, por lo que se conformaba capturando pájaros, insectos, pequeños vertebrados y gusanos de seda. Ir de pesca con su padre era para él lo máximo. Ya se adivinaba aquí su vocación biológica.

## Formación académica

Cursa estudios primarios y bachillerato en la enseñanza pública con notas cimeras, aunque mantiene haberlas conseguido más que por su capacidad intelectual, por las muchas horas que dedicaba al estudio.

Guiado por su talante igualitario, en el verano de transito al Instituto quiso dejar los estudios para trabajar en la fábrica como lo hacían sus hermanas. No entendía que su condición de varón le primara para continuar estudios e ir a la universidad, pero sus padres tenían otros planes para él, que se vieron reforzados por una carta de su tutor explicándoles que “su hijo valía para estudiar”. Aquel verano lo pasó pegando plantillas y forrando tacones, labor que no le resultó muy excitante y le hizo entrar en razón para matricularse en bachillerato. A partir de esa decisión, se siente obligado a cumplir y saciar las expectativas que sus padres habían puesto en él. No les podía fallar. De todos modos, siempre en vacaciones, lejos



de permanecer ocioso, seguía ayudando en la fábrica.

En el instituto mantuvo buenas relaciones con los compañeros, en especial con cuatro amigos que todavía conserva y que acaparaban las mejores calificaciones. Todavía se cuestiona si por casualidad, afinidad, motivación o competitividad y dice ser el que menos destacaba con diferencia, salvo puntualmente en matemáticas. Esta percepción, la serie “El hombre y la tierra” de Félix Rodríguez de la Fuente y un viaje a los Pirineos en el que se enamoró de la naturaleza, influyeron definitivamente en su elección de la Biología como carrera más acorde a sus posibilidades, pero también la más atractiva.

En esta época, conoce al amor de su vida Ángeles Román Sánchez quien años más tarde se convertiría en su esposa y con quién sigue felizmente casado. El la considera soporte fundamental en su trabajo y en su vida.

## Licenciatura y doctorado

Elige la Universidad de Murcia para sus estudios del primer ciclo de Biología, mientras para el segundo se traslada a Valencia en busca de una mayor oferta de asignaturas del área que más le había atraído, la Microbiología.

Termina con nota suficiente para conseguir una beca predoctoral que, no solicita porque sostiene no haber sido un alumno especialmente destacado y porque se incorpora al servicio militar, donde prefiere pasar sin pena ni gloria y se las ingenia para evitar que le nombren cabo. De nuevo aflora ese anhelo de pasar desapercibido, en cierto modo, indicativo de que desde bien pronto alguien debió advertirle de las recomendaciones de Rabelais, sobre la conveniencia para el hombre de bien, de alejarse de la imprudencia para no caer en la mediocridad.

Finalizado el servicio a la Patria, decide iniciarse en investigación para lo que busca una oportunidad en la Universidad de Alicante. Acude primero a Inmunología, opción que debe descartar porque no podían financiar

su doctorado y tampoco su padre, con una baja pensión, podía seguir manteniéndole. Después se dirige a Microbiología, donde encuentra apoyo financiero, gracias a un contrato con la Diputación de Alicante para analizar la calidad de las aguas de las playas de todo el litoral alicantino (desde Pilar de la Horadada hasta Denia).

Así, aprovechando huecos entre esos análisis, puede iniciar su tesis. Aquí tropieza ya con una nueva dificultad, pues se le encarga estudiar la biología molecular del género *Haloferax* spp., que habita las salinas solares y sus mecanismos de adaptación a tan elevadas salinidades, tema que nada tenía que ver con su actividad rutinaria.

## Carrera docente e investigadora

La situación mejora al año siguiente, cuando obtiene una beca de Formación de Personal Investigador que le permite dedicación plena a la investigación. Además, recibe una beca EMBO para desplazarse 3 meses al laboratorio del Profesor Patrick Forterre en la Universidad París-Sur, con el fin de aprender técnicas de análisis de la estructura del ADN. Con ello, casi al final de la fase experimental de su tesis, se encuentra con las regiones CRISPR integradas en el ADN de los microorganismos que estudiaba. Por la originalidad de ese resultado leída la tesis recibe el **Premio Extraordinario de Doctorado**.

Inmediatamente después, realiza una corta estancia con el Profesor John S. Parkinson de la Universidad de Utah, donde trabaja en movilidad bacteriana en *Escherichia coli*, pero denegada la beca de larga duración vuelve a Alicante en 1994 con un contrato de investigador puede abordar las primeras investigaciones sobre el papel de las secuencias CRISPR. Al final de ese año el nombramiento de Profesor Interino y una beca postdoctoral de larga duración le permiten incorporarse al grupo del profesor Christopher F. Higgins en la Universidad de

Oxford. Allí permanece 2 años (enero de 1995 hasta finales de 1996).

De retorno a Alicante consolida su plaza de Profesor Titular, pero el destino sigue hostigándole y las dificultades no cesan, pues su toma de posesión coincide con la creación de la Universidad Miguel Hernández y la escisión del Campus de San Juan que albergaba el laboratorio al que se había reincorporado. Obligado a trasladarse, comparte su labor entre ambas Universidades y permanece durante años sin un laboratorio propio y sin financiación, pero no desiste y con los escasos recursos a su alcance, se pone a trabajar en un rincón del laboratorio de prácticas docentes. En la Universidad de Alicante también asume cargos de gestión en el Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, como Subdirector (2001 a mayo 2005), Director (junio 2005 a abril 2010) y de Secretario a partir de mayo de 2014. Así, lentamente y venciendo limitaciones consigue mejorar recursos para crear un modesto equipo de investigación con 3 colaboradores, de cuyo trabajo surge, la primera proposición de que las secuencias CRISPR son parte de un sistema de inmunidad adquirida en procariotas (bacterias y arqueas).

Quiero destacar aquí que, a pesar de los cambios de ubicación, la intensa actividad docente y la muy escasa financiación recibida, el Prof. Martínez Mojica, ha logrado una producción científica de la más alta calidad, plasmada en 30 artículos en revistas indexadas, 75 contribuciones a Congresos, 26 de ellas como conferenciante invitado sólo en los últimos 3 años. Hasta ahora ha participado en 20 proyectos de investigación, los dos últimos de carácter internacional, en dos contratos de investigación, ha dirigido 5 tesis doctorales y conseguido una patente de ámbito internacional. Además, ha impartido 27 seminarios y 15 cursos especializados y de divulgación.

Es miembro de agencias evaluadoras de diversos países: Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva de España, Ministerio de Ciencia de la República de Croacia, Netherlands Organization for Scientific Research (Council for Earth

and Life Sciences), The Wellcome Trust en Gran Bretaña, National Research Agency en Francia. Desde 2016, Asesor Científico de la empresa Iden Biotechnology S.L., Cordovilla-Navarra, vocal Científico del Alto Consejo Consultivo en I+D+i de la Presidencia de la Generalitat Valenciana y desde 2017, de la Agència Valenciana d'Avaluació i Prospectiva (AVAP).

También es evaluador de manuscritos en 26 revistas del más alto prestigio. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Applied and Environmental Microbiology, Archaea, BMC Evolutionary Biology, Environmental Microbiology, FEMS Microbiology, Letters, Genome Biology, Genomics, Journal of Bacteriology, Journal of Biological Chemistry, Journal of Molecular Evolution, Microbiology UK, Molecular Microbiology, Nature, Nature Microbiology, Nature Structural & Molecular Biology, Nucleic Acids Research, PLOS Computational Biology, PLoS ONE, Proceedings of the National Academy of Sciences-USA, Research in Microbiology, ARN Biology, Science, Systematic and Applied Microbiology and Trends in Biochemical Sciences.

## Recorrido y repercusión de su labor científica

Sin embargo, lo que nos trae aquí esta tarde, no es sólo la mera cortesía de enumerar los méritos de un hombre que, como el Prof. Mojica no tiene más ambición que seguir desentrañando el enigma funcional de su trascendental hallazgo biológico, sino también el ánimo de resaltar el camino recorrido hasta lograrlo y los aspectos de su discurso que nos hablan de la calidad de una investigación durante años silenciada.

Lo cierto es que desde que el joven Mojica con ocasión de su tesis, describe los primeros experimentos demostrativos de que en microorganismos halófilos existen unas secuencias repetidas que se transcribían, se implica en la búsqueda de una explicación para las mismas, pues, aunque elementos similares se habían descrito en otras bacterias (*Escherichia*

coli y *Mycobacterium tuberculosis*), el estudio de su relevancia funcional no había sido previamente abordado. Dos años más tarde (1995) pudo demostrar que fragmentos del ADN portador de estas repeticiones eran incompatibles dentro de la misma célula. Una primera evidencia de funcionalidad y de un efecto de interferencia de CRISPR que, no fue posible dilucidar plenamente en aquel momento, ni tampoco con los muchos experimentos realizados en los años siguientes.

Hizo falta su contumaz empeño para no abandonar e involucrarse en un análisis exhaustivo de genomas disponibles en bases de datos, gracias al cual demostró que repeticiones semejantes a las que había observado previamente, aparecían también en diversas otras bacterias y arqueas. Prueba manifiesta de que eran una característica común en procariontes y que, le llevó a inferir que debían ser secuencias funcionalmente importantes para las células portadoras. Así, pudo confirmar la existencia de una nueva familia de secuencias repetidas que inicialmente denominó *Short Regularly Spaced Repeats* (SRSR) y más tarde renombró personalmente como *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, conocidas por su acrónimo CRISPR.

La constatación de esa amplia distribución a lo largo de la inmensa diversidad microbiana, proporcionó un soporte adicional su hipótesis previa, de que CRISPR debía cumplir un papel muy relevante. Empujado por esta convicción, continuó investigando hasta reunir datos para desvelar en 2003, que CRISPR y las proteínas Cas asociadas, constituyen un sistema de inmunidad adquirida, basado en el ARN. Entre las muchas nuevas secuencias encontradas en ese amplio estudio, figuraban las obtenidas en *Escherichia coli*, de cuyo reanálisis dedujo que algunas regiones situadas entre las repeticiones CRISPR (conocidas como espaciadores), coincidían con secuencias de virus infectantes de esta bacteria que, eran incapaces de infectar a la cepa portadora del espaciador correspondiente.

Esta deducción le animó a investigar tam-

bién dichos espaciadores en otros muchos organismos procariontes. Este estudio le permite verificar que la conexión de incompatibilidad (inmunidad) entre CRISPR y elementos genéticos transmisibles incluía no solo virus, sino también plásmidos y que era extensible a gran diversidad de bacterias y arqueas. Por otro lado, este último análisis de espaciadores le permitió deducir y proponer que CRISPR, además de estar implicado en inmunidad, como recientemente se ha comprobado forma parte de un sistema de regulación más versátil. Nuevo y revelador encuentro que con el título "*DNA repeats as constituents of a prokaryotic immune system*" sometió sin éxito a publicación, pues fue sistemáticamente rechazado por revistas científicas de alto índice de impacto. Después de muchos avatares, el manuscrito se publicó en 2005 con un título algo menos pretencioso "*Intervening Sequences of Regularly Spaced Prokaryotic Repeats Derive from Foreign Genetic Elements*".

Este artículo, impulsó definitivamente la expansión del campo CRISPR y muchos grupos empezaron a explorar estos, hasta entonces, prácticamente desatendidos sistemas, tomando en consideración aspectos relacionados con su evolución, bioquímica, genética y potencial aplicación biotecnológica. Por supuesto el equipo del Profesor Mojica, desde la Universidad de Alicante ha continuado contribuyendo a la mejor caracterización de CRISPR-Cas nativos, fundamentalmente a través de:

- La identificación de determinantes moleculares de su actividad
- El análisis pormenorizado de la diversidad, clasificación y evolución de los sistemas CRISPR-Cas
- La identificación de parejas virus-hospedador basada en la identidad de espaciadores CRISPR
- El desarrollo de un método original para explorar la actividad CRISPR
- El establecimiento de una conexión entre CRISPR y la patogenicidad bacteriana.

En los últimos años, con el objetivo de com-

prender cómo adquieren las bacterias la nueva información genética en forma de espaciadores, ha centrado su atención, sobre la todavía enigmática fase de inmunización CRISPR. Fruto de ello, ha sido su más reciente demostración de que ciertas bacterias poseen un sistema anti-CRISPR (en cierto modo equiparable a los anticuerpos), publicada en *Nature Microbiology* en el año 2016.

Por fortuna, las aportaciones del Prof. Mojica, aunque tarde en mi opinión por el tiempo que le han hecho perder, han sido recogidas y comentadas por las revistas más prestigiosas. *Nature Microbiology*, lo incluye dentro de los 80 descubrimientos más importantes de la Microbiología, el más reciente y único localizado en España. *Science*, lo consideró el gran avance científico de 2015 y *Cell* en 2016, publicó una revisión titulada “*Los Héroes del CRISPR*” destacando la contribución pionera del Profesor Mojica y su inédita propuesta de que CRISPR puede funcionar como un “sistema de inmunidad adquirida en procariontes”. Esta revisión igualmente, aludía al gran impacto que CRISPR está teniendo en otras aplicaciones, particularmente como la herramienta más eficaz, específica y asequible entre las disponibles para el manejo del DNA y la edición genómica. Herramienta hoy popularizada como sistema “corta-pega”, que ha simplificado enormemente la investigación básica y empieza a incidir con fuerza en la aplicada.

En investigación básica, se ha utilizado con ventaja en el análisis genético funcional incluso de múltiples genes a la vez *in vitro* e *in vivo*, aplicable a cualquier ser vivo desde bacterias hasta humanos, incluso los anteriormente intratables en este sentido. En mamíferos, se emplea en una gran variedad de tipos celulares para caracterizar procesos genéticos tan complejos como los implicados en el desarrollo embrionario, la carcinogénesis, el envejecimiento y trastornos neurodegenerativos. También para eliminar ADN vírico de células infectadas y corregir trastornos de origen genético, algo que está allanado el camino hacia la terapia génica. Recientemente se ha usado en

cordados como el pez cebrá, para caracterizar el primer modelo knock-out de epilepsia dependiente de piridoxina. Todavía más se empieza a aplicar con éxito en plantas.

En investigación biomédica aplicada, su utilidad está trascendiendo rápidamente con ventajas en clínica y en socioeconomía de los sistemas de salud. Baste decir que, los elementos genéticos transmisibles (virus y plásmidos) objeto de la interferencia CRISPR-Cas, están implicados en el control, evolución y patogenicidad de poblaciones bacterianas. Además, dado que los virus son causa de varias enfermedades producidas por bacterias, la manipulación genética de este sistema programable de inmunidad en la cepa portadora nativa, tiene numerosas aplicaciones biotecnológicas, ya sea para hacer frente a infecciones víricas que destruyen los fermentos y plásmidos que vehiculan la transmisión de la resistencia a antibióticos o, para generar agentes antimicrobianos específicos contra cepas patógenas que no afecten a la microbiota beneficiosa.

Ciertamente, una tecnología con tan amplia serie de aplicaciones potenciales que ha dado lugar a la denominada “revolución CRISPR”, que acumula ya miles de artículos publicados. Prueba tangible de su extensa repercusión y que, augura un potencial extraordinario para afrontar retos importantes en salud humana en un futuro próximo.

Tal es así que la biografía profesional de este hombre modesto, vecino de muchos de los que hoy le hemos escuchado, se ha visto ennoblecida por el amplio número de galardones recibidos en los últimos dos años. Un récord de distinciones que, al menos en lo que yo conozco, muy pocos han conseguido en España en tan corto periodo de tiempo y que cito por orden cronológico:

- Medalla de Honor Científica Doctor Balmis. Ateneo Científico, Literario y Artístico de Alicante, 2016.
- Premio Fundación Doctor Balmis. Rotary Club de Alicante, 2016.
- Premio “Los Mejores de Alicante”. Diario La Verdad de Alicante, 2016.

- Miembro de la “Selección Española de Ciencia”. CSIC-Revista Quo, 2016.
- Distinción de la Generalitat Valenciana al Mérito Científico, 2016.
- Premio “Rey Jaime I” de Investigación Básica, 2016.
- Premio “Alberto Sols” a la mejor labor investigadora en Ciencias de la Salud. Ayuntamiento de Sax, 2016
- Académico de Honor electo por de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la región de Murcia, 2017.
- Premio “Llama Rotaria” en Ciencias. Rotary Club de Valencia, 2016
- Premio “Importantes”. Diario Información, 2016.
- Premio Especial de Investigación, Consejo Social de la Universidad de Alicante, 2017.
- Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en la categoría de Biomedicina, IX Edición, 2017.
- Premio Fundación Lilly de Investigación Biomédica Preclínica, 2017.
- Premio “Mejor Investigador en Ciencia”, VI Edición Premios A Tu Salud, Diario La Razón, 2017.
- Medalla de Honor de la Sociedad Española de Microbiología, 2017.
- PLuS Alliance Prize for Global Innovation. Arizona State University, King’s College London y University of New South Wales (UNSW) Sydney, 2017.
- Albany Medical Center Prize in Medicine and Biomedical Research. Nueva York, 2017.
- Académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana, 2017.
- Doctor honoris causa por la Universidad Politécnica de Valencia, 2017.
- Premio Nacional de Genética, otorgado por la Sociedad Española de Genética, 2017
- Nominación como hijo predilecto de la Ciudad de Elche, 2017 (Acto pendiente de celebrar).

Como pueden ver un muy digno historial, logrado a pesar de las muchas vicisitudes que ha debido sortear y que en, parte contraviene las palabras que Pío Baroja puso en boca del protagonista de Las inquietudes de Shanti Andía:

*“Te juzgarán por cuánto has hecho, no por cómo lo has hecho”.*

Excepcionalmente al Prof. Mojica, en los últimos tiempos, no se le ha juzgado por el peso en gramos del papel de sus publicaciones, sino por el de la calidad de las mismas y de sus certeras hipótesis. Sin embargo, lo cierto es que hasta hace poco, como bien ha comentado recientemente Xavier Belles, la capacidad investigadora se venía midiendo más por el cuanto que por el cómo. Por eso, no es de extrañar que el trabajo aislado de quién en los próximos minutos va a ser investido como Académico de Honor y al que no dudo en adjetivar como investigador nato y auténtico prototipo del hombre de ciencia, fuera prácticamente ignorado hasta que del mismo se hicieran eco en la esfera internacional y se beneficiaran los usuarios de la Biología Molecular que, hoy emplean o reivindicán la tecnología CRISPR.

Precisamente una trayectoria que da cuenta de la escasa atención que históricamente ha recibido la vocación investigadora de muchos jóvenes, cuyos proyectos conteniendo ideas geniales hubieran podido fructificar de no haber sido por la nula o menesterosa dotación financiera que recibían. Investigadores principiantes que vieron así mermada su ilusión y decidieron abandonar. A propósito de esta triste realidad, me gustaría dejar en el aire una reflexión de Kant que no debería ignorarse a la hora de enjuiciar el ingenio de científicos noveles:

*“todo conocimiento comienza con la experiencia, pero no todo conocimiento procede de la experiencia”.*

De hecho, apriorísticamente todo conoci-

miento precisa de elementos que no dependen sólo de la experiencia, pues las ideas geniales, la habilidad para la observación y el esfuerzo son un valor añadido.

Incuestionablemente, el profesor Mojica, por mor de su perseverancia y autoexigencia, una especie de resiliencia científica, ha resistido el embate de la dura vida del científico hasta conseguir uno de los mayores hitos recientes de la Microbiología, de la Inmunología y casi con certeza de la Biología, según muchos el más importante llevado a cabo por la ciencia española en muchos años. En efecto, durante más de dos décadas, **ha sido** el único o uno de los muy pocos investigadores, aparentemente interesados en la función de los diversos sistemas CRISPR-y Cas, lo que le cualifica como el promotor de la investigación CRISPR en el mundo.

Personalmente, creo que después de Ramón y Cajal, ha sido quizás el único científico español que desde la soledad de su pequeño laboratorio provinciano y sin el soporte que supone pertenecer a un gran equipo, ha hecho una aportación tan revolucionaria y que, está posicionando la ciencia española de hoy al más alto nivel.

## Calidad Humana

**A**ntes de concluir, déjenme ofrecer una Abreve pincelada del lado más humano del Profesor Mojica. Un afanoso profesional, cuyo profundo sentido de la ética se deja entrever desde el primer contacto y en el que, medida que se le conoce, es posible admirar a ese hombre prudente tan elogiado por Cervantes y Lope de Vega pues, ya desde bien niño trata de reivindicar su anonimato, posicionándose siempre sin hacer ruido en un lugar discreto. Actitud que nada tiene que ver con el talante de aquellos advenedizos que, más que la búsqueda de conocimiento, tienen como meta el reconocimiento social y económico a cualquier precio.

Muy al contrario, su perfil se ajusta al de un verdadero científico, que sin afán de no-

toriedad, ha sido artífice de uno de los mayores avances biológico-médicos de los últimos tiempos. Un descubrimiento que solo él supo debidamente interpretar y que, le ha convertido en el científico español más prestigioso del momento. Algo que como bien me consta él considera azaroso.

Mi dedicación a una reducida parcela de la ciencia y el imprevisible azar me ha dado la oportunidad de conocer grandes protagonistas de la historia de la Inmunología, pero lo que ya no esperaba, en el atardecer de mi vida laboral, era poder compartir esta tarde con un científico con quien coincido el modo sentir la ciencia y la vida.

Finalmente, solo diré que por la calidad de su trabajo, tiene ganado el respeto de la Comunidad Científica Internacional. También el mío y mi aprecio por su inefable calidad humana, pues como dice un viejo aforismo *“los hombres más grandes son también los más sencillos”* y Francis Mojica posee un alma sencilla. Esa es su mayor grandeza y el valor máspreciado que atesora junto a su inteligencia. Valor que ha sabido conservar aún en el fragor de tanto reconocimiento recibido y que no dudo, preservará ante los que se avecinan, sobre todo si algún día le llega el Nobel que tantos reclaman para él.

Señoras y señores, alegrémonos porque esto no ha hecho más que empezar, pues el Profesor Martínez Mojica todavía joven y en plenitud intelectual, tiene por delante muchos años para seguir regalando a la humanidad los frutos de un trabajo realizado con seriedad y estricto sentido ético. Por todo, con la venia del Sr. Presidente, le doy la bienvenida, solicitándole que no olvide estrechar cada vez más su compromiso con esta noble Institución de más de dos siglos de prestigiosa andadura, que hoy le acoge convencida de que con su incorporación se verá aún más ennoblecida.

He dicho.

# Palabras del Consejero de Salud al Dr. Francisco Juan Martínez Mójica

❁ Manuel Villegas García ❁

Consejero de Salud de la Región de Murcia

*Junta de Gobierno de la Academia  
Admirado Francisco Martínez Mójica  
Apreciada Dra. Álvarez  
Dignísimas autoridades  
Académicos  
Señoras y señores,*

En las dos últimas semanas la Real Academia de Medicina de Murcia me ha concedido dos de los momentos más agradables en este aún corto período de tiempo como Consejero de Salud: participar de la presidencia de los actos de nombramiento como Académicos de Honor del Dr. Rafael Matesanz, y hoy del Dr. Martínez Mójica.

Para cualquier persona relacionada con la ciencia médica, participar de estos eventos es un lujo. Y para la Región de Murcia, un honor de gran valor.

A Francisco Martínez Mójica le debemos muchas cosas. Una de ellas que la medicina y la investigación española esté jugando en la champion league de los reconocimientos internacionales.

El recientemente concedido premio Albany, el más prestigioso de cuantos se conceden en Estados Unidos y que, además, es el primero que recibe un español, y la proximidad al Nobel (que seguro llegará), junto al prestigioso Premio Rey Jaime en Investigación Básica, son sólo un pequeño reconocimiento a todo cuanto el mundo habrá de agradecerle en un futuro a Francis Mójica, conforme avance la medicina genómica.

Pero para llegar a eso hay muchas, muchísimas horas de denuedo por dar cada día un poco más de luz a las incógnitas sobre el origen cierto y la evolución de las enfermedades.

No pretendo, en absoluto, porque sería para mí un atrevimiento imperdonable, tras haber escuchado a nuestro flamante Académico, hablarles de su trabajo y tratar de reiterar, --además torpemente--, en qué consiste su trabajo y sus investigaciones.

Pero sí me voy a permitir destacar una cosa que considero tiene, si cabe, un valor superior, que es la forma en cómo entiende el trabajo científico Francis Mójica: desde la generosidad.

La apuesta por la divulgación científica y que defiende como lo más rentable para la ciencia, porque sostiene (al menos así se lo he oído en alguna entrevista) que los contribuyentes deben conocer cómo, dónde y para qué se gasta su dinero destinado a investigación denota que para él la transparencia, el compartir y el comunicar son los ejes fundamentales de la nueva ciencia médica que nos llevará, inequívocamente, a un nuevo concepto de salud.

Por tanto, gracias Dr. Mójica, gracias por enseñarnos el camino que revolucionará la genómica, pero sobre todo gracias por el legado humano y de valores que deja con su trabajo a la comunidad científica.

Muchas gracias, y en nombre del Gobierno de la Región de Murcia y del presidente Fernando López Miras, enhorabuena.





# Palabras del Presidente

## al Dr. Francisco Juan Martínez Mojica

❁ Manuel Clavel-Sainz Nolla ❁  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Hoy tenemos la satisfacción de recibir como Académico de Honor al Profesor Francisco Javier Martínez Mojica, cuya labor científica ha glosado magníficamente nuestra académica de número Dra. María del Rocío Álvarez López, una persona de aspecto frágil, pero con mucho carácter, que nos da su amistad y confianza con su voz amable y su carácter perseverante y luchador. Rocío dirigió un Servicio de Inmunología desarrollando una labor asistencial e investigadora de las más importantes del país, participando en múltiples trabajos de investigación a nivel nacional e internacional. En nombre de la Academia le agradezco su presentación.

El Prof. Mojica, es alicantino, viene de la Universidad de Alicante, y me gustaría contarle la vinculación que tenemos entre nuestras comunidades; en el siglo XIII cuando el infante Alfonso (posteriormente rey Alfonso X el Sabio) y Jaime I el Conquistador pactaron los primeros límites fronterizos de los reinos de Castilla y Aragón que incluían la Región de Murcia y la Comunidad Valenciana y que han variado a lo largo de la historia; es curioso que un trabajo de investigación publicado por M. Àngels Viladot en el 2001, señala que aún 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 era hablado por una población de unos escasos 2.000 habitantes en un pequeño territorio



D. Manuel Clavel-Sainz Nolla entregándole Diploma de Académico de Honor a D. Francisco Juan Martínez Mojica.

de 300 km<sup>2</sup> (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).

Nada puedo añadir al discurso de la Dra. Álvarez, solo hacer algunas modestas consideraciones. Nuestra Academia es una institución de servicio público para el estudio y la difusión de las Ciencias Médicas y de la Salud, siendo nuestro reto encontrar nuestro lugar en la época que nos ha tocado vivir, en un mundo en el que la ciencia es ya parte sustancial de nuestras vidas; sin cultura científica no hay posibilidad de intervención razonable en el debate público actual sobre la mayoría de las



De izquierda a derecha: D. Ginés Madrid García, D. Francisco Juan Martínez Mojica, D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López y D. Manuel Clavel-Sainz Nolla.

cuestiones que de verdad importan a la comunidad de la que formamos parte. Pero, insisto en un concepto de cultura que sea crítica, que supere la división entre ciencia y humanidades, que deje atrás cualquier tipo de rechazo y menosprecio hacia el saber del otro, con dos objetivos: donde el bien común y el interés general prevalezcan sobre cualquier interés económico, y que en diálogo entre los expertos y los políticos donde triunfe la inteligencia y el sentido común.

Quiero añadir que estamos en un mundo que demanda mentalidades globales, hay que tener sentido de la historia para poder analizar con profundidad cada uno de los acontecimientos que se van produciendo. Es verdad que el grado de desarrollo de las sociedades, demanda una especialización creciente en los conocimientos, pero estos se empobrecen y ensombrecen la idea de progreso si no van acompañados de una interpretación del contexto en el que se producen. Esto se debe a que, como se ha dicho tantas veces, la ciencia es ya parte sustancial de nuestras vidas.

Es una opinión generalizada que la ciencia española se ha visto afectada por la crisis económica que ya comienza a remontar; les voy a leer unas palabras del expresidente de los EEUU Obama, en su primer discurso después de su elección como presidente, en el 2009, que tuvo lugar en la National Academy of

Sciences dijo:

*“hay quienes dicen que no podemos permitirnos invertir en ciencia, que apoyar la investigación es un lujo en momentos definidos por la necesidad. Estoy totalmente en desacuerdo. La ciencia es esencial para nuestra prosperidad, nuestra seguridad, nuestra salud, nuestro medio ambiente y nuestra calidad de vida, más de lo que ha sido en cualquier tiempo pasado”.*  
Sin comentarios

Nuestro beneficiario (decía nuestro presidente Román Alberca que palabra tan fea para un acto tan bonito) pertenece al grupo de los genios, sobre los que se ha escrito mucho, especialmente los filósofos. Pero para encuadrar al Prof. Mojica me quedo con el político y escritor francés, Alphonse de Lamartine (entre siglos XVIII y XIX) quien definió el genio humano bajo tres parámetros: la grandeza del propósito, la pequeñez de medios y la inmensidad de los resultados; una investigación que va desde la pasión por un objetivo, la paciencia y la perseverancia, y que termina en una recompensa intrínseca que es el placer. Su excelente conferencia es una demostración de que hoy se hace en España mucha y buena investigación, se ha alcanzado un desarrollo y una madurez insospechados e insospechables hace aún muy poco tiempo.

Al oír la relación de sus actividades científicas he recordado las palabras de un antiguo académico del Dr. Luis Valenciano: “Únicamente a los genios les está reservado que su nombre y su labor queden inscritos en el libro de la historia y sean eternamente recordados”. No hay premio ni distinción suficientes para compensar su ingente trabajo que tantas expectativas ha despertado en bien de la humanidad. No le quepa ninguna duda de que a partir de hoy nuestra Real Academia ha aumentado su prestigio y siempre le agradeceremos muy sinceramente que haya aceptado ser uno de sus miembros.

He dicho

# Académicos Correspondientes



*La Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia*

**Académica Correspondiente**

Apertura y bienvenida

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Discurso de presentación

**Ilma. Sra. D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López**  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Discurso de recepción

**‘Alergia alimentaria: cómo afrontar el reto  
que plantean las proteínas de transferencia de lípidos’**

**D<sup>a</sup>. Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos**  
Doctora en Medicina. Especialista en Alergología del Hospital Virgen de la Arrixaca

30 de marzo de 2017



# Discurso de presentación

## de la Dra. Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos

✿ **María del Rocío Álvarez López** ✿  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

*Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia  
de Medicina y Cirugía de Murcia  
Ilustrísimos Académicos  
Señoras y Señores*

Pláceme en extremo que esta Real Academia de Medicina y Cirugía, me haya concedido el privilegio de introducir como Académica Correspondiente a la Dra. Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos. Nunca un encargo me gratificó tanto, pues me da la oportunidad de presentarles no sólo una impecable profesional de la Medicina, sino también una leal colaboradora y mejor amiga.

Pláceme igualmente, la decidida apuesta de esta bicentenaria Institución en favor de la igualdad, en mérito y capacidad. No en vano, ha querido cerrar las actividades del mes en que se reivindica la igualdad de género y de derechos, dando acogida en su seno a una nueva mujer, presentada por otra mujer que, además, no es médico. ¡Vamos caminando!

Consciente de la responsabilidad que asumo y con la debida prudencia, intentaré trazar una ecuánime semblanza de la Dra. Sánchez-Guerrero como mujer, como profesional y como persona. Inmaculada vino a iluminar el hogar de Julián y Conchita en Caravaca de la Cruz, a principios de los años 60, siendo curiosamente hija única, pese a pertenecer a un conocido linaje en el que abundaban las familias numerosas. Condición que le hubiera permitido disfrutar de todo de tipo de prerrogativas, de no haber sido porque sus



D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López en su discurso de presentación de D<sup>a</sup> Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos, como Académica Correspondiente

padres decidieron educarla en el rigor y estricto sentido de la responsabilidad que ellos mismos practicaban. Un modelo tradicional de educación, bajo el que se forja el carácter austero e inclinado al trabajo de los hombres y mujeres que, día a día, tienen que vencer los rigores del tiempo, en esas frías tierras altas del Noroeste Murciano. Formación que, de facto, confiere ventaja selectiva en la búsqueda de la propia identidad y trasciende en una voluntad firme y decidida a la hora de afrontar los muchos retos que la vida ofrece.

A este respecto, comienza sus estudios en el Colegio Virgen de la Consolación de Caravaca. A los 8 años, se traslada al Colegio de Marianistas de Valencia para retornar de nuevo a la

casa madre de la Consolación en Caravaca, al año siguiente cuando su padre es trasladado a Madrid. En esta ocasión convive con su abuela materna, a la que recuerda con un gran cariño. A partir de los 10 años, sus padres se instalan definitivamente en Murcia, donde completa su formación en el Colegio de Santa María del Carmen y el Instituto Infante D. Juan Manuel. De esta primera etapa de su vida, siente que su falta de arraigo no le permitiera fraguar verdaderas y duraderas amistades.

Cuando concluido el bachillerato debe decidir su profesión, aunque confiesa sentir mayor atracción por las matemáticas, se decanta por los estudios de medicina que, cursa con entusiasmo en la Universidad de Murcia entre 1981 y 1987. Es en esta Universidad donde conoce a José Antonio, con quién se casa y ve culminada su felicidad con la llegada de dos estupendos hijos, Javier e Inmaculada.

Antes de pasar a enumerar sus méritos profesionales, conviene que les diga que, ya desde niña dio muestras de una avispada inteligencia y un espíritu noble y maleable que, ha fructificado en una porfiada y eficaz profesional. De mayor, la imagen que proyecta esta profesional de la ciencia biomédica, contraviene la idea preconcebida de una mujer científica de escaso donaire, para la que la única opción vital era la reclusión en los confines de un laboratorio. Idea altamente prevalente en el siglo pasado, por la influencia de la opinión orteguiana de que el acercamiento de la mujer a la sabiduría, un terreno dominado por el hombre, reducía su feminidad y le desviaba del papel de “mujer ideal” dedicada al hogar y a procrear.

Más bien, por lo que dejan ver los sentidos, su prosopografía se aleja de ese trasnochado estereotipo, para aproximarse a lozanía de la fantasiosa tipología femenina independiente cervantina. Y por lo que nuestra mente deja entrever, en su modo de vida prevalece el “debe ser” de un feminismo unamuniano que, reconoce en la mujer inteligencia, fuerza y poder para conciliar vida y trabajo, siendo ante todo madre.

Nada tiene que ver tampoco con ese peyorativo prototipo de que la buena figura femenina, venga necesariamente asociada a una especie de “dama boba” de cerebro vacuo que, frente a la anhelosa Finea que Lope de Vega nos presenta en su comedia, es incapaz de atesorar conocimientos para transmutarse en ingeniosa y, por tanto, inepta profesionalmente hablando. Muy al contrario, como ocurre en toda profesional de hoy, en ella se dan cita garbo e intelecto. Sentido por el que, mitológicamente hablando, es factible imaginar que su personalidad cabalga a hombros de ATENEA y AFRODITA, pues dotada de un cerebro digno de la primera y de los dones físicos-afectivos que otorga la segunda, ha sabido fundir sabiduría y amor.

En efecto, ama su profesión y su familia, pero también la vida. Hasta el punto de que su inquietud, le ha llevado a hacer incursiones en estudios de música, danza e idiomas (inglés y alemán) que lamenta no haber concluido. Le gustan los deportes, práctica tenis y, aunque reconoce que nunca aprendió a montar en bicicleta, tiene un hijo ciclista que entrena futuros profesionales. Pero, sobre todo, es una apasionada e incansable viajera que, junto a José Antonio primero y, luego también con sus hijos ha recorrido los cinco continentes, siempre con su cámara al hombro para inmortalizar imborrables recuerdos. Ella misma, se confiesa enamorada de Asia y la India y dice identificarse con una frase: “Yo tenía una granja en África” ...

Académicamente, posee el título de licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia, donde se graduó en 1987, con la calificación de Sobresaliente. Al terminar su graduación, accede a la especialidad de Alergología, como Médico Interno Residente (MIR) en el Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia y en 1992 obtiene el título de Médico Especialista en Alergología. Consigue también título de Doctora en Medicina y Cirugía por la misma Universidad con la calificación de Apto Cum Laude y Premio Extraordinario.



Como Facultativo Especialista, inicia un nuevo periodo asistencial, cuando consigue su primer contrato en el Área de Alergología del Hospital “Rafael Méndez” de Lorca (Murcia), donde permanece entre enero de 1992 y diciembre de 2000. Centro en el que desarrolla una labor hospitalaria muy participativa, como Vocal (1992-1994) y Presidenta de la Comisión de Docencia, Formación Continua e Investigación (marzo de 1994 a enero de 1997); Vocal de la Comisión de Control de Garantía de la Calidad (1994-1997) y Vocal de la Comisión de Nutrición y Dietética (1997-1998).

A partir de diciembre del año 2000, pasa al Hospital “Santa María del Rosell” de Cartagena (Murcia), donde obtiene por concurso plaza en propiedad en abril de 2005, puesto que desempeña hasta febrero de 2006. En esta fecha se traslada en Comisión de Servicio, al Hospital Universitario “Reina Sofía” de Murcia y en marzo de 2008, retorna a su plaza en Cartagena, siendo ascendida a Responsable de la Sección de Alergología, cargo en el que permanece hasta febrero de 2010, cuando de nuevo voluntariamente acepta una nueva Comisión de Servicio, en el Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” que mantiene en la actualidad.

Como se deduce de su trayectoria, la itinerancia ha sido un constante en su vida, pues si en sus primeros años recorre distintos colegios, su carrera asistencial transcurre también en varios centros. No obstante, este recorrido, lejos de limitar sus inquietudes, le ha dado una más amplia perspectiva de su especialidad y de la atención sanitaria en general que, le ha servido de estímulo para implementar su actividad docente e investigadora.

En el aspecto docente, comienza tempranamente a entrenarse como alumna Interna de Anatomía, Histología y Microbiología. Tras graduarse ejerce como Profesora Colaboradora Docente de Medicina Legal y Toxicología, entre 1994 y 1998. Después ha sido Profesora Colaboradora Honoraria de la Universidad de Murcia, durante 9 cursos hasta 2017 y desde

2016 es Profesora Asociada en la Universidad Católica San Antonio de Murcia, donde imparte la asignatura de Alergología e Inmunología Clínica.

En investigación ha desarrollado también una productiva carrera, iniciada cuando después de concluir los cursos de doctorado con Sobresaliente, decide realizar su tesis doctoral. Fue en ese momento cuando empezó a colaborar conmigo en el Servicio de Inmunología, colaboración que no vino precisamente condicionada, por mi amistad con ella y con sus padres, sino debida a que, su tutor de doctorado el Profesor Aurelio Luna, considerando la base inmunológica de la Alergología, me la envió para que yo le propusiera un tema de trabajo que pudiera realizar bajo mi dirección. Aceptada la propuesta por ambas partes, comenzó su trabajo experimental sobre un nuevo receptor de la inmunoglobulina E (IgE), entonces recientemente descubierto. Cuatro años más tarde leyó la tesis titulada: “*Inmunoglobulina E en el asma. Estudio de Fc $\epsilon$ R2/CD23 soluble y citoquinas inmunorreguladoras*” que fue reconocida con la concesión de Premio Extraordinario.

Este trabajo estuvo soportado por sendas ayudas concedidas por la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Una beca para “*Financiar una parte concreta de la Tesis Doctoral sobre un tema de la especialidad*” que disfrutó en 1993 y en los dos años siguientes, una ayuda para el proyecto de investigación “*Papel de la IL-6 en la síntesis de IgE en el Asma Bronquial*”.

Con posterioridad siguió participando en diversos Proyectos Multicéntricos de Investigación Clínica (Estudios MAGIC y PAX-REC) y en el Grupo de Investigación de “*Inmunología e Intolerancia en Trasplantes y Enfermedades de Base Inmunológica*”, integrado desde 2011 en el Área 6 de Inmunología del Instituto de Investigación Biomédica (IMIB-Arrixaca). Gracias a esta actividad ha publicado 33 artículos en revistas indexadas y 5 capítulos de libros. Ha presentado 94 comunicaciones en congresos Nacionales e Internacionales, ha

impartido más de 20 ponencias y conferencias y asistido a más de 30 cursos de formación. Además, ha sido miembro de diversos comités científicos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica: Comités de Inmunología Clínica, de Inmunoterapia y de Alergia a Alimentos. Además, ha sido Vocal de la Comisión Nacional de Alergología en representación de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud (2010 a 2014).

Han sido años de progreso que, le han llevado a interesarse por un grupo particular de proteínas alergénicas, sobre las que versara su disertación de hoy titulada “*Alergia alimentaria: cómo afrontar el reto que plantean las Proteínas de Tránsito de Lípidos*”. En la práctica, sustancias promotoras de respuestas alérgicas complejas que aumentan progresivamente en frecuencia y gravedad. Los síntomas que desencadenan, se relacionaron inicialmente con el consumo de algunas frutas como el melocotón, pero cada vez más se vinculan a un mayor número de alimentos. Aunque se sabe poco sobre el mecanismo con que operan estas proteínas, se piensa que su ingesta puede originar algún tipo de reacción cruzada que, finalmente redunde en una variabilidad del patrón de sensibilización que presentan en algunos pacientes. Variabilidad que preocupa especialmente a la Dra. Sánchez-Guerrero y que le lleva a reclamar una atención personalizada en cada paciente que, en la medida de lo posible, tienda a evitar los riesgos asociados al consumo de alimentos de uso cotidiano. Con el fin de alertar sobre el problema sanitario que estos procesos generan, durante su intervención, pondrá al día los conceptos fundamentales de la respuesta alérgica y nos ilustrará sobre los aspectos más relevantes de la alergia alimentaria, para finalmente poner el acento, en las principales manifestaciones clínicas inducidas por las Proteínas Transportadoras de Lípidos, en los métodos más habituales de diagnóstico y en las posibilidades terapéuticas disponibles.

Como corolario, una breve ojeada al aspecto humano de Inmaculada. Algo que invita a

reflexionar sobre el conflicto que, según Edith Smith, representa para toda mujer tener que sintetizar la razón vital y sapiencial. Un dilema, que ha debido tomar carta de naturaleza en la configuración del “yo identitario” de nuestra recipiendaria, para lo que por lo que la conozco, habrá debido superar un difícil debate entre el *ethos* femenino propio y el *ethos* vocacional científico. Disquisición en la que creo adivinar, ha pesado más su estricto sentido de la ética médica y el afán de conocer que, la simple ganancia de escalafón y reconocimiento.

En sí, un comportamiento digno que sostiene la autenticidad de toda persona que, en la búsqueda activa de la verdad es capaz de soportar el peso de las dificultades. Una virtud que la Biblia recoge con el término griego “*Hypomoné*”, en referencia a la paciencia para perseverar con elegancia en el tiempo hasta alcanzar la madurez que, hoy en la cumbre de su vida, muestra nuestra Inmaculada y que, aun en las circunstancias más adversas, le servirá para afianzar su superación personal y, por ende, su progreso profesional. Así es como, en una manifiesta alteridad, la humanidad de esta profesional deja al margen lo superficial para encaminarse a hacia lo esencial de la vida y de la ciencia, compartiendo el amor a lo que hace con sus hijos, Conchita su madre y por extensión con quienes considera sus verdaderos amigos.

En fin, me atreveré a sintetizar lo que humanamente puede representar Inmaculada, al decir parafraseando a Ortega que “*su corazón está lleno de asombro y de ternura por lo maravilloso que es el mundo*”.

Motivación que, junto a los méritos que acumula en su ya extenso currículum la Dra Sánchez-Guerrero, estimo suficiente para pensar que, su llegada como primera alergóloga a esta Insigne Institución, pueda venir a enriquecer la colaboración entre los excelentes profesionales con que ya se cuenta. Por lo que, con la venia del Presidente, quiero darle la bienvenida y brindarle mi apoyo en el futuro.

He dicho

# Alergia alimentaria: cómo afrontar el reto que plantean las proteínas de transferencia de lípidos

❁ Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos ❁  
Doctora en Medicina.  
Especialista en Alergología del Hospita Virgen de la Arrixaca

## I. Preámbulo

*Exmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,  
Ilmos. Sres. Académicos,  
Queridos amigos y amigas,  
Señoras y Señores,*

Comenzaré por mostrar mi agradecimiento al excelentísimo Sr. Presidente D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y a todos los miembros de esta Real Academia, por ofrecerme el honor que para mi representa este nombramiento, que me abre las puertas a esta noble y prestigiosa institución.

A mis profesores del colegio e instituto, al-

gunos de los cuales conservo en mi recuerdo, ellos me guiaron a lo largo de mis primeras etapas de estudio, sin las cuales habría sido imposible acceder a la Universidad.

A mis profesores de la Facultad de Medicina de Murcia, muchos de los cuales forman o han formado parte de esta Academia. Ellos hicieron crecer en mí la ilusión de ser médico algún día. Un agradecimiento especial al Profesor D. Aurelio Luna Maldonado, codirector de mi tesis doctoral, junto con la Dra. Rocío Álvarez López, por la ayuda prestada en ese importante momento de la vida y por enviarme a Rocío para que me guiara en mis primeros pasos científicos.

Qué decir de la Dra. Rocío Álvarez López,



Acto de toma de posesión como Académica Correspondiente de la Dr. Inmaculada Sánchez.

a la que yo llamo cariñosamente, la jefa o mi mamá científica. No es la primera vez que lo digo: “no tengo palabras para darte las gracias” y puedo asegurar que es una afirmación sincera. Ella me ha ayudado en todo mi camino hasta aquí y no solo a nivel científico y profesional, sino también en el campo personal.

También tengo que agradecer a todos mis compañeros alergólogos, de los que los que he aprendido casi todo lo que se en esta parcela de la medicina y parte de cuyos esfuerzos quedará reflejada en este discurso. Gracias al personal no facultativo que me soporta con cariño todos los días, soy consciente del trabajo extra que les ocasiono.

Quiero dar las gracias a mis pacientes, que suponen una fuente continua de satisfacción, todos los días me enseñan algo y me estimulan para continuar estudiando y progresando.

Gracias a todos los amigos y familiares, en especial a todos aquellos que me han acompañado en los momentos más difíciles de la vida. Sin ellos el camino habría sido mucho más difícil.

He dejado para el final, el agradecimiento a mi núcleo familiar directo. Los reconocimientos que hoy recibo son fruto de los valores recibidos en su seno. A mi abuela, que con su admiración y cariño sin límites, me ayudó a superarme ante las dificultades. Mi padre, hombre cariñoso y con una gran sensibilidad para captar mis frustraciones, que me transmitió el sentimiento de empatía, que tanto me ayuda en mi quehacer diario. A mi madre que me inculcó el espíritu de trabajo y un estricto sentido de la responsabilidad, que es lo que me ha permitido estar hoy aquí. A mis hijos, Javier e Inmaculada, que me han dado un amor incondicional, como si de padres se tratara y me alegran la vida diariamente, además de estimularme para seguir creciendo profesional y científicamente. A José Antonio, con quien he compartido más de la mitad de mi vida, siempre confió en mi capacidad para conseguir determinados objetivos y, durante mucho tiempo, me ha ayudado a conseguir-

los. Eso sin contar con que junto con él, he realizado la principal y mejor obra de mi vida, mis hijos.

Para terminar, quiero dar las gracias a todos los que me acompañáis hoy en este momento tan especial.

## II. Introducción

Llego ilusionada a esta casa, dispuesta a afrontar el gran reto que supone acercar a todos a una disciplina que aún estando de moda, es a veces una gran desconocida, incluso para compañeros, ajenos a todos los campos que estudia la Alergia.

Hace poco, un amigo abogado me decía:

*“la suerte que tienes es que te dedicas a una especialidad sin riesgo, por lo que estás exenta de denuncias”.*

Seguramente, como gran parte de la población, pensaba que el alergólogo se dedica a diagnosticar y tratar a personas con estornudos y como mucho, alguno vislumbre que estudiamos incluso a pacientes con asma. Yo le pregunté:

*“¿Tú sabes que estudiamos a pacientes con sospecha de alergia a alimentos y medicamentos, entre otros, que a veces presentan reacciones graves, potencialmente fatales, y para cuyo diagnóstico y a veces, tratamiento, tenemos que someter a un paciente sano a procedimientos que pueden producirle reacciones graves e incluso la muerte?”.*

A lo que me respondió:

*“La verdad es que no lo había pensado. Tienes razón”.*

Esto ocurre también entre profesionales sanitarios, afortunadamente cada vez menos, puesto que en los últimos años solucionamos cada vez más problemas a compañeros que requieren de nuestra experiencia, la cual

muchas veces y, como ocurre en toda ciencia, es más un arte que precisa de una pericia especial. Alguno, tras realizar una desensibilización con éxito al paciente, remediando el problema de administración de un fármaco, nos pregunta: “¿Es que el alergólogo soluciona esto?”, como si de magia se tratara.

Pues bien, uno de esos desconocidos problemas a los que los alergólogos murcianos nos enfrentamos en el momento actual, es la alergia a una proteína que contienen muchos alimentos vegetales y que produce muchas y graves reacciones, la todavía enigmática LTP. Aunque se han realizado grandes avances en los últimos años, sigue siendo una fuente de incertidumbre para nosotros, pues es poco lo que sabemos y es como un monstruo que crece y crece y frente al cual no disponemos aún de suficientes armas para vencer.

El objetivo básico de mi discurso es *Pre-sentar en Sociedad* a estas proteínas y difundir los últimos avances en el conocimiento de sus propiedades, implicaciones clínicas, métodos diagnósticos y tratamiento, con el fin de sensibilizarles (nunca mejor dicho) acerca de los problemas de salud que estas sustancias pueden ocasionar.

### III. Breve reseña histórica del desarrollo de la alergología

La incidencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en cuatro veces durante las últimas dos décadas, figurando hoy entre las seis patologías más frecuentes, además de ser la enfermedad crónica más común en la infancia. Según la OMS:

*“Si las pandemias del siglo XIX y XX fueron las enfermedades bacterianas y víricas, las de este siglo son las inflamatorias no transmisibles, dentro de las cuales se incluyen las enfermedades alérgicas”.*

Son muchos los que piensan que los procesos alérgicos eran desconocidos en el pasado, considerándolos propios de sociedades industrializadas y favorecidos en gran parte, con independencia de la predisposición hereditaria, por factores ambientales y los cambios del estilo de vida. Aunque no les falta razón, estos procesos ya eran conocidos en épocas anteriores<sup>1-5</sup>.

El primer registro conocido de un caso de anafilaxia fue el del faraón Menes de Menfis, quién supuestamente falleció a consecuencia de una picadura de avispa, en el año 2640 antes de Cristo. El segundo caso se registró durante la dinastía Julio-Claudia (s. I a.C.) en el impero romano, el propio emperador Augusto presentaba en la primavera “catarro” con dificultad para respirar y lesiones constantes con intenso prurito en la piel.

Durante la época greco-romana, Hipócrates de Cos, (460-377 a.C.), constató por primera vez la existencia de lesiones urticantes producidas por ortigas y mosquitos. Con posterioridad, el erudito romano de la primera mitad del siglo I d.C., Aulus Cornelius Celsus, comparó la erupción cutánea originada tras el contacto accidental de la piel con las ortigas, con la de los individuos con urticaria.

Ya en el mundo árabe, el médico de origen persa Rhazes (s. IX), considerado el más eminente galeno musulmán medieval, publicó “*Una disertación sobre la causa de la coriza que ocurre en la primavera, cuando las rosas liberan su perfume*”<sup>6</sup>. Esta fue probablemente la primera descripción de la rinitis alérgica estacional en la Historia de la Medicina.

Durante los siglos siguientes, se hicieron varias referencias a síntomas nasales, que continuaron atribuyendo *al perfume que emanaban las rosas*. Pero quién acuñó el término *fiebre del heno* fue el médico homeópata y catedrático de las Universidades de Liverpool y Londres, John Bostock. En este caso, como en numerosas ocasiones en la Historia de la Medicina, los conocimientos sobre una determinada enfermedad han progresado gracias al interés de médicos que la han padecido. Así, en 1819,

comunicó las manifestaciones alérgicas que padecía desde su infancia en una reunión de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres<sup>7</sup> y en 1828, publicó un trabajo con observaciones sobre casos similares al suyo, en el que empleó por vez primera el término *fiebre del heno*, aunque rechazaba su idea inicial de que hubiera relación con el pasto seco, por considerarla errónea<sup>8</sup>. El término hizo fortuna y se sigue usando actualmente aun sabiendo que la causa de la rinoconjuntivitis alérgica primaveral es el polen y que éste no causa fiebre.

En el siglo XIX, un médico inglés, Henry Hyde Salter, que padecía asma desde su infancia, publicó un tratado muy completo, donde apuntaba la posibilidad de que algunos factores exógenos pudieran ser la causa de los ataques en individuos susceptibles y de la aparición de reacciones urticariales<sup>9</sup>.

### ¿Cuándo y por qué se acuñó el término **alergia**?

Los médicos griegos ya intuyeron la existencia de un modo especial de respuesta en el organismo de algunas personas y establecieron el término **idiosincrasia**, que deriva de *idios* (propio), *sun* (son) y *krasis* (temperamento), para referirse al propio comportamiento en virtud del cual uno se distingue de los demás. Pero hubo que esperar al s. XX, para que el médico austriaco Clemens Peter von Pirquet introdujera el vocablo **alergia**, en 1906: “*Para expresar este concepto de un cambio en el modo de reaccionar, yo sugiero el término **alergia** del griego *allos* que significa otro y *ergon*, desviación del estado original*”<sup>10</sup>.

No obstante, el término **anafilaxia** se habría acuñado unos años antes, en 1902, para describir un tipo de reacción alérgica grave que puede poner en peligro la vida en personas predispuestas, haciendo notar que “*muchos venenos poseen la notable propiedad de aumentar en lugar de disminuir la sensibilidad del organismo frente a su acción en algunos individuos*”<sup>11</sup>. Todo había comenzado un año antes cuando Richet y Portier fueron invitados por el príncipe Alberto I de Mónaco a un cruce-

ro por el Mediterráneo a bordo de su yate, dotado de laboratorios para investigaciones marinas. Como el príncipe había visto dificultados sus baños por las dolorosas picaduras de medusas, encargó a estos científicos que investigasen el asunto. Ambos comprobaron experimentalmente que las medusas se valen de su veneno para lograr paralizar a sus presas, antes de ingerirlas. De regreso a París, continuaron su estudio para obtener un suero protector que contrarrestara los efectos nocivos del veneno. Para ello, se valieron de un organismo similar, la anémona de mar, cuyos tentáculos también albergan veneno. Inesperadamente, constataron que la muerte de los perros que habían recibido una dosis letal de veneno no ocurría hasta pasados algunos días, mientras que los que habían recibido una dosis no letal sobrevivían, pero quedaban muy sensibilizados, ya que un nuevo contacto, con dosis muy reducidas del veneno les producían la muerte en minutos. Por estos descubrimientos, Richet recibió el Premio Nobel de Medicina en 1913, manifestando al respecto: “*El descubrimiento de la **anafilaxia** no es de ninguna manera el resultado de una profunda reflexión sino de una simple observación, casi accidental, por lo tanto, no tengo otro mérito que el de no haber rehusado ver los hechos que se mostraban ante mí, completamente evidentes*”.

Sin embargo, no fue posible conocer el mecanismo íntimo de las reacciones alérgicas hasta que en 1967 se descubrió una inmunoglobulina a la que se denominó IgE, gracias a dos grupos de investigadores que trabajaban por separado, uno en Baltimore (el matrimonio japonés Ishizaka) y otro integrado por tres científicos suecos de la Universidad de Uppsala (los doctores Wide, Bennich y Johansson)<sup>12-13</sup>.

## IV. Fisiopatología de la reacción alérgica

El sistema inmunitario que tiene la capacidad de distinguir lo propio de lo no

propio debe, además, discriminar los antígenos dañinos de los inocuos, generalmente asociados a los alimentos que transitan por el intestino.

Actualmente, el intestino es considerado el mayor órgano inmunológico del cuerpo, expuesto continuamente a la afluencia de grandes cantidades de material antigénico, pues se ingieren más de 100 g de proteínas extrañas al día. Sin embargo, habitualmente no se producen reacciones alérgicas debido en gran medida a que el intestino está protegido por una comunidad de microbios comensales, la microbiota, cuya densidad aumenta a lo largo del tracto gastrointestinal, llegando a alcanzar hasta 1012 microorganismos por gramo de contenido intestinal en el colon. No obstante, las barreras de las mucosas son delgadas y muy vulnerables a infecciones por patógenos, lo que significa que el sistema inmunitario intestinal tiene que decidir continuamente entre la generación de inmunidad protectora contra antígenos dañinos y la tolerancia frente a los no perjudiciales. Por lo tanto, la entrada de alimentos en el tracto intestinal puede ocasionar al menos tres tipos de respuestas inmunitarias<sup>14-16</sup>:

1. Una tolerancia sistémica natural mediada por inmunidad celular y humoral.
2. Una respuesta inmunitaria local con producción de IgA.
3. Una respuesta inmunitaria sistémica que puede involucrar tanto elementos de la respuesta humoral como de la celular.

La mayoría de las proteínas absorbidas por el intestino delgado, tras sufrir modificaciones en la luz intestinal, pueden ser presentadas a los linfocitos T en el contexto de las moléculas MHC de clase II y si tiene lugar en ausencia de señales coestimuladoras, el linfocito T se anergiza. Como consecuencia, la respuesta frente a la proteína ingerida puede ser tolerante. La ruptura de los mecanismos de tolerancia oral puede resultar en una res-

puesta de hipersensibilidad, en la que el sistema inmunitario reacciona de forma exagerada frente a antígenos de la ingesta, dando lugar entonces a patologías de tipo alérgico o inflamatorio.

Las enfermedades alérgicas presentan una predisposición genética acusada, con una mayor incidencia de pacientes alérgicos en el caso de padres atópicos. No obstante, se trata de una herencia multifactorial y heterogénea, con un grado de penetración muy variable. Así, toda enfermedad alérgica presenta dos etapas bien diferenciadas<sup>17-33</sup>: una *etapa de sensibilización*, dependiente de la predisposición genética y una *etapa inflamatoria*, en la que, al interactuar el huésped con el medio ambiente, aparecen los síntomas. En la primera etapa o de sensibilización, las denominadas *células presentadoras de antígeno* (esencialmente células dendríticas, macrófagos y linfocitos B), tras el contacto con el alérgeno, lo capturan y lo procesan, transformándolo en pequeños péptidos que son presentados a los linfocitos T CD4+ colaboradores en el contexto de las moléculas MHC de clase II.

Tras el primer contacto con el alérgeno, el linfocito T *virgen* se activa e inicia un proceso que comienza con la proliferación y diferenciación hacia células efectoras de la subclase de linfocitos CD4+ denominados Th2, caracterizados por una elevada síntesis de ciertas citoquinas, como IL-4, imprescindible para sintetizar IgE, e IL-5 que participa en la activación y multiplicación de los eosinófilos. En presencia de IL-4, los linfocitos Th2, expresan el ligando de la molécula CD40, presente en los linfocitos B, propiciando la interacción ligando-receptor que contribuye a la síntesis de anticuerpos y al cambio de isotipo hasta IgE, cuya producción es masiva cuando el linfocito B se transforma en célula plasmática. La IgE puede unirse a los receptores de alta afinidad presentes en mastocitos y basófilos a través de su fragmento Fc.

Durante este proceso, que puede durar varios días, meses o años, el paciente no experimenta ningún síntoma.

Una vez sensibilizado, se considera que el paciente se ha hecho alérgico. Hecho realmente importante porque aunque se nazca con predisposición genética, no se desarrollará alergia si no se ha estado un cierto tiempo en contacto con el alérgeno responsable. Esto determina la regla de oro de la enfermedad alérgica, según la cual se considera imposible la aparición de síntomas en una primera exposición o contacto.

Sin embargo, en la segunda etapa o *inflamatoria*, toda exposición posterior a un alérgeno ya reconocible por anticuerpos IgE específicos ligados a la superficie de mastocitos y basófilos, produce la degranulación de éstos con la consiguiente liberación de mediadores químicos y citoquinas, que desencadenan el proceso inflamatorio y las manifestaciones alérgicas.

## V. Alergia a alimentos

### I. Historia

El propósito final de este discurso es tratar sobre la alergia a alimentos, debido al auge que está alcanzando en los últimos tiempos, pero debo recordar que la alergia alimentaria ha acompañado al hombre desde épocas remotas. Ya Hipócrates (s. IV a.C.), en referencia al queso, dijo: “*Algunos lo pueden comer a la saciedad sin que les ocasione ningún mal, pero otros no lo soportan bien*”. Posteriormente, el poeta romano Tito Caro Lucrecio (s. I a.C.), en su poema *De Rerum Natura*, escribió: “*Lo que es alimento para algunos, puede ser para otros un veneno violento*”. Un poco más tarde, el médico y naturalista griego Pedáneo Dioscórides y el escritor latino Cayo Plinio Segundo el Viejo (s. I d.C.) describieron la acción dañina de los plátanos para la salud de algunas personas, atribuyéndola erróneamente a los pelos que crecen en sus hojas.

En el Renacimiento, en 1480, antes de la coronación del rey Ricardo II de Inglaterra, los lores desearon agrandar al monarca sir-

viéndole una abundante taza de fresas, que comió en su presencia. Horas más tarde convocó al Consejo de Estado, se abrió la camisa y mostró el tórax, cubierto de zonas enrojecidas y prominentes que le causaban una gran desazón. Con ello, trató de hacer ver a los allí presentes que se trataba de un intento de envenenamiento por parte de uno de sus colaboradores más allegados, el cual lógicamente fue condenado a muerte.

A partir de este momento, empezaron a multiplicarse las descripciones de cuadros sugestivos de reacciones alérgicas a distintos alimentos.

### 2. Generalidades de la alergia a alimentos

Retornando al presente, hay que considerar que solo en España, se consumen cada día unos 50 millones de kilos de comida y se estima que a lo largo de toda la vida pasan por el tubo digestivo de un individuo unas 100 toneladas de alimentos, todos ellos productos extraños al organismo por lo que no es difícil entender que, tarde o temprano, acaben creando algún síntoma desagradable.

La cantidad de afectados no es nada despreciable, pues unos 800.000 (un 2%) españoles sufren alergia alimentaria. A día de hoy, la alergia a los alimentos ocupa el quinto lugar entre los trastornos de tipo alérgico, por detrás de la rinitis, el asma, la alergia a medicamentos y la urticaria, lo que supone un importante problema de salud pública en países industrializados<sup>34</sup>.

El aumento de prevalencia observado en los últimos años<sup>35</sup> no se puede explicar solo por las variaciones genéticas en tan corto periodo de tiempo, motivo que ha llevado a pensar en la importancia de las interacciones epigenéticas<sup>36-39</sup>. Entre los factores ambientales que pueden contribuir al aumento de prevalencia cabe destacar la disminución de las infecciones intestinales debido al alto grado de esterilización actual y las mejoras sanitarias, esto junto a las dietas ricas en grasas, el



uso indiscriminado de antibióticos, los nacimientos por cesárea y las fórmulas de alimentación infantil producen una alteración de la microbiota y de sus funciones esenciales<sup>40-42</sup>. Estas alteraciones se supone que interfieren con la maduración del sistema inmunitario, condicionando una discapacidad para la producción de IgA, una reducción de las células T reguladoras y un cambio hacia el fenotipo Th2, que conduce a respuestas aberrantes frente a antígenos alimentarios considerados inocuos<sup>43-47</sup>.

Los alimentos que más reacciones alérgicas provocan son lógicamente los que más se consumen en cada país. La susceptibilidad a uno u otro alimento varía también según la edad, así en el primer año de vida, las mayores amenazas suelen centrarse en la leche y el huevo y a partir del tercer año de edad, entran en liza los frutos secos, las frutas y el pescado. La duración de estos cuadros también es variable a lo largo de la vida. De modo que la alergia a la leche y el huevo suele ser transitoria, al contrario de lo que ocurre con la hipersensibilidad a los frutos secos y pescados que es duradera. Afortunadamente, en la mayoría de casos, la alergia a los alimentos es relativamente inofensiva, aunque en un pequeño porcentaje de individuos estas reacciones pueden poner en peligro la vida del paciente.

### 3. Proteínas que causan alergia alimentaria

Solo las moléculas de carácter proteico y particularmente ciertos epítomos de las mismas, se comportan como alérgenos clínicamente relevantes. Un epítomo es una pequeña porción de la proteína constitutiva del alérgeno específicamente reconocida por la IgE y estructuralmente puede ser:

- *lineal o secuencial*, determinado por la estructura primaria de la proteína; o
- *discontinuo o conformacional*, determinado por uniones entre aminoácidos no consecutivos resultantes del plegamiento proteico.

Para que una proteína alimentaria se convierta en alérgica en una exposición por vía digestiva, es necesario que los alérgenos se unan al menos a dos moléculas de IgE en la superficie de los mastocitos. Además, la proteína tiene que ser abundante en el alimento, estable al tratamiento térmico, al pH ácido, a la acción de las enzimas proteolíticas del tubo digestivo y a detergentes, como las sales biliares. Sin embargo, cabe señalar que la mayoría de las proteínas ingeridas sufren degradación y destrucción de sus epítomos conformacionales por acción del jugo gástrico. Por otra parte, el peristaltismo intestinal y la capa protectora mucosa evitan en gran medida que las proteínas contacten directamente con el epitelio.

Habitualmente, las proteínas alérgicas son glucoproteínas, con una o más moléculas de azúcares y aunque tienen una escasa representación en el alimento, poseen una gran potencia alérgica, por lo que pequeñas cantidades son suficientes para desencadenar síntomas importantes.

Las proteínas de las plantas se pueden clasificar en tres grandes grupos:

1. Proteínas de reserva, que se acumulan sobre todo en las semillas.
2. Proteínas estructurales, catalíticas o reguladoras, constitutivas o sintetizadas en respuesta a factores ambientales.
3. Proteínas de defensa, implicadas en los sistemas de protección frente a la invasión de fitopatógenos. Este grupo incluye a las denominadas Proteínas Relacionadas con la Patogénesis o proteínas-PR, que presentan gran diversidad pero que comparten propiedades químicas, tales como bajo peso molecular (entre 7 y 35 kDa), estabilidad a bajo pH y resistencia a las proteasas. Al menos 20 familias de estas proteínas-PR han mostrado ser alérgicas<sup>48</sup>, entre ellas figuran las de la familia PR-14, a la cual pertenecen las proteínas de transferencia

de lípidos (LTP), en las que a partir de este momento pondré especial atención.

## VI. Proteínas de Transferencia de Lípidos (LTP) en plantas

Las primeras LTP, llamadas así por su capacidad de facilitar la transferencia de fosfolípidos entre membranas *in vitro*, se descubrieron hace 30 años<sup>49</sup>. Desde entonces, se ha descrito una gran familia, que comprende más de 100 miembros de hasta 50 especies diferentes<sup>50-51</sup>. Están presentes en elevadas cantidades en las plantas superiores, donde llegan a constituir hasta un 4% del total de proteínas solubles.

### 1. Acumulación extracelular y distribución tisular de las LTP de vegetales

Las LTP son proteínas extracelulares, localizadas en capas celulares periféricas, asociadas con la pared celular y la cutícula de los tejidos epidérmicos de semillas, vainas, hojas, tallos, pieles de frutas, flores y, más raramente, raíces<sup>50-57</sup>.

### 2. Propiedades bioquímicas

Las LTP de plantas son muy estables y conservan su actividad tras meses de almacenamiento a 4°C, incubación a 90°C durante 5 min y tras la acción proteolítica de las enzimas digestivas de los jugos gástricos.

### 3. Estructura y modo de acción

Se han descrito dos tipos principales de LTP de bajo peso molecular en plantas: las LTP1 de 9 kDa, ampliamente distribuidas en el reino vegetal y las LTP2 de 7 kDa<sup>65-66</sup>. La secuencia completa de aminoácidos de LTP purificadas de diferentes plantas<sup>60-64</sup> muestra una fuerte homología estructural<sup>57,58</sup>. Además, también se ha identificado un elevado número de proteínas similares a LTP (proteínas LTP-like)<sup>35</sup>.

Son polipéptidos básicos (pI 8.5-10), con un número total de aminoácidos que varía de 91 a 95 residuos, sin triptófano y con 8 residuos cisteína localizados en posiciones conservadas, formando una red de 4 puentes disulfuro, que condicionan su estructura terciaria compuesta por un único dominio compacto formado por 4 hélices y un largo dominio C-terminal<sup>67-69</sup>. La principal consecuencia del plegamiento de las LTP es la presencia de una gran cavidad interna tipo túnel que sigue el eje longitudinal de la molécula, donde se pueden acomodar diferentes tipos de lípidos, unidos a sus residuos hidrofóbicos<sup>70</sup>. Un extremo del túnel tiene una amplia boca flexible cerca de la región polar, que le permitiría jugar un papel en la unión y liberación subsecuente de lípidos. El otro extremo del túnel tiene una apertura más estrecha y residuos apolares. Se ha propuesto un mecanismo de lanzadera que sugiere la formación de un complejo fosfolípido-LTP que interactúa con la membrana y cambia su fosfolípido ligado con otro de la membrana<sup>71</sup>.

### 4. Papel biológico propuesto

Por su capacidad de transferencia de lípidos *in vitro*, se pensó que las LTP podrían estar implicadas en muchos aspectos de función celular en las que el movimiento de lípidos intracelulares es importante<sup>72-75</sup>, pero su localización externa sugiere que estas funciones intracelulares sean improbables. Entre las funciones que si se consideran probables, figuran:

#### 4.1. Formación de cutina y embriogénesis

En sintonía con su acumulación extracelular en tejidos externos, se ha sugerido que las LTP estarían implicadas en la secreción o depósito de material lipofílico extracelular, transportando monómeros de cutina durante la formación de la cutícula<sup>75-79</sup>. También tienen un papel potencial en el crecimiento y desarrollo de las plantas, incluida la germinación y la

embriogénesis, formando una capa protectora alrededor del joven embrión<sup>79-80</sup>.

#### 4.2. Reacciones de defensa contra patógenos

Las LTP de diferentes especies vegetales muestran capacidad para inhibir in vitro el crecimiento de fitopatógenos fúngicos y bacterianos<sup>81-87</sup>, acción que viene apoyada por su localización extracelular.

#### 4.3. Adaptación de las plantas a varias condiciones ambientales

Las plantas tienen capacidad de modificar su metabolismo y desarrollo en respuesta a los cambios en el ambiente, incluyendo cambios de temperatura, sequía y estrés salino. En respuesta a estos factores de estrés, las plantas reaccionan mediante la estabilización de membranas, el depósito de cutícula y los cambios en la organización de la pared celular, todas ellas funciones de las LTP<sup>88</sup>.

#### 4.4. Actividad alérgica

En 1999, se descubrió de forma independiente por grupos españoles e italianos el papel de las LTP de frutas rosáceas en las reacciones alérgicas<sup>89-90</sup> y se observó que el componente reactivo se acumulaba preferentemente en la piel de las frutas. De ellos, se aislaron alérgenos mayores de 9 kDa en cada especie, que se designaron como Pru p 3 (melocotón, *Prunus persica*) y Mal d 3 (manzana, *Malus domestica*), de acuerdo con la guía de la International Union of Immunological Societies (IUIS) Allergen Nomenclature Sub-Committee. Desde entonces, el trabajo de varios grupos investigadores ha confirmado y extendido su papel en las reacciones alérgicas a alimentos vegetales e incluso a pólenes, definiendo a las LTP como una familia relevante de *panalérgenos vegetales*<sup>91-93</sup>.

### 5. Sensibilización a otras LTP

Los pacientes sensibilizados frente a LTP

de melocotón con frecuencia se sensibilizan a otras LTP. Se ha descrito reactividad cruzada entre LTP alérgicas de alimentos, incluso de especies no relacionadas botánicamente, y de pólenes<sup>94-96</sup>. Entendiendo por reactividad cruzada al reconocimiento de distintos antígenos por un mismo anticuerpo IgE. Se sabe que una de las características principales de los anticuerpos es la gran especificidad con la que reconocen los antígenos. Sin embargo, como el anticuerpo reconoce tan solo a un número limitado de aminoácidos del antígeno, el epítipo, basta con que dos proteínas muestren homología parcial en su secuencia de aminoácidos del epítipo para que pueda existir reactividad cruzada entre ellas.

Las LTP son proteínas con secuencia muy conservada en la evolución filogenética, porque desempeñan una función importante en las distintas especies vegetales. Efectivamente, la identidad en la secuencia de aminoácidos entre Pru p 3 y otras LTP vegetales oscila entre el 43% y el 95%, indicando su relación estructural. De hecho, muchos pacientes alérgicos a LTP padecen rinoconjuntivitis y asma bronquial y están sensibilizados a LTP de pólenes (*Art v 3* y *Pla a 3*), moléculas claramente implicadas en la cosensibilización a alimentos y pólenes<sup>97-99</sup>.

### 6. Diferentes perfiles de sensibilización a LTP en Europa

La sensibilización a LTP muestra un curioso patrón en Europa, con una prevalencia elevada en el área mediterránea y baja en los países del norte y centro de Europa. Además, los perfiles de sensibilización y clínico son diferentes, con síntomas generalmente más graves en los pacientes españoles e italianos<sup>100-101</sup>.

Se desconoce el origen de estas diferencias, aunque se ha pensado que podrían deberse a factores genéticos, distintos hábitos alimentarios, al clima y al nivel o composición del

polen al que el individuo está expuesto<sup>102</sup>. Precisamente, en este sentido, en Murcia, hay muchos pacientes con síntomas respiratorios, sensibilizados primariamente a la LTP del polen de *Artemisia* (*Art v 3*), polen poco prevalente en el norte de Europa, que posteriormente presentan síntomas con LTP de alimentos.

## VII. Manifestaciones clínicas de la alergia a las LTP de alimentos

Los síntomas de la alergia alimentaria pueden aparecer tras los primeros contactos aparentes o ir precedidos de tolerancia previa durante días, semanas o años. La sintomatología es variable oscilando desde leve, como el prurito cutáneo que aparece al contacto con piel de melocotón, hasta shock anafiláctico tras ingestión del alimento. La estabilidad al tratamiento con calor y la resistencia proteolítica explican la presencia de formas alérgicas activas de LTP en productos vegetales procesados como cerveza<sup>103</sup>, vino<sup>104</sup>, zumos, mermeladas<sup>105-106</sup> y palomitas<sup>107</sup>. Dicha estabilidad también explica la asociación entre sensibilización a LTP y reacciones sistémicas severas<sup>14,18</sup>, contrariamente a lo que ocurre con la sensibilización a PR-10 y profilinas que, debido a que son alérgenos lábiles rápidamente hidrolizados por proteasas digestivas, se asocia comúnmente con síntomas moderados y locales<sup>101,102,108</sup>.

Los cuadros clínicos que se pueden observar en pacientes alérgicos a LTP son los siguientes:

### 1. Síndrome de alergia oral (SAO)

Consiste en la aparición de prurito orofaríngeo inmediato tras la ingestión de un alimento, con o sin lesiones peribucales y/o ligero edema de labios. Puede añadirse prurito en paladar, con rascado de la lengua contra el velo palatino y carraspeo o sonidos de chasquido en la garganta.

Constituye una sintomatología alérgica muy frecuente que puede aparecer como síntoma leve aislado que desaparece espontáneamente con rapidez<sup>108,109</sup> o progresar a un cuadro de mayor gravedad.

### 2. Urticaria de contacto

Como su nombre indica, conlleva la aparición de lesiones habonosas pruriginosas de forma casi inmediata al roce o contacto directo o indirecto por las manos, utensilios, contacto interpersonal, etc. con un alimento al que el individuo se ha sensibilizado previamente y se resuelve en minutos u horas tras cesar la exposición<sup>110,111</sup>.

### 3. Urticaria aguda y angioedema

La piel es el órgano que con más frecuencia se afecta en las respuestas alérgicas a alimentos. La urticaria no supone, en sí misma, un cuadro grave, pero sí suele ser muy alarmante para los pacientes y familiares en función de la extensión y duración de las lesiones.

### 4. Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción aguda y muy grave, a veces mortal. Se trata de una urgencia vital. Se produce como resultado de la súbita y masiva liberación de mediadores inmunológicos por los mastocitos y basófilos. Los síntomas suelen comenzar entre 5 y 30 minutos después de la ingesta, aunque algunas reacciones pueden demorarse incluso horas. La rapidez de aparición se relaciona de forma directamente proporcional con la gravedad y el pronóstico vital de la reacción anafiláctica.

El prurito y la urticaria generalizada con o sin angioedema, son los síntomas más frecuentes, presentes hasta en el 90% de los casos. Se puede acompañar de síntomas respiratorios, cardiovasculares, gastrointestinales y neurológicos. La obstrucción de la vía respiratoria y los problemas cardiovasculares son las principales causas de muerte por anafilaxia<sup>112-113</sup>.

## 5. Anafilaxia dependiente de alimento inducida por cofactores

Cada vez se ven más pacientes sensibilizados a una proteína alimentaria que solo presentan síntomas sistémicos, cuando además de comer el alimento en cuestión, concurre una circunstancia potenciadora asociada. La reacción se produce cuando el paciente realiza ejercicio físico o toma un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inmediatamente antes o de 2 a 4 horas después de la ingesta del alimento, mientras que en ausencia de cofactores, el paciente tolera el alimento sin ninguna reacción aparente, a pesar de tener anticuerpos IgE frente a él<sup>113</sup>. Se desconoce el mecanismo de esta potenciación, pero se piensa que podría deberse a una aceleración de la absorción y el consiguiente paso de la proteína a la sangre. Sin embargo, aunque este fenómeno se asocia a LTP, no es exclusivo de este antígeno alimentario.

## VIII. Procedimientos diagnósticos de la alergia a LTP

El diagnóstico de alergia alimentaria, como en otras patologías, se basa en la realización de una historia clínica detallada, teniendo en cuenta tanto los alimentos implicados como los alimentos tolerados con posterioridad. Además, es necesario demostrar la presencia de IgE específica y establecer una relación causal entre la sospecha clínica y los resultados del estudio alergológico.

### 1. Pruebas de diagnóstico *in vivo*

Se puede demostrar la existencia de IgE específica *in vivo* mediante la realización de pruebas cutáneas y, en último caso, establecer un diagnóstico definitivo causa-efecto, realizando una provocación oral controlada.

#### 1.1. Pruebas cutáneas

A finales del siglo XIX, el doctor Charles Harrison Blackley, médico homeó-

pata y alérgico al polen, descubrió las pruebas cutáneas<sup>4</sup>. Un día, tras añadir un poco de agua a un florero con un ramo de grama, observó que se desprendía polen cerca de su cara y que comenzaba de inmediato a parpadear y estornudar, reproduciéndose así los síntomas de su proceso alérgico. Decidió experimentar y, tras arañarse la piel, la frotó con una gramínea humedecida, observando que aparecía un enrojecimiento y se formaba una pequeña elevación o habón. Desde entonces, las pruebas cutáneas se han continuado utilizando sin grandes modificaciones, hasta nuestros días.

Actualmente, se emplea la prueba intraepidérmica o Prick-test, en la que se aplica una gota del extracto en la cara anterior del antebrazo y se punciona con una lanceta. La lectura se efectúa a los 15 minutos, valorando la existencia de una pápula y eritema<sup>114</sup>. Esta prueba demuestra la liberación de mediadores por los mastocitos cutáneos como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad de tipo I, mediada por IgE. Son pruebas sencillas, seguras, sensibles, bastante reproducibles y con buena correlación con la historia clínica, cuando se realizan por personal bien entrenado. Con el tiempo, se han ido produciendo y mejorando diferentes extractos alérgicos que deben contener todas las proteínas alérgicas de la especie, estar estandarizados y seguir unas condiciones de almacenamiento. En España existe extracto comercial de LTP de melocotón.

Cuando no se dispone de extractos comerciales estandarizados, se pueden utilizar los alimentos naturales directamente, mediante la realización del Prick-Prick, que consiste en pinchar en primer lugar el alimento con la lanceta y posteriormente la piel del paciente.

Las pruebas cutáneas, junto con la historia clínica, constituyen la principal herramienta diagnóstica, ofreciendo resultados rápidos (15 minutos). Sin embargo, hay que tener en cuenta que una prueba positiva no significa necesariamente que el alimento tenga que producir síntomas alérgicos, pues se pueden obtener resultados positivos por reactividad cruzada.

### 1.2. Provocación oral con alimentos

La prueba diagnóstica definitiva de la alergia alimentaria es la provocación oral a doble ciego controlada con placebo<sup>115-117</sup>. Consiste en exponer al paciente al alimento sospechoso de ser el causante de su alergia bajo circunstancias controladas. Esta prueba pretende demostrar la tolerancia o reproducir los síntomas que el paciente presentaría tras la ingesta de un alimento concreto, al que sospecha que puede ser alérgico. Se realizan siempre de forma controlada y por personal sanitario especializado, cuando no se ha llegado a un diagnóstico de certeza con otras pruebas alérgicas y es necesario demostrar o descartar la implicación de una sustancia en una determinada reacción alérgica. Sin embargo, ésta no se emplea como un procedimiento de rutina en la consulta por las dificultades técnicas que conlleva y por la duda de si es aceptable éticamente el uso de provocaciones en pacientes con reacciones potencialmente fatales.

El placebo no sería necesario si lo que se intenta valorar son reacciones objetivas como la aparición de urticaria, angioedema, asma, hipotensión, etc., en un paciente previamente sano. Además, la utilización de placebo supone el uso de un método de enmascaramiento que no está estandarizado ni validado.

## 2. Pruebas de diagnóstico *in vitro*

Las pruebas cutáneas no siempre permiten averiguar el origen de la sensibilización de un paciente. Afortunadamente, desde la segunda mitad del siglo pasado, han aparecido una serie de métodos para la detección *in vitro* de antígenos y anticuerpos, cada vez con mayor sensibilidad y especificidad, entre los que se encuentran el radioinmunoanálisis, la inmunofluorescencia y el inmunoanálisis por quimoluminiscencia, que han ido colonizando el campo del inmunodiagnóstico aplicado a enfermedades alérgicas, pero también a enfermedades infecciosas, oncológicas, autoinmunes y endocrinológicas.

### 2.1. Detección de IgE específica en suero

La determinación de IgE específica *in vitro* frente a alérgenos se ha convertido en una herramienta esencial en los algoritmos diagnósticos equivalente a las pruebas *in vivo*, con la ventaja de que no supone riesgo para el paciente<sup>114</sup>. La presencia de una IgE específica frente a un alérgeno indica que un paciente está sensibilizado a él e indica probabilidad de presentar una reacción alérgica tras una nueva exposición al alérgeno.

#### 2.1.1. IgE específica frente a una fuente alérgica completa

Durante décadas se ha utilizado la detección de IgE frente al alimento completo. Actualmente, se sigue usando y así, existe un inmunoensayo comercial (Immuno-CAP. Phadia, Uppsala, Sweden) que ofrece más de 650 alérgenos distintos para la detección de anticuerpos IgE específicos.

#### 2.1.2. Antígenos recombinantes

El impresionante auge que ha experimentado la biología molecular en las últimas décadas, principalmente a través de la genómica y de la proteómica,

ha influido de forma decisiva en la biomedicina, incluyendo la alergia<sup>118-119</sup>. El uso de las nuevas metodologías aumenta la disponibilidad de nuevas y eficaces herramientas que permiten avanzar en el conocimiento de los alérgenos.

El diagnóstico molecular se emplea como complemento de los procedimientos tradicionales de diagnóstico para confirmar qué proteína exacta y qué parte de ella produce síntomas en el paciente. Cada fuente de alérgenos contiene tanto componentes alergénicos específicos como componentes de reactividad cruzada. Los componentes alergénicos específicos son más o menos exclusivos de su fuente y solo se encuentran en un número limitado de especies muy cercanas. La detección de respuesta frente a alguno de ellos indica una sensibilización genuina, lo cual significa que la fuente de alérgenos correspondiente es la causa principal de los síntomas clínicos. Por el contrario, los componentes alergénicos con reactividad cruzada presentan una distribución más amplia y pueden ser compartidos por una gran variedad de fuentes alergénicas, con alto grado de similitud estructural.

Los pacientes polisensibilizados son los principales beneficiados ya que este tipo de diagnóstico permite determinar exactamente el origen de su reacción.

### 2.1.3. *Ensayos con microarrays*

La tecnología microarray ha demostrado ser muy útil en aler-

gia<sup>120-121</sup>. Con este método se puede detectar la presencia de IgE específica frente a unas 200 especificidades alergénicas en una reacción de paso único y con tan solo una pequeña cantidad de suero del paciente. El microarray proteico ISAC (VBC Genomics-Phadia) incluye en sus paneles LTP de melocotón (*rPru p 3*), frutos secos (*rAra h 9* de cacahuete, *rCor a 8* de avellana, *nJug r 3* de nuez) y pólenes (*nArt v 3* de Artemisa, *rPla a 3* de plátano de sombra, *nOle e 7* de olivo, *rPar j 2* de Parietaria, *rTria 14* de trigo).

### 2.2. *Ensayos biológicos. Activación de Basófilos*

Últimamente, se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de alergia a alimentos<sup>122</sup>. Resulta especialmente provechoso en caso de reacción grave, evitando el riesgo de la provocación oral en un porcentaje de pacientes. La técnica presenta sensibilidad moderada y especificidad elevada, pero necesita un personal entrenado y material específico, lo que restringe su uso a laboratorios especializados.

En suma, para obtener un diagnóstico seguro, sin apenas riesgo, utilizamos las pruebas cutáneas y los métodos *in vitro* preferentemente. No obstante, cuando los resultados obtenidos con dichas técnicas no son concluyentes, se puede recurrir a la realización de la prueba diagnóstica definitiva, la provocación oral, siempre que no exista contraindicación.

## IX. Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con alergia alimentaria en general, y a LTP en particular, incluye fundamentalmente la evitación

de los alimentos implicados y la utilización de medicación de rescate para tratar los síntomas de una posible reacción en el caso de ingestión del alimento. Esta actitud afecta negativamente la calidad de vida de muchos pacientes, produciendo ansiedad ante el miedo de la ingestión accidental, que ocurre hasta un 40-75% de pacientes.

## 1. Dieta de exclusión

La evitación del alimento implicado en la dieta es la parte principal del tratamiento para impedir futuras reacciones.

### 1.1. Alimentos que contienen LTP.

Un gran número de alimentos contienen LTP y pueden desencadenar reacciones alérgicas en pacientes sensibilizados. Se encuentran esencialmente en las frutas de la familia de las Rosáceas (melocotón, albaricoque, manzana, pera, ciruela, almendra, cereza y fresa), aunque también las contienen otros alimentos como: frutos secos (nuez, avellana, castaña y semilla de girasol), cereales (trigo, arroz, maíz y cebada), legumbres (cacahuete, lentejas y habas), vegetales (lechuga, tomate, espárragos, apio, cebolla, perejil, nabo, zanahoria y brócoli), frutas (kiwi, cítricos, futas rojas, uva y plátano) e incluso especias (mostaza, azafrán e hinojo).

### 1.2. Patrones o perfiles de reactividad

No todos los pacientes presentan síntomas con todos los alimentos de la lista precedente sino que existen diferentes patrones de reactividad a las LTP: la mayoría de pacientes responden solo frente a las frutas Rosáceas, otros, sin embargo, pueden reaccionar frente a un mayor número de alimentos, no relacionados taxonómicamente. Además, muchos de estos pacientes, a lo largo de su evolución, desarrollan síntomas tras ingerir alimentos que previamente toleraban.

### 1.3. Recomendaciones generales.

Aquellos pacientes que solo reaccionan a las frutas de la familia de las Rosáceas, deberían evitar la ingestión de las frutas implicadas, tanto frescas como procesadas (yogures y otros postres lácteos, zumos y jugos, macedonias, mermeladas, potitos, frutas escarchadas, frutas desecadas, ...).

Los pacientes sensibilizados a múltiples LTP, presentan reacciones con un gran número de alimentos y, además, la lista se incrementa progresivamente. Por tanto, se precisaría realizar una dieta de exclusión muy restrictiva. A estos pacientes se les puede permitir la ingesta de todos aquellos alimentos que hayan tolerado previamente, advirtiéndoles la necesidad de evitar su ingestión combinada con cofactores. También se les podría permitir la ingesta de fruta pelada, pero tras comprobar su tolerancia. Ello aun sabiendo que no es predecible el riesgo futuro de presentar reactividad clínica con los alimentos a los cuales están sensibilizados pero que todavía toleran.

## 2. Tratamiento sintomático

Los pacientes con riesgo de ingesta inadvertida de alimentos a los que pueden ser alérgicos o que han tenido reacciones alérgicas previas graves, deben llevar consigo adrenalina para su autoadministración intramuscular, en caso necesario. Este es el tratamiento de elección de la anafilaxia y se debe aplicar lo antes posible, teniendo en cuenta que no hay contraindicación absoluta en este supuesto<sup>123-124</sup>. Existe adrenalina comercializada en dos presentaciones: jeringuilla precargada (Adrenalina Level 1 mg/ml) y autoinyectores (Altellus y Jext: 0.3 mg para adultos y 0.15 mg para niños). Las reacciones locales suelen remitir espontáneamente, pero se pueden utilizar antihistamínicos para reducir la duración de los síntomas.



### 3. Tratamiento psicológico

En ocasiones, puede ser necesaria la valoración por el psiquiatra o psicólogo clínico que incluya tratamiento y seguimiento, debido a que la afectación de la vida del paciente, puede generar sintomatología compatible con conductas fóbicas graves, depresión, etc..

### 4. Nuevas terapias. Una esperanza para el futuro

Hay una necesidad obvia de abordar nuevas modalidades terapéuticas que permitan la curación de la alergia alimentaria o que, por lo menos, permitan la tolerancia de una cantidad concreta de alimento, limitando o eliminando la posibilidad de reacciones tras ingestión accidental o reduciendo su severidad. En este sentido, hoy día existen avances como la inducción de tolerancia a alimentos, la inmunoterapia específica y los tratamientos biológicos<sup>125</sup>.

#### 4.1. Inmunoterapia Oral o Inducción de Tolerancia Oral (ITO) en la alergia a alimentos

El objetivo principal de la ITO es aumentar la cantidad de alimento que el paciente puede tolerar sin tener una reacción, aunque el objetivo último sería alcanzar la tolerancia permanente<sup>126-129</sup>.

Es imprescindible distinguir entre los términos desensibilización y tolerancia. Un paciente desensibilizado a un alimento es aquel que puede ingerir diariamente una cantidad concreta del alimento sin que le provoque reacción, mientras que la tolerancia a un alimento supone que, tras haberse interrumpido la ingesta diaria del alimento, puede seguir consumiéndolo sin reacción cuando lo desee.

Antes de comenzar la ITO se debe confirmar la alergia a dicho alimento mediante la realización de una prueba de provocación oral. Una vez confirmada, se administran en el hospital dosis que van incrementándose poco

a poco, hasta alcanzar la cantidad en la que normalmente se ingiere el alimento, evaluando y tratando las posibles reacciones adversas. Posteriormente, el alimento ha de ingerirse a diario en el domicilio, en un proceso prolongado, que precisa del compromiso y cumplimiento del paciente. Este abordaje terapéutico presenta una elevada frecuencia de eventos adversos, en algunos casos graves, por lo que solo está justificado en casos graves de alergia alimentaria y cuando el alimento implicado es muy común. Se usa fundamentalmente para tratar la alergia al huevo y la leche, con una tasa de éxito entre el 60 y el 100%.

#### 4.2 Inmunoterapia (ITE) con LTP

La ITE con alimentos, al igual que con neumoalérgenos, se realiza con la administración de dosis crecientes de un extracto alérgico, seguida de una dosis de mantenimiento durante un tiempo no definido actualmente<sup>130-133</sup>. En España, se dispone de un extracto de LTP de melocotón para inmunoterapia sublingual (SLIT MELOCOTÓN ALK-ABELLO LABS), indicada en pacientes con síntomas graves por sensibilización a LTP de varios alimentos vegetales y en aquellos con aparición progresiva de nuevas sensibilizaciones. Su eficacia clínica se ha demostrado, observando que los pacientes tratados toleran la ingesta de una cantidad superior de melocotón y un descenso del número de reacciones sistémicas. Es un tratamiento seguro, pues la mayoría de los efectos adversos son reacciones locales, en la cavidad oral, y escasas reacciones sistémicas, la mayoría autolimitadas o que ceden con antihistamínicos orales.

#### 4.3. Terapias biológicas

Los avances en investigación molecu-

lar han permitido el desarrollo de los nuevos tratamientos biológicos, productos derivados de organismos vivos que actúan sobre vías patogénicas muy específicas, por lo que es imprescindible determinar, en cada paciente, el perfil individual de alteraciones fisiopatológicas predominante para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso.

#### 4.3.1. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales han supuesto una revolución en el tratamiento de las enfermedades alérgicas y suponen una alternativa para los pacientes con perfiles graves o no respondedores, donde no es efectiva la inmunoterapia. Los potenciales efectos secundarios y los altos costes de producción son factores que influyen negativamente en el desarrollo de estas terapias innovadoras. Aun así, hay que tener en cuenta el ahorro que puede suponer en el coste directo e indirecto que generan las enfermedades alérgicas.

##### 4.3.1.1. Anticuerpos monoclonales que reconocen IgE

En 2005 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el uso en humanos de *omalizumab*, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, que se une específicamente a la IgE libre circulante<sup>134</sup>, bloqueando su unión a los receptores de alta y baja afinidad (FcεRI y FcεRII) presentes en la superficie de las células efectoras de la respuesta alérgica, lo que conduce a una disminución en la liberación de los mediadores<sup>135-138</sup>.

Desde que fue aprobado,

más de 70.000 pacientes han recibido éste tratamiento, que ha mostrado ser eficaz en el asma alérgica grave y, más recientemente, en la urticaria crónica refractaria a tratamiento convencional<sup>139-141</sup>.

Debido a su capacidad para bloquear IgE, *omalizumab* también se ha propuesto como una nueva terapia para prevenir las reacciones alérgicas severas en la alergia alimentaria<sup>142</sup>. Así, estaría indicado en situaciones donde las alternativas terapéuticas sean escasas o en las que la severidad o frecuencia de las reacciones lo justifique, como en el caso de los pacientes alérgicos simultáneamente a LTP y a otros alimentos vegetales o animales, no relacionados con las mismas. También en aquellos que no toleran la vacuna de *Pru p 3* o previamente a su administración, para inducir tolerancia.

##### 4.3.1.2. Otros anticuerpos monoclonales

Existen anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear moléculas distintas a IgE, como las citoquinas que tienen un papel en el proceso alérgico, tales como los que reconocen IL-5 (*mepolizumab*, *benralizumab*), IL-13 (*lebrikizumab*, *tralokinumab*), factor de necrosis tumoral e interferones y que podrían ser utilizados clínicamente. Otros que bloquean más de una vía de citoquinas, como IL-4 e IL-13, (*dupilumab*) po-

drían ofrecer una mayor eficacia, junto con una seguridad aceptable.

#### 4.3.2. Péptidos

Actualmente, están en desarrollo otros biológicos del tipo de péptidos cíclicos y proteínas pequeñas que puedan interferir con la interacción entre la IgE y su receptor de alta afinidad (Fc $\epsilon$ RI) y que, por tanto, podrían resultar eficaces.

## X. Epílogo

Espero haber despertado su interés por la problemática actual de la alergia a alimentos y particularmente, la causada por la LTP de melocotón.

El melocotón procede de China y vino a Occidente a través de Persia, donde adoptó su nombre original, *Persicum pomum*. En nuestra Comunidad Autónoma, en la Serreta, un paraje entre Abarán y Cieza, se localizan restos vegetales de semillas de melocotón pertenecientes al siglo III.

El melocotón es una fruta muy apreciada en China, presente continuamente en la poesía y el arte, pues en esta cultura evoca la idea de la inmortalidad y porque tanto budistas como taoístas han considerado que la madera de melocotón ahuyentaba a los malos espíritus. También es un símbolo de amor, así, mientras que en Occidente se suele regalar un ramo de rosas, generalmente rojas, para expresar amor, los chinos lo hacen desde tiempos ancestrales con la flor del melocotón, una flor que no acapara para sí toda la belleza entre cientos de flores, sino que la comparte generosamente con otras. Además, el melocotón tiene propiedades rejuvenecedoras y suele ser una fruta deseada por su carne altamente jugosa y aromática. Por tanto, como podemos apreciar, el melocotón es un producto beneficioso en todos los sentidos.

Una grandeza del Sistema Inmunológico es poseer la sabiduría de aceptar o destruir sustancias según sean beneficiosas o perjudiciales. Sin embargo, en ocasiones se altera esta capacidad, provocando una respuesta dirigida a destruir una sustancia inofensiva y como consecuencia, se produce una inflamación que daña los tejidos y produce una enfermedad alérgica.

La amplia distribución de las LTP entre las especies vegetales explica que sea el principal alérgeno responsable de la alergia a frutas y la polisensibilización a vegetales. De hecho, en nuestro medio, la LTP de melocotón constituye la causa más frecuente de alergia alimentaria en adultos.

En el momento actual, somos incapaces de dar respuesta a muchos de los retos que nos plantea la alergia a LTP. Es un proceso dinámico y diferente en cada paciente, lo que obliga a mantener una observación continuada, pues con la evolución puede cambiar el perfil de sensibilización, así como la gravedad de los síntomas y todo ello, sin disponer de un marcador que indique qué pacientes están expuestos a este riesgo.

Por otra parte, a pesar de los avances recientes de la ciencia y aunque se presentan posibilidades prometedoras, la realidad es que en el momento actual, no se dispone de ninguna prueba que diagnostique sin riesgo al 100% de los pacientes. Además, el tratamiento más eficaz sigue siendo la evitación, lo cual viene a significar, en cierto modo, una ausencia (o fracaso) de tratamiento.

Por tanto, hay que ser humildes y reconocer lo poco que se sabe aún en este sentido, para lo que es bueno considerar la máxima del Prof. Jean Dausset, premio Nobel de Medicina y maestro de la Dra. Álvarez quién con frecuencia decía: “*Nosotros sólo somos pequeños sabios que solo sabemos algo de casi nada*”.

Queda bien patente que la sociedad debe afanarse en hacer frente al nuevo reto que supone abordar una patología cuya prevalencia ha aumentado considerablemente durante los últimos años. Puesto que las LTP están con-

sideradas como proteínas de defensa de las plantas que se generan frente a al estrés tanto biótico como abiótico, cabe plantearse si los cambios que se están introduciendo en los cultivos para conseguir un crecimiento más rápido, podrían potenciar la producción de estas proteínas o incluso alguna modificación estructural o funcional que aumente su capacidad alergénica.

Asimismo, es preciso establecer una mayor concienciación general, de la potencial gravedad de las reacciones inducidas por LTP y de la necesidad de instaurar un tratamiento urgente ante los primeros síntomas, para poder salvar la vida de un individuo previamente sano. También hay que tener en cuenta que el paciente se puede exponer al alérgeno de modo inadvertido e involuntario, por consumo de alérgenos ocultos.

En suma, la alergia alimentaria en general y la inducida por LPT en particular, comporta una situación de difícil manejo, a la que el alergólogo se tiene que enfrentar diariamente. Existen múltiples problemas aún no resueltos, cuyo conocimiento es fundamental para poder elaborar pautas, con suficiente base científica, que puedan ser aplicadas de manera personalizada a cada uno de los pacientes que sufren estas patologías. En fin, manifestar que queda un largo camino por recorrer que, con toda seguridad, se verá modificado sustancialmente en los próximos años.

Muchas gracias.

## XI. Bibliografía

1. **Mario Rojido G.** *Cien años de anafilaxia.* Allergol Inmunol Clin 2001; 16: 364-368.
2. **Olaguibel Rivera JM.** *IgE: aproximación histórica.* Arch Bronconeumol 2006; 42: 3-5.
3. **Pelta Fernández R.** *La rinitis alérgica a través de la historia.* En: J. M<sup>a</sup>. **Negro Álvarez.** *Rinitis alérgica. Mecanismos y tratamiento.* 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: MRA Ediciones, 2004, 13-24.
4. **Sánchez de La Vega W, Sánchez de La Vega E.** *De la alergia clínica a la alergia molecular. Concisa historia de cien años.* Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2007; 38: 91-106.
5. **Igea JM.** *The history of the idea of allergy.* Allergy 2013; 68: 966-973.
6. **Haus FR.** *Razis Gutachen uber Rosenschnuphen.* Medizinhistorisches Journal 1975; 10: 94-102.
7. **Bostock J.** *Case of periodical affection of the eyes and chest.* Medico-Chirurgical Transactions 1819; 10: 161-165.
8. **Bostock J.** *Of the Catarrhus Aestivus or Summer Catarrh.* Medico-Chirurgical Transactions 1828; 14: 437-446.
9. **Salter HH.** *On asthma: ist pathology and treatment.* Philadelphia: Blanchard and Lea; 1864.
10. **Von Pirquet C.** *Allergie.* Münchener Medizinische Wochenschrift 1906; 30: 1457-1458.
11. **Portier P, Richet C.** *D l'action anaphylactique de certains venins.* Compt Rend Soc Biol 1902; 54: 170-172.
12. **Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM.** *Physicochemical properties of reaginic antibody: V. Correlation of reaginic activity with  $\gamma$  E-globulin antibody.* J Immunol 1996; 97: 840-853.
13. **Johansson SG, Bennich H.** *Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin.* Immunology 1967; 13: 381-394.

14. Berin MC, Mayer L. *Can we produce true tolerance in patients with food allergy?* J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 14-22.
15. Vickery BP, et al. *Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 576-584.
16. Chung Y, Lee SH, Kim DH, Kang CY. *Complementary role of CD4+CD25+ regulatory T cells and TGF-beta in oral tolerance.* J Leukoc Biol 2005; 77: 906-913.
17. Snapper CM, Finkelman FD, Paul WE. *Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4.* J Exp Med 1988; 167: 183-196.
18. Leberman DA, Coffman RL. *Interleukin 4 causes isotype switching to IgE in T cell-stimulated clonal B cell cultures.* J Exp Med 1988; 168: 853-862.
19. Vercelli D, Jabara HH, Arai KI, Geha KS. *Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor CD3 complex and MHC class II antigens.* J Exp Med 1989; 169: 1295-1307.
20. De Kruffy KH, Turner T, Abrams JA, Palladino MA Jr, Umatsu D. *Induction of human IgE synthesis by CD4 + T cell clones.* J Exp Med 1989; 170: 1477-1493.
21. Parronchi P, Tiri A, Macchia D, De Carli M, Biswas P, Simonelli C, E. Maggi E, Del Prete G, Ricci M, Romagnani S. *Noncognate contact-dependent B cell activation can promote IL4 dependent in vitro human IgE synthesis.* J Immunol 1991; 144: 2102-2108.
22. Gascan H, Gauchat JF, Roncarolo MG, Yssel H, Spits H, de Vries JE. *Human B cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4 + T cell clones.* J Exp Med 1991; 173: 747-750.
23. Isakson PC, Pur E, Vitetta ES, Krammer P. *T cell-derived B cell differentiation factor(s). Effect on the isotype switch of murine B cells.* J Exp Med 1982; 155: 734-748.
24. Snapper CM, Pecanha LMT, Levine AD, Mond JJ. *IgE class switching is critically dependent upon the nature of the B cell activator, in addition to the presence of IL-4.* J Immunol 1991; 147: 1163-1170.
25. Lundgren M, Persson U, Larsson P, Magnusson C, Smith CIE, Hammarsstrom L, Severinson E. *Interleukin 4 induces synthesis of IgE and IgG4 in human B cells.* Eur J Immunol 1989; 19: 1311-1315.
26. Jabara HH, Fu SM, Geha RS, Vercelli D. *CD40 and IgE: synergism between anti-CD40 monoclonal antibody and interleukin 4 in the induction of IgE synthesis by highly purified human B cells.* J Exp Med 1990; 172: 1861-1864.
27. Rousset F, García E, Banchereau J. *Cytokine-induced proliferation and immunoglobulin production of human B lymphocytes triggered through their CD40 antigen.* J Exp Med 1991; 173: 705-710.
28. Finkelman FD, Katona IM, Urban JF, Holmes J, Ohara J, Tung AS, Sample JG, Paul WE. *IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE response.* J Immunol 1988; 141: 2335-2341.
29. Berton MT, Vitetta ES. *Interleukin 4 induces changes in the chromatin structure of the gamma 1 switch region in resting B cells before switch recombination.* J Exp Med 1990; 172: 375-378.
30. Berton MT, Uhr JW, Vitetta ES. *Synthesis of germ-line gamma 1 immunoglobulin heavy-chain transcripts in resting B cells: Induction by interleukin 4 and inhibition by interferon gamma.* Proc Natl Acad Sci USA 1986; 86: 2829-2833.
31. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Wademan J, Bonnefory JY, De Vries JE. *Interleukin-5 enhances interleukin-4 induced IgE production by normal human B cells. The role of soluble CD23 antigen.* Eur J Immunol 1988; 18: 929-935.
32. De Kruffy RH, Mosmann TR, Umetsu DT. *Induction of antibody synthesis by*

- CD4+ T cells: IL-5 is essential for induction of antigen-specific antibody responses by Th2 but not Th1 clones. *Eur J Immunol* 1990; 20: 2219-2227.
33. Fernández-Botran R, Uhr JW, Vitetta ES. Cross-linking of interleukin 4 to surface molecules on routine T and B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 4235-4239.
  34. Breiteneder H, Mills C. Nonspecific lipid-transfer proteins in plant foods and pollens: an important allergen class. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 275-279.
  35. Kader JC. Lipid-transfer proteins in plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1996; 47: 627-654.
  36. Josè-Estanyol M, Gomis-Ruth FX, Puigdomenech P. The eightcysteine motif, a versatile structure in plant proteins. *Plant Physiol Biochem* 2004; 42: 355-365.
  37. Kader JC. Proteins and the intracellular exchange of lipids. I. Stimulation of phospholipid exchange between mitochondria and microsomal fractions by proteins isolated from potato tuber. *Biochim Biophys Acta* 1975; 380: 31-44.
  38. García-Olmedo F, Molina A, Segura A, Moreno M. The defensive role of nonspecific lipid-transfer proteins in plants. *Trends Microbiol* 1995; 3: 72-74.
  39. van Loon L, van Strien E. The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 type proteins. *Physiol Mol Plant Pathol* 1999; 55: 85-97.
  40. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007; 62: 1223-1236.
  41. Melli LCFL, do Carmo-Rodrigues M, Araújo-Filho HB, Solé D, de Moraes M.B. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergologia et Immunopathologia* 2016; 44: 177-188.
  42. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology* 2016; 27: 419-424.
  43. Frossard CP, Tropa L, Hauser C, Eigenmann P.A. Lymphocytes in Peyer patches regulate clinical tolerance in a murine model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 958-964.
  44. Chen Y, Inobe J, Marks R, Gonnella P, Kuchroo VK, Weiner HL. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature* 1995; 376: 177-180.
  45. Dubois B, Joubert G, Gómez de Aguiro M, Gouanvic M, Goubier A, Kaiserlian D. Sequential role of plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells in oral tolerance. *Gastroenterology* 2009; 137: 1019-1028.
  46. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011; 332: 974-977.
  47. Goubier A, Dubois B, Gheit H, Joubert G, Villard-Truc F, Asselin-Paturel C, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. *Immunity* 2008; 29: 464-475.
  48. Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 261-271.
  49. Kader JC. Proteins and the intracellular exchange of lipids. I. Stimulation of phospholipid exchange between mitochondria and microsomal fractions by proteins isolated from potato tuber. *Biochim Biophys Acta* 1975; 380: 31-44.
  50. Kader JC. Lipid-transfer proteins in plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1996; 47: 627-654.
  51. Josè-Estanyol M, Gomis-Ruth FX, Puigdomenech P. The eightcysteine motif, a versatile structure in plant proteins. *Plant Physiol Biochem* 2004; 42: 355-365.

52. Thoma S, Kaneto Y, Somerville CR. A nonspecific lipid transfer protein from *Arabidopsis* is a cell wall protein. *Plant J* 1993; 3: 427-436.
53. Pyee J, Kolattukudy PE. The gene for the major cuticular wax-associated protein and three homologous genes from broccoli (*Brassica oleracea*) and their expression patterns. *Plant J* 1995; 7: 49-59.
54. Thoma S, Hecht U, Kippers A, Botella J, De Vries S, Somerville CR. Tissue-specific expression of a gene encoding a cell wall-localized lipid transfer protein from *Arabidopsis*. *Plant Physiol* 1994; 105: 35-45.
55. Fernández-Rivas M, Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1239-1247.
56. Marzban G, Puehringer H, Dey R Brynda S, Ma Y, Martinelli A, Zaccarini M, van derWeg E, Housley Z, Kolarich DEA. Localisation and distribution of the major allergens in apple fruits. *Plant Sci* 2005; 169: 387-394.
57. Gausing K. Lipid transfer protein genes specifically expressed in barley leaves and coleoptiles. *Planta* 1994; 192: 574-580.
58. Coutos-Thevenot P, Jouenne T, Maes O, Guerbet F, Grosbois M, et al. Four 9-kDa proteins excreted by somatic embryos of grapevine are isoforms of lipid-transfer proteins. *Eur J Biochem* 1993; 217: 885-889.
59. Kalla R, Shimamoto K, Potter R, Nielsen PS, Linnestad C, Olsen OA. The promoter of the barley aleuronespecific gene encoding a putative 7-kDa lipid transfer protein confers aleurone cell-specific expression in transgenic rice. *Plant J* 1994; 6: 849-860.
60. Bouillon P, Drischel C, Vergnolle C, Duranton H, Kader JC. The primary structure of spinach leaf phospholipid-transfer protein. *Eur. J. Biochem.* 1987; 166: 387-391.
61. Désormeaux A, Blochet JE, Pézolet M, Marion D. Amino acid sequence of a non-specific wheat phospholipid transfer protein and its conformation as revealed by infrared and Raman spectroscopy: role of disulfide bridges and phospholipids in the stabilization of the  $\alpha$ -helix structure. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1121: 137-152.
62. Takishima K, Watanabe S, Yamada M, Mamiya G. The amino-acid sequence of the nonspecific lipid transfer protein from germinated castor vean endosperms. *Biochim Biophys Acta* 1986; 870: 248-255.
63. Arondel V, Vergnolle C, Tchang F, Kader JC. Bifunctional lipidtransfer: fatty acid-binding proteins in plants. *Mol Cell Biochem* 1990; 98: 49-56.
64. Yu YG, Chung CH, Fowler A, Suh SW. Amino acid sequence of a probable amylase/protease inhibitor from rice seeds. *Arch Biochem Biophys* 1988; 265: 466-475.
65. Henrissat B, Popineau Y, Kader JC. Hydrophobic-cluster analysis of plant protein sequences. *Biochem J* 1988; 255: 901-905.
66. Tchang F, This P, Stiefel V, Arondel V, Morch MD, et al. Phospholipid transfer protein: full-length cDNA and amino-acid sequence in maize. Aminoacid sequence homologies between plant phospholipid transfer proteins. *J Biol Chem* 1988; 263: 16849-16855.
67. Heinemann B, Andersen KV, Nielsen PR, Bech LM, Poulsen FM. Structure in solution of a four-helix lipid binding protein. *Protein Sci* 1996; 5: 13-23.
68. Lee JY, Min K, Cha H, Shin DH, Hwang KY, Suh SW. Rice nonspecific lipid transfer protein: the 1.6 Å crystal structure in the unliganded state reveals a small hydrophobic cavity. *J Mol Biol* 1998; 276: 437-448.
69. Pasquato N, Berni R, Folli C, Folloni S, Cianci M, Pantano S, Helliwell JR, Zanotti G. Crystal structure of peach Pru p 3, the prototypic member of the family

- of plant non-specific lipid transfer protein panallergens. *J Mol Biol* 2006; 356: 684-694.
70. Gincel E, Simorre JP, Caille A, Marion D, Ptak M, Vovelle F. *Threedimensional structure in solution of a wheat lipid-transfer protein from multidimensional 1H-NMR data. A new folding for lipid carriers.* *Eur J Biochem* 1994; 226: 413-422.
  71. Gincel E, Simorre JP, Caille A, Marion D, Ptak M, Vovelle F. *Threedimensional structure in solution of a wheat lipid-transfer protein from multidimensional 1H-NMR data. A new folding for lipid carriers.* *Eur J Biochem* 1994; 226: 413-422.
  72. Arondel V, Kader JC. *Lipid transfer in plants.* *Experientia* 1990; 46: 579-585.
  73. Kader JC. *Lipid transport in plants.* In *Plant Lipid Metabolism*, ed. 1993. TS Moore, pp. 303-30. Boca Raton, FL: CRC Press.
  74. Kader JC, Douady D, Mazliak P. *Phospholipid transfer proteins.* In *Phospholipids 1982. A Comprehensive Treatise*, ed. JN Hawthorne, GB Ansell, pp. 279-311. Amsterdam: Elsevier.
  75. Yamada M. *Lipid transfer proteins in plants and microorganisms.* *Plant Cell Physiol* 1992; 33: 1-6
  76. Douliez J, Michon T, Elmorjani K, Marion D. *Structure, biological and technological functions of lipid transfer proteins and indolines, the major lipid binding proteins from cereal kernels.* *J Cereal Sci* 2000; 32: 1-20.
  77. Kader JC. *Lipid-transfer proteins: a puzzling family of plant proteins.* *Trends Plant Sci* 1997; 2: 66-70.
  78. Yamada M. *Lipid transfer proteins in plants and microorganisms.* *Plant Cell Physiol* 1992; 33: 1-6.
  79. Sterk P, Booij H, Scheleekens GA, Van Kammen A, de Vries SC. *Cell specific expression of the carrot EP2 lipid transfer protein gene.* *Plant Cell* 1991; 3: 907-921.
  80. Grosbois M, Guerbette F, Kader JC. *Changes in level and activity of phospholipid transfer protein during maturation and germination of maize seeds.* *Plant Physiol* 1989; 90: 1560-1564.
  81. Molina A, Segura A, García-Olmedo F. *Lipid transfer proteins (nsLTPs) from barley and maize leaves are potent inhibitors of bacterial and fungal plant pathogens.* *FEBS Lett.* 1993; 316: 119-122.
  82. Terras FRG, Schofs HME, de Bolle MFC, Van Leuven F, Rees SB, et al. *In vitro antifungal activity of a radish (Raphanus sativus L.) seed protein homologous to nonspecific lipid transfer proteins.* *Plant Physiol* 1992; 100: 1055-1058.
  83. García-Olmedo F, Molina A, Alamillo JM, Rodríguez-Palenzuela P. *Plant defense peptides.* *Biopolymers* 1998; 47: 479-491.
  84. Molina A, Segura A, García-Olmedo F. *Lipid transfer proteins (nsLTPs) from barley and maize leaves are potent inhibitors of bacterial and fungal plant pathogens.* *FEBS Lett* 1993; 316: 119-122.
  85. Terras FR, Goderis IJ, Van Leuven F, Vanderleyden J, Cammue BP. *In vitro antifungal activity of a radish (Raphanus sativus L.) seed protein homologous to nonspecific lipid transfer proteins.* *Plant Physiol* 1992; 100: 1055-1058.
  86. Ge X, Chen J, Li N, Lin Y, Sun C, Cao K. *Resistance function of rice lipid transfer protein LTP110.* *J Biochem Mol Biol* 2003; 36: 603-607.
  87. Wang SY, Wu JH, Ng TB, Ye XY, Rao PF. *A non-specific lipid transfer protein with antifungal and antibacterial activities from the mung vean.* *Peptides* 2004; 25: 1235-1242.
  88. Jung HW, Kim W, Hwang BK. *Three pathogen-inducible genes encoding lipid transfer protein from pepper are differentially activated by pathogens, abiotic, and environmental stresses.* *Plant Cell Environ* 2003; 26: 915-928.
  89. Van Ree R. *Carbohydrate epitopes and*



- their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 189-197.
90. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Hanstein UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 797-804.
  91. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 520-526.
  92. Pastorello EA, D'Ambrosio FP, Pravettoni V, et al. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 371-377.
  93. Salcedo G, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R. Fruit allergy: plant defence proteins as novel potential panallergens. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1158-1160.
  94. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L, Pravettoni V, Ispano M, Borgia A, Bengtsson A, Incorvaia C, Berti C, Zanussi C. Allergenic crossreactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 699-707.
  95. Díaz-Perales A, Lombardero M, Sánchez-Monge R, García-Selles FJ, Pernas M, Fernández-Rivas M, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1403-1410.
  96. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barocci F, van Ree R. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002; 57: 900-906.
  97. García-Selles FJ, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, Alcántara M, Lombardero M, Barber D, Salcedo G, Fernández-Rivas M. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 115-122.
  98. Lauer I, Miguel-Moncin MS, Abel T, Foetisch K, Hartz C, Fortunato D, Cistero-Bahima A, Vieths S, Scheurer S. Identification of a plane pollen lipid transfer protein (*Pla* 3) and its immunological relation to the peach lipid-transfer protein, Pru p 3. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 261-269.
  99. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Conti A, Ispano M, D. Fortunato D, Bengtsson A, Bianchi M. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 310-317.
  100. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G, Alonso MD, Rosado A, Tejedor MA, Vila C, Casas ML. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 789-795.
  101. Reuter A, Lidholm J, Andersson K, Ostling J, Lundberg M, Scheurer S, Enrique E, Cistero-Bahima A, San Miguel-Moncin M, Ballmer-Weber BK, Vieths S. A critical assessment of allergen component based in vitro diagnosis in cherry allergy across Europe. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 815-823.
  102. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, Ma Y, Ebner C, Rigby N, Sancho AI, Miles, Zuidmeer SL, Knulst A, Breiteneder H, Mills C, Hoffmann-Sommergruber K, van Ree R. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 481-488.
  103. García-Casado G, Crespo JF, Rodríguez-Salcedo JG. Isolation and character-

- rization of barley lipid transfer protein and protein Z as beer allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 647-649.
104. Schad SG, Trcka J, Vieths S, Scheurer S, Conti A, Brocker EB, Trautmann A. Wine anaphylaxis in a German patient: IgE-mediated allergy against a lipid transfer protein of grapes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 159-164.
  105. Duffort OA, Polo F, Lombardero M, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, García-Casado G, Salcedo G, Barber D. Immunoassay to quantify the major peach allergen Pru p 3 in foodstuffs. Differential allergen release and stability under physiological conditions. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 7738-7741.
  106. Brenna O, Pompei C, Ortolani C, Pravettoni V, Farioli L, Pastorello EA. Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and nectar. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 493-497.
  107. Pastorello EA, Pompei C, Pravettoni V, Farioli L, Calamari AM, Scibilia J, Robino AM, Conti A, Iametti S, Fortunato D, Bonomi S, Ortolani C. Lipid-transfer protein is the major maize allergen maintaining IgE-binding activity after cooking at 100 degrees C, as demonstrated in anaphylactic patients and patients with positive double-blind, placebo controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 775-783.
  108. Ortolani C, Spano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61: 47-52.
  109. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 2009; 58: 485-491.
  110. Asero R. Peach-induced contact urticaria is associated with lipid transfer protein sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 345-348.
  111. Rojas Pérez-Ezquerria P, Sánchez-Morillas L, Dávila-Fernández G, Ruiz-Hornillos FJ, Carrasco García I, Herranz Mañas M, Laguna Martínez JJ, Bartolomé B. Contact urticaria to Cannabis sativa due to a lipid transfer protein (LTP). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 43: 231-233.
  112. Asero R, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 379-385.
  113. da Silva DM, Vieira TM, Pereira AM, de Sousa Moreira AM, Delgado JL. Cross-reactive LTP sensitization in food-dependent exercise-induced urticaria/anaphylaxis: a pilot study of a component-resolved and in vitro depletion approach. *Clin Transl Allergy* 2016; 22; 6: 46.
  114. Ibáñez MDP, de la Hoz MB, Escudero C, Cuesta J. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. En: Peláez A, Dávila IJ eds. *Tratado de Alergología*. 2.ª ed. Mahadahonda (Madrid): Ergon Ediciones, 2007, pp 944.
  115. Chinchilli VM, Fisher L, Craig TJ. Statistical issues in clinical trials that involve the double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 592-597.
  116. Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: procedures and biomarkers. *J Immunol Methods* 2012; 383: 30-38.
  117. Asero R, Fernández-Rivas M, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 379-385.
  118. Gamboa PM, Sanz ML, Lombardero M, Barber D, Sánchez-Monje R, Goikoe-txea MJ, Antepará I, Ferrer M, Salcedo G. Component-resolved in vitro diagnosis in peach-allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 13-20.
  119. Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013; 68: 190-194.

120. Petersen AB, Gudmann P, Milvang-Gronager P, Morkeberg R, Bøgestrand S, Linneberg A, Johansen N. Performance evaluation of a specific IgE assay developed for the ADVIA centaur immunoassay system. *Clin Biochem* 2004; 37: 882-892.
121. Sanz ML, Blázquez AB, García BE. Microarray of allergenic component-based diagnosis in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 204-209.
122. Garrido-Fernández S, García BE, Sanz ML, Echechipía S, Lizaso MT, Tabar AI. Are Basophil Activation and Sulphidoleukotriene Determination Useful Tests for Monitoring Patients With Peach Allergy Receiving Sublingual Immunotherapy With a Pru p 3-Enriched Peach Extract? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 106-113.
123. Dhami S, Panesar SS, Roberts G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014; 69: 168-175.
124. Pinczower GD, Bertalli NA, Bussmann N, et al. The effect of provision of an adrenaline autoinjector on quality of life in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 238-240.
125. O'Keefe AW, De Schryver S, Mill J, Mill C, Dery A, Ben-Shoshan M. Diagnosis and management of food allergies: new and emerging options: a systematic review. *J Asthma Allergy* 2014; 24: 141-164.
126. Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 553-556.
127. Vázquez-Ortiz M, Paul J. Turner, Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2016; 27: 117-125.
128. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 654-660.
129. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009; 64: 1218-1220.
130. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Alonso Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, Martín S, Barber D, Rico P, Tabar AI. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009; 64: 876-883.
131. García BE, González-Mancebo E, Barber D, et al. Sublingual immunotherapy in peach allergy: monitoring molecular sensitizations and reactivity to apple fruit and *Platanus* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 514-520.
132. Wood RA. Food-specific immunotherapy: past, present, and future. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 336-337.
133. Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, Ibarrola I, Tavares B, Loureiro G, Machado D, Chieira C. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One year treatment: a case report. *Cases J* 2009; 12: 6553.
134. MacGlashan D. Loss of receptors and IgE in vivo during treatment with anti-IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1472-1474.
135. Chang TW, Shiung YY. Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1203-1212.
136. Gómez G, Jogie-Brahim S, Shima M, Schwartz LB. Omalizumab reverses the phenotypic and functional effects of IgE-enhanced FcεRI on human skin mast cells. *J Immunol* 2007; 179: 1353-1361.
137. Eckman JA, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS, et al. Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen

challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 889-895.

138. Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, Archibeque T, Qualls CR, Diehl L, et al. *Reduced FcεRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy.* *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 275-284.
139. Holgate S, Smith N, Massanari M, Jiménez P. *Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma.* *Allergy* 2009; 64: 1728-1736.
140. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. *'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review.* *Allergy* 2016; 71: 593-610.
141. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. *Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis.* *J Dermatol Sci* 2014; 73: 57-62.
142. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al. *A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy.* *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1309-1310.

## XII. Abreviaturas

AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
EMEA	Agencia Europea del Medicamento
FcεRI	Receptor de alta afinidad para IgE
FcεRII	Receptor de baja afinidad para IgE
IgE	Inmunoglobulina E
IL	Interleuquina
INF	Interferón
ITE	Inmunoterapia Específica
ITO	Inducción de Tolerancia Oral
IUIS	International Union of Immunological Societies
LTP	Proteína Transportadora de Lípidos
MHC	Complejo Mayor de Histo compatibilidad
pI	punto isoeléctrico
Proteínas-PR	Proteínas Relacionadas con la Patogénesis
SAO	Síndrome de Alergia Oral
SLIT	Inmunoterapia sublingual
Th	Linfocito del subtipo T hel per o colaborador.

*La Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia*

**Académico Correspondiente**

Apertura y bienvenida

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Discurso de presentación

**Dr. D. José Luis Martínez Romero**  
Académico de Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia. Director de la Cátedra de Traumatología del Deporte de la UCAM

Discurso de recepción

**‘La robótica en la rehabilitación  
de las personas con lesión medular’**

**Dr. D. Ángel Manuel Gil Agudo**  
Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Rehabilitación y Responsable de la Unidad  
de Biomecánica del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo

15 de junio de 2017



# Discurso de presentación del Dr. Ángel Manuel Gil Agudo

✿ José Luis Martínez Romero ✿

Académico de Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia y Director de la Cátedra de Traumatología del Deporte de la UCAM

Exmo Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla  
Presidente de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia.  
Señoras y Señores Académicos,  
Señoras y Señores:

Tengo el alto honor (que agradezco en lo que representa), de actuar como presentador del Dr. D. Ángel Manuel Gil Agudo como nuevo Académico Correspondiente de esta Academia Murciana de Medicina y Cirugía, cuyo discurso de recepción de dicho nombramiento versará sobre:

*“La robótica en la rehabilitación de las personas con lesión medular”.*

Ya el tema de su conferencia y lo que traduce desde el punto de vista médico, científico y social, refiere que la persona que lo presenta es alguien especialmente digno de tan alta distinción por parte de esta academia.

Pero además es importante profundizar en la faceta personal, médica, asistencial, científica, universitaria e investigadora del Dr. D. Ángel Manuel Gil Agudo que nos va a demostrar que no sólo merece pertenecer a esta academia, sino que gracias a personas como él, esta academia se va a ver engrandecida en muy alto grado con su pertenencia a la misma.

El Dr. D. Ángel Manuel Gil Agudo nace en Madrid un 26 de junio de 1964.

Como hechos premonitorios de lo que en



D. José Luis Martínez Romero en su discurso de presentación de D. Ángel Manuel Gil Agudo, como Académico Correspondiente.

el futuro representaría el niño Ángel Manuel recordemos que ese mismo año:

- El Presidente Lyndon B. Johnson firma la Ley de Derechos Civiles en USA.
- Se crea en Inglaterra la banda de rock psicodélico Pink Floyd.
- En el mismo año nacen también, Miguel Indurain, Ainhoa Arteta, el escritor Dan Brown y los actores Nicolas Cage y Russell Crowe .
- Así como el gran Arvydas Sabonis, jugador de baloncesto lituano.
- La Selección Española de Fútbol es campeona de Europa al ganar a Rusia en el Bernabeu.
- Se estrena el musical “Mary Poppins” y la

película de Sergio Leone "Por un puñado de dólares".

- Y por último Martin Luther King gana el Premio Nobel de la Paz.

y para demostrar su importancia y empezar a hacer méritos para con Murcia, el niño Ángel Manuel, en este caso con sus padres, a sus dos meses se viene a pasar el verano al Mar Menor, concretamente a los Urrutias, cosa que desde entonces no deja de hacer anualmente en sus vacaciones, últimamente en Islas Menores.

**Después de su formación básica y preuniversitaria comienza sus estudios académicos con el resultado de:**

- Obtención del título de Licenciado en Medicina y Cirugía en julio de 1988 y el Grado de Licenciatura obtenido con la **Tesina** "Eficacia de la fibrinólisis en el infarto agudo de miocardio" con la calificación de sobresaliente en ese mismo año.
- Concurso oposición para Mir en el año 1988.

**Dentro de su actividad profesional asistencial:**

- Entre 1989 y 1992 desarrolla la Especialidad de Rehabilitación en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid.
- Oposición para facultativo especialista de Área de Rehabilitación en 2005 en el Hospital La Mancha Centro.
- Y en 2007 traslado al Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo.
- En su labor asistencial desde 1993 hasta 2001 es Médico Adjunto de Rehabilitación en distintos hospitales, siendo hasta 2005 Jefe de Sección de Rehabilitación en el Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan, y hasta 2015 en el Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo donde desde febrero de 2015 hasta la actualidad es Jefe del Servicio de Rehabilitación.

**Desde el punto de vista académico:**

- Obtiene el Grado de Doctor en Medicina por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid con la tesis "Determinación de los parámetros biomecánicos de la propulsión en silla de ruedas en lesionados medulares" con la calificación de sobresaliente *cum laude* en julio de 2009.
- Y Presidente de la Comisión Médica Nacional de la Federación Española de Deporte adaptado desde 1999 hasta 2004.
- En su relación con el deporte adaptado ha participado en varias olimpiadas (Barcelona y Sydney) y numerosas competiciones internacionales.

**Entre sus meritos científicos:**

- Cabe destacar que el Dr. D. Ángel Manuel Gil Agudo ha presentado más de 100 comunicaciones en congresos nacionales e internacionales
- Y más de 120 como ponente en conferencias y cursos de formación.
- 43 capítulos de libros en publicaciones nacionales e internacionales.
- Ha publicado 63 artículos científicos en revistas de impacto internacional, destacando dos artículos en 2015 y 2016 relacionados con el exoesqueleto en la rehabilitación de los lesionados medulares.

**Dentro de su labor investigadora destaca:**

- Como investigador en Biomecánica Médica del Instituto de Biomecánica de Valencia de 1994 a 1996.
- Responsable de la Unidad i+d+i en Biomecánica y Ayudas Técnicas del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo desde mayo de 2005 hasta la actualidad. lo que le da una experiencia única en el tema a nivel internacional.
- Entre otras facetas ha sido miembro de la Comisión Médica de la Federación Española de Deporte Adaptado y también de la Federación Madrileña.
- Ha colaborado con Europe Assistance en la



repatriación de enfermos desde distintos puntos nacionales e internacionales.

**Ha liderado 19 proyectos de investigación, entre los que destacan:**

1. Desarrollo de un robot personal portable de ayuda para personas discapacitadas, en colaboración con el Departamento de Ingeniería de Sistemas de la Universidad Carlos III.
2. Valoración funcional en deportistas de alto nivel con discapacidad, dentro del Programa Nacional de Acción Estratégica del Deporte.
3. Dispositivos híbridos neuroprotésicos y neurorobóticos para compensación funcional y rehabilitación de trastornos del movimiento, con el Instituto de Automática Industrial del CSIC.
4. Evaluación de la terapia robótica con exoesqueletos en la rehabilitación de la marcha en lesionados medulares incompletos de la convocatoria fis 2015, para realizar entre 2016 y 2018.

**Dirección de tesis doctorales.**

El Dr. D. Ángel Gil Agudo ha dirigido numerosas tesis doctorales, entre las que destacan 5 dirigidas específicamente al tema de las personas con lesión medular, todas ellas *cum laude* por unanimidad.

Por último y para resumir, ya que la simple enumeración de todos sus méritos sería interminable, el Dr. Gil Agudo ha recibido entre otros e importantes premios el:

- Premio Nacional de Investigación del Inverso del año 1995 por el trabajo titulado: *“Aplicación de la inteligencia artificial en tecnología de la rehabilitación”*
- Accésit a la 3ª Edición del Premio del Instituto de Biomecánica de Valencia en las IV Jornadas de Valoración Funcional. La herramienta de la evidencia. En 2009.
- Premio Fiscam a la Mejor Tesis Doctoral presentada en el año 2009 en el ámbito sanitario de Castilla-La Mancha por la tesis titulada:

*“Determinación de los parámetros biomecánicos de la propulsión en silla de ruedas en lesionados medulares”.*

En fin, si todos estos méritos (y otros muchos no enumerados por no ser reiterativo) podemos considerarlos suficientes para justificar su presencia en este acto académico, no es menos cierto que mayores son todavía sus méritos personales:

- Su capacidad de trabajo, y al mismo tiempo su gran humildad, *‘su capacidad de liderazgo que hace sacar lo mejor de todas las personas que lo rodean’*
- Su humanidad y su capacidad de empatización con las personas que sufren lesiones medulares y que pasan por el Hospital de Paraplégicos de Toledo, centro que gracias al trabajo de todos los profesionales que lo conforman se ha transformado en referencia internacional en ese ámbito.

**y para concluir:**

Y si alguna “debilidad” le queremos buscar al Dr. Gil Agudo, solo la encontraremos en el ámbito deportivo, pero es una debilidad muy especial y que traduce también un espíritu también especial y esas sus debilidades en boca de tu querido amigo el también insigne Dr. Fernando Jiménez Díaz (que por estar en un curso en el extranjero no puede acompañarte en este día pero que te manda un fuerte abrazo) esas tus debilidades son *“tu rayito”* y tu Atlético de Madrid de tus amores.

Gracias Dr. Gil Agudo por estar con nosotros y por ilustrarnos con tu conferencia titulada:

*“La robótica en la rehabilitación de las personas con lesión medular”*

tiene la palabra el Dr. D. Ángel Manuel Gil Agudo.



# La robótica en la rehabilitación de las personas con lesión medular

✿ Ángel Manuel Gil Agudo ✿

Jefe del Servicio de Rehabilitación y Responsable de la Unidad de Biomecánica del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo

La lesión medular tiene un fuerte impacto en el individuo y la sociedad. Se trata de una situación crónica para la persona, con lo que el impacto sobre el sistema de salud no se limita a la fase aguda de la lesión. La persona con lesión medular debe enfrentar durante su vida enfermedades crónicas derivadas de la lesión medular. La recuperación de la capacidad de andar no sólo ha sido establecida como un objetivo prioritario, por pacientes y personal clínico<sup>[1]</sup>, sino que la pérdida de esta capacidad está asociada a la aparición de trastornos secundarios, como la desmineralización ósea, la atrofia muscular o las infecciones del tracto urinario<sup>[2]</sup>.

En los últimos 20 años se ha visto como han aparecido en la rehabilitación de la marcha las terapias robóticas, probablemente debido al avance tecnológico, así como un avance también en el conocimiento de la neuroplasticidad que provocan estos sistemas sobre los pacientes con patologías neurológicas<sup>[3]</sup>. En los últimos años, en este fenómeno de neuroplasticidad y reorganización cortical se ha visto que intervienen dos factores importantes como son la actividad específica de la tarea y la repetición del movimiento<sup>[4]</sup>. Por lo tanto, estos sistemas robóticos de reeducación de la marcha permiten, durante el entrenamiento la repetición de cientos de miles de ciclos de marcha, que todos ellos son reproducibles y repetibles, es decir, permiten la prescripción de movimientos precisos con un



D. Ángel Manuel Gil Agudo recibiendo el diploma de Académico Correspondiente de manos de D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

alto número de repeticiones, siendo factores importantes para el aprendizaje y la plasticidad. Impulsado por los avances en la comprensión del fenómeno de neuroplasticidad, así como en los avances de la tecnología, se ha disparado también las últimas dos décadas el uso de nuevas estrategias tecnológicas para mejorar la recuperación motora después de enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC). Estas nuevas opciones tienen sus raíces en la suspensión del peso del cuerpo y así el fisioterapeuta puede usar técnicas de facilitación manual para simular los pasos del paciente durante la marcha. Estas terapias tienen como objetivo permitir al paciente practicar en entornos seguros los patrones normales de la marcha y así evitar el desarrollo de malos hábitos durante la marcha<sup>[5]</sup>.



De izquierda a derecha: D. José Luis Martínez Romero, D. José Gracia Villaescusa, D. Ángel Manuel Gil Agudo, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D. Ginés Madrid García.

Sin embargo, existen ciertas desventajas en este tipo de entrenamiento, haciendo difícil la ejecución de patrones motores fisiológicos. Debido a ello, en los últimos 20 años estamos asistiendo al desarrollo del uso de máquinas robotizadas para caminar, utilizando exoesqueletos equipados con unidades o elementos pasivos que flexionan las rodillas y las caderas durante la fase de oscilación de la marcha, como por ejemplo Lokomat, LOPES, ALEX o AutoAmbulator o dispositivos denominados de efector final en los que los pies se colocan en placas de pie con trayectorias programables que simulan las fases de apoyo y balanceo de la marcha, como por ejemplo Gait Trainer GT I, HapticWalker, G-EO, LokoHelp<sup>[6-8]</sup>. Existe una revisión en la literatura que examina los efectos de la reeducación de la marcha con este tipo de dispositivos robóticos en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV), lesión medular, esclerosis múltiple, traumatismo craneoencefálico y con Parkinson; concluyendo que el entrenamiento con asistencia robótica mejora la función de la marcha en individuos con ACV y con lesión medular. Sin embargo, la velocidad y la resistencia de la marcha no resultaron ser significativamente diferentes en pacientes con lesión medular incompleta después de varios

enfoques de entrenamiento motor<sup>[9]</sup>. Un área que necesita más desarrollo es poder pasar a los pacientes con estos dispositivos a nivel del suelo para caminar, de hecho existen arneses que están conectados a carriles en el techo que permiten proteger a los pacientes de caídas, mientras que el entorno de reeducación de la marcha es más real.

En los últimos 5 años han surgido para la reeducación de la marcha en pacientes con lesión medular unos sistemas denomina-

dos exoesqueletos robotizados (ER) que permiten que el paciente se desplace. También se les llama robots vestibles y son dispositivos orientados a personas que los pueden llevar en las extremidades para complementar la función de la extremidad o reemplazarla por completo<sup>[1]</sup>. Un ER está compuesto por una ortesis externa motorizada empleada con propósitos clínicos que, en el caso de los miembros inferiores, se coloca en una persona que presenta parálisis de sus extremidades para facilitar la deambulación (FDA, HHS 2015). Son dispositivos que proporcionan facultades extra a las naturales y se encuentran comúnmente en inteligencia militar y en el área de rehabilitación. La clasificación de los exoesqueletos depende de muchas variables entre las que destacan las características antropomórficas del ser humano y las patologías que se desee tratar. Están inspirados en el movimiento del ser humano, en el movimiento de miembros superiores e inferiores, especialmente en la marcha y presentan diferentes tipos de control. Al estar basados en el movimiento humano, se necesita comprender la biomecánica del cuerpo humano y cómo cambian los centros de rotación de cada articulación, para ver el cambio de control en cada movimiento. Incluso de cómo se presen-

tan los esfuerzos en los movimientos como al caminar, correr o levantar objetos. Las aplicaciones de estos dispositivos se ubican en las áreas de la rehabilitación o en la asistencial. Por otra parte, este tipo de exoesqueletos con una mayor fuerza producida por sus actuadores, también permiten soportar o manipular cargas superiores a las normales que pueden ser realizadas por nuestro cuerpo, ejemplos de estos dispositivos son Kazerooni's load-carrying exoskeleton<sup>[8]</sup> y HAL 5 Robot<sup>[9]</sup>, utilizados en los ambientes laborales y militares. Dentro del ámbito clínico, los más conocidos para miembros inferiores son Ekso [Ekso-Bionics, Richmond, USA], Rex [Rex Bionics, Auckland, New Zealand], Re-Walk [ARGO Medical Technologies, Israel] e Indego (Parker Hannifin, USA) que permiten al paciente con lesión medular ponerse de pie y caminar con una pauta de marcha pre-establecida. Estos sistemas controlan de manera pasiva y accionado por el paciente, una o múltiples articulaciones en marcha sobre el suelo. Algunos trabajos se han publicado sobre su seguridad y adaptabilidad clínica en muestras reducidas<sup>[3, 10]</sup>.

La topología es un criterio que hace relación con el uso de los conceptos de bio-inspiración o antropomorfismo, ya que el exoesqueleto es un elemento vestible que se coloca encima del cuerpo humano y por lo tanto, algo muy interesante e importante en el diseño de un exoesqueleto, es decidir el conjunto de las piezas a utilizar, y que estas estén relacionadas con variables antropométricas y antropomórficas del usuario; esto hace que el dispositivo sea muy personal. Algunas de las topologías más importantes son: Antropomórficas, no Antropomórfica o pseudomorfica, estos criterios serán tratados a continuación.

Los exoesqueletos con topología Antropomórfica pretenden ser igual a la topología humana. La topología no-Antropomórfica abre un gran rango de posibilidades para el diseño de pierna, porque el exoesqueleto no está ajustado a los límites del operador. Un problema con este tipo de topología es que las

piernas probablemente tengan colisiones con la otra pierna u objetos externos debido a que las articulaciones y eslabones del exoesqueleto no están localizados en el mismo lugar que las articulaciones<sup>[11]</sup>. Es decir, el espacio de trabajo difiere del producido por nuestras articulaciones. La topología pseudo-Antropomórfica significa que es similar a la pierna humana, pero no incluye todos los grados de libertad de la pierna.

Los modos de funcionamiento son definidos como modo pasivo sin actuadores o activo donde actuadores, sensores y un controlador general o distribuido permiten mover cada articulación. El modo pasivo es común en los exoesqueletos que tienen como funcionalidad trabajar en forma discreta, es decir, que tienen sus movimientos programados sin retroalimentación de la parte humana. Este tipo de topología es aplicada cuando las personas sufren enfermedades o discapacidades de las piernas, es decir, que no tienen movimiento alguno, y necesitan parámetros de entrada como por ejemplo, velocidad deseada, tipo de movimiento, entre otras. La actuación es simple y basada en la energía almacenada en elastómeros y amortiguadores que simulan los tendones y músculos. El modo activo de funcionamiento permite tener mejor control del dispositivo, puesto que se puede tener un control definido por el usuario en tiempo real, es decir, el usuario al transmitir señales biológicas o el mismo ER al recibir señales de las posiciones articulares, su velocidad y aceleración y resistencia. El sistema interpreta las señales del usuario y las propias del ER, haciendo que su mecanismo funcione conforme el usuario lo requiera. Este modo requiere una mayor complejidad tecnológica, ya que la comunicación entre humano-maquina se hace a través de los sensores, e interpretado por algún tipo de controlador, para pasar a la etapa de procesamiento computacional, y este último haga el control de los actuadores.

Pero todavía son pocos los datos clínicos sobre su eficacia clínica en poblaciones más numerosas. Uno de las experiencias más

recientes y que reúne a un mayor grupo de pacientes es la presentada con el dispositivo HAL. En este caso se comunican buenos resultados para la rehabilitación de la marcha pero la muestra la constituye pacientes con ACV<sup>[12]</sup>. En el caso de utilización de los ERs para rehabilitación de la marcha en personas con lesión medular, en 2016 se publicó una revisión por parte del grupo del Prof. José Contreras (Universidad de Houston) en colaboración con el grupo del Prof. José L. Pons (Instituto Cajal del CSIC)<sup>[13]</sup>. En este trabajo se recoge la experiencia clínica de 22 trabajos previos publicados que muestran una gran heterogeneidad en los protocolos clínicos de utilización, en los tamaños muestrales y en las variables analizadas, por lo que resulta difícil la comparación entre los distintos estudios. Destaca la necesidad de estudios con muestras más amplias y en los que se recojan variables de distintos ámbitos como pueden ser las variables de las escalas funcionales de la marcha incluidas las variables biomecánicas, las escalas de valoración global de la discapacidad, los posibles cambios fisiológicos, el coste energético al caminar con estos dispositivos y la usabilidad.

Desafortunadamente, a pesar del enorme desarrollo tecnológico experimentado en los últimos años con la aparición de los ERs permanece todavía sin demostración con la suficiente evidencia científica los efectos sobre la rehabilitación de la marcha y sus distintas variables.

Teniendo en cuenta este punto de partida, se han llevado a cabo en el Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo junto con otras entidades nacionales dirigidas por el Grupo Neural Rehabilitation del Instituto Cajal del CSIC el desarrollo de estos dispositivos robóticos o exoesqueletos, en concreto, en los proyectos HYPER (CSD2009-00067), de la convocatoria CONSOLIDER-INGENIO2010, y el proyecto HYBRID (DPI2011-28160-C03-3), del Plan Nacional del I+D+I de 2011. Como aportación novedosa se ha desarrollado el Exo H2 que es un exoesqueleto que asiste al

paciente en lo que necesite, es decir, que reeduca la marcha del paciente sobre el suelo movilizándolo pasivamente sus articulaciones de miembro inferior cuando él no pueda realizar ningún movimiento, en el momento que el paciente pueda hacer activamente algún movimiento durante la marcha, el robot le permitirá hacerlo (Figura 1).



Figura 1: Exo H2

Según en los estudios publicados con este tipo de dispositivos, para cuantificar la función de la marcha se pueden utilizar parámetros como la velocidad de la marcha a través del test de los 10 metros (10mWT), la capacidad de la marcha mediante el test de los 6 minutos (6mWT) y la valoración de la independencia de la marcha mediante la escala de WISCII. Estas tres escalas son las más utilizadas para cuantificar la función de la marcha y están ampliamente aceptadas en la comunidad clínica por su utilidad, validez y confiabilidad<sup>[14]</sup>. Además, la combinación de estas tres escalas ha sido propuesta recientemente como la mediana más válida para detectar mejoras en la marcha y la deambulación de lesionados medulares<sup>[15]</sup>.

Por todo ello, la evaluación del impacto de la terapia de marcha realizada con el exoesqueleto H2 sobre la función de marcha del paciente debe abordarse a partir de una evaluación integral de diversos aspectos tales

como: la biomecánica de la marcha, las escalas previamente propuestas en la literatura sobre la función de la marcha (10MWT, 6MWT, WISCI II), y la usabilidad del sistema, comprendiendo la percepción subjetiva de la fatiga y el confort y el análisis de satisfacción del paciente con el uso del sistema<sup>[14-15]</sup>.

Factores como la severidad de la lesión medular, la edad del individuo, el estado médico, fisiológico y psicológico, el estado social y económico del paciente también van a influir en la capacidad para beneficiarse de estos dispositivos.

Sin embargo, aunque todos estos factores fueran positivos, el uso de sistemas como el Exo H2, tiene como objetivo principal un enfoque terapéutico más que una marcha funcional con el dispositivo<sup>[10]</sup>.

Como punto de partida, en estos proyectos se ha podido evaluar la seguridad y la tolerancia del exoesqueleto H2, es decir, se ha podido realizar dentro del marco de estos proyectos pruebas piloto llevadas a cabo en el Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo, mostrando como resultados preliminares que el exoesqueleto proporciona una terapia segura y tolerada por los pacientes. Tampoco se encontraron complicaciones significativas por el uso del H2 relacionadas con el estrés cardiovascular, la fatiga, presión excesiva sobre la piel del paciente, dolor o problemas musculoesqueléticos. Estos resultados son compatibles con los mostrados por Esquenazi y colaboradores con el exoesqueleto comercial ReWalkTM<sup>[10]</sup>.

Por lo tanto, con estos resultados preliminares se puede deducir que los beneficios de H2 pueden ser potenciales para los pacientes con lesión medular incompleta, sin embargo, la eficacia de este dispositivo está aún por demostrar en un estudio de mayor duración. Entre los beneficios potenciales de esta tecnología están la mejora funcional de la movilidad, del estado cardio-vascular y respiratorio, del metabolismo óseo, de la función de la vejiga y el intestino, así como la disminución de la espasticidad y del dolor neuropático. Por

lo tanto, nuestro objetivo actual como centro de investigación sanitario que busca la aplicación clínica de los conocimientos consiste en plantear un estudio longitudinal multicéntrico para probar la eficacia real del uso del dispositivo H2 en pacientes con lesión medular incompleta frente al tratamiento tradicional.

## Referencias

- [1] **Ditunno, P.L.; Patrick, M.; Stineman, M. and Ditunno, J.F.** *Who wants to walk? Preferences for recovery after SCI: a longitudinal and cross-sectional study.*, Spinal Cord, vol. 46, no. 7, pp. 500-506, Jul. 2008.
- [2] **Esclarín, A.** *Lesión medular. Un enfoque multidisciplinario.* Editorial Médica Panamericana, 2010.
- [3] **Esquenazi, A.; Packel, A.** *Robotic-assisted gait training and restoration.* Am J Phys Med Rehabil. 2012 Nov;91(11 Suppl 3): S217-27; quiz S228-31.
- [4] **Kwakkel, G.; Kollen, B.; Lindeman, E.** *Understanding the pattern of functional recovery after stroke: Facts and theories.* Restor Neurol Neurosci 2004;22:281-99.
- [5] **Chen, G.; Patten, C.** *Treadmill training with harness support: Selection of parameters for individuals with poststroke hemiparesis.* J Rehabil Res Dev 2006;43:485-98.
- [6] **Colombo, G.; Joerg, M.; Schreier, R. et al.** *Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis.* J Rehabil Res Dev 2000;37:693-700.
- [7] **Mantone, J.** *Getting a leg up? Rehab patients get an assist from devices such as HealthSouth's Auto-Ambulator, but the robots' clinical benefits are still in doubt.* Mod Healthc 2006;36:58-60.
- [8] **Veneman, J.F.; Kruidhof, R.; Hekman, E.E. et al.** *Design and evaluation of the LO-PES exoskeleton robot for interactive gait rehabilitation.* IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2007;15:379-86.

- [9] Tefertiller, C.; Pharo, B.; Evans, N. et al. *Efficacy of rehabilitation robotics for walking training in neurological disorders: A review*. J Rehabil Res Dev 2011; 48:387-416.
- [10] Zeilig, G.; Weingarden, H.; Zwecker, M.; Dudkiewicz, I.; Bloch, A.; Esquenazi, A. *Safety and tolerance of the ReWalk™ exoskeleton suit for ambulation by people with complete spinal cord injury: a pilot study*. J Spinal Cord Med. 2012 Mar;35(2):96-101.
- [11] Naruse, K.; Kawai, S.; Yokoi, H. and Kakazu, Y. «Design of compact and lightweight wearable power assist device». En: Proc. ASME Int. Mechanical Engineering Congr. And Exp. (2003), págs. 525-532.
- [12] Aach, M.; Cruciger, O.; Sczesny-Kaiser, M.; Höfken, O.; Meindl, R.Ch.; Tegenoff, M.; Sankai, Y.; Schidhauer, T.A. *Voluntary drive exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study*. The Spinal Journal 2014, Dec 1;14(12): 2847-53.
- [13] Contreras-Vidal, J.L.; Bhagat, N.; Brantley, J.; Cruz-Garza, J.; He, Y.; Manley, Q.; Nakagome, S.; Nathan, K.; Tan, S.; Zhu, F.; Pons, J.L. *Powered exoskeletons for bipedal locomotion after spinal cord injury*. J Neural Eng 13 (2016) 031001.
- [14] Jackson, A.B.; Carnel, C.T.; Ditunno, J.F.; Read, M.S.; Boninger, M.L.; Schmeler, M.R.; Williams, S.R.; Donovan, W.H.; others, and O. T. R. L. Apt. “Outcome measures for gait and ambulation in the spinal cord injury population”. J. Spinal Cord, vol. 31, no. 5, pp. 487 -499, 2008.
- [15] Ditunno, J. and Scivoletto, G. “Clinical relevance of gait research applied to clinical trials in spinal cord injury”. Brain Res. Bull., vol. 78, no. 1, pp. 35 -42, Jan. 2009.



*La Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia*

**Académico Correspondiente**

Apertura y bienvenida

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Discurso de presentación

**Excmo. Sr. D. Guzmán Ortuño Pacheco**  
Presidente de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Discurso de recepción

**‘La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, 1803-1806’**

**Excmo. Sr. D. Julio César Rivera Rocamora**  
General de Brigada Médico (R)

10 de octubre de 2017



# Discurso de presentación del Dr. Julio César Rivera Rocamora

✿ **Guzmán Ortuño Pacheco** ✿

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

Agradezco al Sr. Presidente la oportunidad que me ha dado de presentar al Excmo. Sr. D. Julio César Rivera Rocamora, al que conozco desde 1967, hace ahora 50 años, cuando compartimos durante dos cursos “mesa y mantel” en la pensión de doña Ino, en Pamplona, con el también murciano el Ilmo. SR. D. Fulgencio Alemán Picatoste, Académico de Número de esta Real Corporación. Desde entonces y hasta ahora nuestros encuentros, aunque esporádicos, siempre han estado repletos de afecto y consideración mutua.

Voy a intentar ser breve, sin detenerme en detalles y valoraciones de su importante currículo profesional, habida cuenta que la inmensa mayoría de Uds. Le conocen y estarán deseando escucharle. Él es el único protagonista de esta tarde. Persona de numerosos registros, con una vasta cultura y un acendrado amor a su tierra, que es Abanilla y Cartagena, donde reside, a su familia, y a su profesión que ha sido la Gastroenterología y la Sanidad Militar de la Armada Española.

Nace en Abanilla, en la calle de la Cruz, el año 1947, siendo el segundo de siete hermanos.

Pasó la infancia en un enorme caserón del S. XVIII (1713) que luce en su fachada el más grande escudo nobiliario en piedra de toda la Región de Murcia, actualmente declarado BIC.

Hijo de farmacéutico y nieto de mancebo de farmacia, hizo que desde sus primeros días anduviese entre las retortas y pildoreros de la



D. Guzmán Ortuño Pacheco durante la lectura del discurso de presentación de D. Julio César Rivera Rocamora.

rebotica, lugar privilegiado donde habitaban la tertulia y la amistad. Foro de debate y centro intelectual de Abanilla, que sirvió para impregnar de cultura y tolerancia el receptivo cerebro del joven Julio César; luego le serviría para hacer una descripción minuciosa de la rebotica de Abanilla, en su novela El velador de Mármol.

Su padre, Pedro Rivera Gaona, un hombre extraordinario en bondad, estudio, profesionalidad, y de gran fe cristiana, alcalde de Abanilla durante dieciséis años, en los que, además de muchas otras cosas, abrió otras tantas unidades escolares, de las que se sentía legítimamente orgullosa. Su madre Leonor

Rocamora fue una madre singular, abnegada y volcada en la educación de sus 7 hijos.

Casado con Pilar Sánchez Marcos, también de Abanilla, procuradora de los Tribunales, con la que lleva casado 43 años, y residentes en Cartagena. Disfrutaban de tres hijos; Patricia, Álvaro y Julia, y de momento de cuatro nietos: Pablo, Marina, Felipe y Blanca.

Realizó el bachillerato en el Colegio de los Jesuitas de Alicante. Empezó la licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra donde completó sus primeros tres cursos y después, los restantes, en la Facultad de Medicina de Valencia, siendo alumno interno en la cátedra de Patología Médica del Prof. García-Conde, en la sección de Digestivo, con el Dr. Rodrigo.

Terminada la licenciatura en 1973, en otoño de ese mismo año, aprueba la oposición al Cuerpo Militar de Sanidad de la Armada con el número dos de su promoción, ingresando en la Escuela Naval Militar el 1 de enero de 1974. Obtiene el grado de Teniente Médico en julio del mismo año.

Su primer destino, la Flotilla de Submarinos de Cartagena. Allí cumplió el periodo de embarque en submarinos durante tres años, para lo que realizó el curso de Medicina en Ambientes confinados, en Toulon (Francia). Participó en numerosas patrullas a bordo del submarino "S35", una de ellas fue la evacuación del Sáhara, donde obtuvo una condecoración por su participación en aquel teatro de operaciones.

Tras concluir el periodo de embarque, fue destinado al Tercio de Levante de Infantería de Marina como jefe de Sanidad, y aprovechó para preparar el acceso a la especialidad médica, que en aquellos años consistía en una oposición que superó y consiguió una plaza MIR.

En 1978 comenzó la especialidad de Aparato Digestivo en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, coincidiendo con el también académico correspondiente Dr. Miras López, y teniendo por maestros inolvidables al Dr. López Alanis, Académico de

Número de esta Academia, y al Dr. Mercader Martínez, ambos fallecidos, así como al Dr. Joaquín Molina Martínez. Completó su formación al realizar técnicas endoscópicas especiales en el Hospital de "La Fe" en Valencia con el Prof. Berenguer Lapuerta.

Al terminar la especialidad, en 1982, fue destinado al viejo Hospital de Marina de la Muralla e ingresó en la Sociedad científica murciana de aparato Digestivo.

Dos años más tarde, ya en el Nuevo Hospital Naval del Mediterráneo, en Tentegorra, creó la Sección del Aparato Digestivo y Endoscopias que dirigió durante 21 años, simultaneando el trabajo asistencial con la responsabilidad del servicio de Archivo de Historias Clínicas, Admisión e Informática del hospital.

Entre otras muchas actividades destacan la realización de un curso de Derecho Internacional Humanitario en la Cruz Roja Internacional.

Ponencia sobre "*Rendimiento de tropas en situaciones de conflicto*", que presentó en el Congreso Mundial de Sanidad Militar, en Augsburg (Alemania)

Miembro de la Comisión de expertos del Ministerio de Defensa, desplazado a Filadelfia, (EE.UU), para la informatización de la Red de Hospitales Militares. España junto con Holanda, fueron los dos primeros países europeos que implementaron este tipo de red informática hospitalaria en Europa, cuando internet era exclusivamente una herramienta militar.

Al ascender a Coronel Médico cesó en la Sección de Aparato Digestivo pasando el testigo al entonces Comandante Médico, Dr. Enrique Pérez-Cuadrado, siendo nombrado Jefe de Área Asistencia del hospital

En 2003 fue designado para realizar el Curso de Dirección de Hospitales en la Universidad Antonio de Nebrija de Madrid.

En 2005 resultó seleccionado para el curso de Oficiales Generales y Contralmirantes que realizó en el CESEDEN, en Madrid, asistiendo en Estrasburgo (Francia) para conocer la logística sanitaria del Eurocuerpo.

En 2006 fue nombrado Director del Hospital Naval, cargo que desempeñó hasta que, dos años más tarde, en 2008 ascendió a General de Brigada y destinado como director del Hospital Militar de Zaragoza, que dirigió durante cuatro años.

Ha participado en comisiones del Ministerio de Defensa, con las Sanidades Autonómicas y en negociaciones con otros países, siendo jefe de la Delegación española en Belgrado (Serbia) para la coordinación en misiones internacionales de paz y de interposición.

En septiembre de 2012, pasó a la situación de Reserva, y en 2013 a retirado. Actualmente es el Coordinador del Voluntariado de Cáritas en la ciudad de Cartagena.

Está en posesión de tres Cruces Navales, la Medalla de Plata de la Guardia Civil, la Cruz, Placa y Encomienda de San Hermenegildo, y posteriormente, en la etapa de General, recibió la Gran Cruz de San Hermenegildo y la Gran Cruz del Mérito Naval.

Como erudito y aficionado a las letras colaboró durante años como articulista en el diario La Verdad de Murcia. Hasta ahora ha publicado tres interesantes novelas: “*El Velador de Mármol*”, “*El Patio y otros relatos*” y “*Tapas de Nácar*”, que fue finalista del Premio Azorín de novela en 2005. En ellas refleja su vasta cultura y su amor a la Patria y a su Abanilla. Son relatos cinematográficos, plenos de acción y de misterio, que te enganchan, no solo por la trama de los mismos que no se despeja hasta la última página, sino también por su prosa brillante y minuciosa en la descripción de personajes y ambientes, con abundantes reflexiones filosóficas y humanistas, no exentes de ironía y de humor.

El ingreso de Julio César en la Academia es un reconocimiento de una Institución bicentenaria a su brillante y abnegada labor, pero también expresa la necesidad de la Real Academia de incorporar a un profesional de la Sanidad Militar de la Armada Española, huérfana de médicos militares, desde que el Ilmo. Sr. D. Mariano Brel Arrieta pasara a la situación de Emérito.

Y termino.

Se preguntaba, recientemente, Cesar Antonio Molina, ex-Ministro de Educación: ¿Por qué nuestra democracia no había sido capaz de explicar la historia de España?, lo que ha ocasionado que los hechos históricos se hayan contado de diferente manera, según el lugar, tergiversados o incluso silenciado.

Esta tarde tenemos la oportunidad de conocer de primera mano la verdad de una gesta heroica realizada por médicos militares y cuatro sanitarios en la voz de un médico militar, el General de Brigada Médico Julio César Rivera Rocamora.

Muchas gracias por su atención.



# La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, 1803-1811

❁ Julio César Rivera Rocamora ❁  
General de Brigada Médico (R)



De izquierda a derecha: D. Guzmán Ortuño Pacheco, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. Julio César Rivera Rocamora, D. Pedro Rivera Barrachina y D. Ginés Madrid García.

## La Sanidad militar española

### Introducción. Antecedentes:

Cuando entre 2003 y 2006, siendo Ministra de Sanidad D<sup>a</sup> Ana Pastor y con el General de División Médico D. Antonio Pérez Peña como Inspector General de Sanidad de la Defensa, iniciaron la difusión de la hazaña de Javier de Balmis y sus compañeros con motivo de los Bicentenario de la Expedición, esta historia era completamente desconocida entre los españoles, y en general en todo el mundo. Seguramente gracias a aquella campaña de difusión hoy la Expedición es más conocida y valorada. Hace unos meses una mediocre película pretendió difundir aquella hazaña, pero el guión era tan malo que aunque tuvo eco en la sociedad, fue un dislate cuajado de

anécdotas, inventos, olvidos y falsedades que ensombrecieron completamente los hechos históricos.

Recientemente ha habido alguna novedad en este asunto, primero porque, apenas hace unos meses, el 16 de agosto de 2016, falleció el Dr. Doland A. Henderson que fue el jefe del equipo de la OMS que declaró oficialmente extinguida la viruela en el mundo. Aquí le vemos en alguna instantánea.



Dr. Doland A. Henderson



- Con el equipo de la OMS
- Algunos documentos que certificaban la erradicación...



En la excepcional erradicación de la viruela en el mundo no ha sido ajena España. La nación española y algunos de sus médicos fueron pilares imprescindibles para la erradicación. No pocos médicos españoles supieron hacer realidad el lema de mi querido Hospital Militar de Zaragoza:

**“IN HOMINUM SERVITIO  
SEMPER FIDELES”**  
(Siempre fieles al servicio del hombre)



Este gran profesional norteamericano nunca fue olvidado como sí ocurrió con nuestro Balmis y sus compañeros Salvany y Grajales.

El objeto de la expedición fue la de llevar la recién descubierta vacuna antivariólica a Ultramar, a los territorios dependientes de la corona española, pero no sólo a ellos. En la expedición se registró la vacunación de *más de medio millón de personas* y es seguro que se hicieron más porque no llegaron a registrarse todos, ya que la difusión por parroquias,



aldeas y lejanos territorios no siempre fue documentada.

Fue una campaña de salud pública de proporciones gigantescas incluso para nuestra época. Fue la **primera expedición sanitaria de carácter mundial**, el primer programa de vacunación masiva realizado en el mundo y la primera campaña internacional de educación sanitaria. “*Se trata (en palabras de don Gregorio Marañón) de la principal hazaña sanitaria, científica y humanitaria del mundo ilustrado*”.

Pero vamos al principio: **La causa**

## La Viruela:

Se trata de una enfermedad exantemática provocada por un virus (un pox-virus). El único reservorio para la infección es el ser humano, no hay portador y el contagio es directo de enfermo a sano fundamentalmente a través de gotitas de saliva... Existían dos variantes: la **VARIOLA MAIOR** con una tasa de mortalidad entre el 25 – 40 %, y una **MINOR** con una mortalidad de apenas un 1%. Tiene una incubación de 10-12 días, y aparece un exantema y tras 10 días pasa de pústula y luego a costra. Las complicaciones afectan a casi todos los órganos y, por su fallo, se produce el fallecimiento de los pacientes.



Es probablemente la enfermedad infecciosa que más ha influido en la historia de la humanidad. Hay pruebas de que ya existía en el Mesolítico. Parece que se originó en África cen-

tral de ahí pasó a la India y de allí a China, al menos mil años a. de C. porque hay cicatrices de viruela en la momia de Ramsés V (muerto en 1.160 a.C.). Parece que la expansión islámica la distribuyó por todo el Mediterráneo. En la Edad Media hubo brotes coincidiendo con las Cruzadas, y aún algunos después con importantes consecuencias: En el s. XVII murieron más de seis millones de europeos de viruela y en el s. XVIII aun fue peor llegando a diezmar a la población. Llegó a América con los conquistadores.

La enfermedad no respetaba ni edades ni clases sociales. El príncipe Baltasar Carlos, primogénito de Felipe IV que murió a los 17 años. La padeció José I de Austria, hermano del Archiduque Carlos. También Luis I de Borbón, hijo de Felipe V y Rey de España. O Don Gabriel, décimo hijo de Carlos III.



Figura 6. Príncipe Baltasar Carlos, óleo Velázquez.



## La Variolización:

Desde siempre se sabía que quien padecía la viruela, si sobrevivía, no volvía a padecerla.

Esto hizo que los hindúes, los árabes, los griegos y los otomanos inventaran diversos métodos para salvarse de la enfermedad, inoculando de diversos modos pus de enfermos leves a sanos. Está demostrada la variolización también en el s. X en China, donde se insuflaban costras pulverizadas en las fosas nasales. Los árabes y los indios frotaban la piel y rayaban con pus sobre ese punto. A

esta práctica se la llamó: Variolización. Estos usos se extendieron por el imperio turco en el s. XV.

En Europa era minoritaria la variolización, hasta que la esposa del embajador inglés en Constantinopla, Lady Mary Montagu en 1717, sobrevivió a la enfermedad con secuelas, y siguiendo el consejo de su médico turco variolizó a sus dos hijos y después escribió a una amiga de Londres contándole las ventajas de esta práctica, y a su regreso, tras ensayarla con éxito en varios criminales, se variolizó a los hijos de la Princesa de Gales, poniéndose de moda en la sociedad británica. Pero la variolización provocaba algunos problemas y efectos secundarios, incluso el 1.5 % de muertes, y además se propiciaba la expansión de la enfermedad, por lo que tuvo no pocos detractores. En Lima se llegó a prohibir la práctica (“baxo de fuertes penas...”) porque se propagaba la enfermedad.

El médico de cámara de Carlos IV, Francisco Martínez Sobral, a causa de las víctimas que la viruela había hecho entre los Borbones, le propuso a Carlos IV la variolización de su familia, en la que como ya se ha dicho había habido varios muertos; lo hizo con resultados irregulares porque quedaron secuelas en varios de ellos: una infanta quedó deformada, otra casi ciega, lo que creó no poca polémica entre los médicos de entonces, y se abandonó esta práctica ya a finales del s. XVIII.

## La Vacunación:

Los granjeros ingleses habían observado que los campesinos que contraían la enfermedad de las vacas, el “cow-pox” (pústula de la vaca), al vaquero que se contagiaba con la enfermedad de las ubres de las vacas le salían unas lesiones cutáneas que llamaban “viruela vacuna” o simplemente, “la vacuna”.

Edwar Jenner, médico inglés



nacido en Gloucestershire, y que fue alumno del gran cirujano John Hunter, había practicado la variolización ejerciendo como médico en esa localidad, observó que quien se había contagiado del “cow-pox” no le prendía la variolización, ni tampoco padecía la viruela. El 14 de Mayo de 1796, Jenner inoculó con una lanceta en la piel a un niño de 8 años –James Phipps- un poco de pus de las vesículas de una vecina -Sarah Nelmes- que se había contagiado del “cow pox” de las vacas. Al niño le salió una pequeña lesión que curó sola a los dos días. A las pocas semanas –el 1 de Junio- Jenner le inoculó al mismo niño pus de un enfermo de viruela (para variolizarlo), y al niño no le pasó nada de nada, ni siquiera en el sitio de la punción. ¡Se había hecho la primera vacuna consciente en la historia!

Animado por su maestro Hunter, a quien contó su descubrimiento, Jenner continuó durante dos años con sus vacunaciones como lo había hecho con James Phipps, y en 1798,

tras veintitrés éxitos conseguidos (no todo el mundo se dejaba poner aquel pus) publicó su ensayo: “Investigaciones acerca de las causas y efectos de las vacunas de la viruela”, en la que introdujo por vez primera la palabra “virus”. Como la variolización había tenido amigos y enemigos, no le publicaron su descubrimiento tanto por razones científicas como religiosas (ya que el método necesitaba de



Edward Jenner.

material procedente de un animal: la vaca). La divulgación de su método no tuvo éxito hasta 1799 cuando –en latín desde luego– se lo publicaron en Viena, y ya se extendió la vacunación rápidamente por toda Europa. Sólo en Inglaterra se redujo la mortalidad por viruela a un tercio en apenas 18 meses. Cuando años después, Jenner se trasladó de Gloucestershire a vivir a Londres le regaló su casa del pueblo al niño James Phipps.

El doctor Pinel, en París, también en 1799, con un hilo impregnado de pus de cow-pox, que le mandaron desde Londres, hizo sus primeras vacunaciones y descubre que el tiempo útil para el transporte de la vacuna de un individuo a otro oscila entre 9 y 12 días; y Jacques-Louis Moreau de la Sarthe publicó un tratado sobre la práctica de la vacuna: “*Traité Historique et Practique de la vaccine*”.

En España también se inició la práctica vacunal, el primero fue el Dr. Piguillen de Puigcerdá, que en 1800 con pus vacuno remitido desde París, vacunó a cuatro niños de Barcelona con buenos resultados. Y otros varios médicos también se convencieron de las bondades de la vacunación: Salvá Campillo de Barcelona, Ruiz de Luzuriaga en el País Vasco, Berges, médico de la familia real, y el propio Balmis en la Casa de Desamparados de Madrid y además tradujo el tratado de Moreau de la Sarthe.



Pronto se dan instrucciones para que en todos los hospitales de España haya fluido vacunal, y se hace obligatoria la vacunación en España y en toda Europa. Napoleón obligó vacunar a todas sus tropas.

## La epidemia en América:

En 1802 llegan desde América alarmantes noticias de epidemias de viruela en Santa Fe, Bogotá, Lima, Quito y otros virreinos de la corona española, los informes de mortandades que llegaban eran terribles.

El ministro de Gracia y Justicia, don José Antonio Caballero, insta al Rey a que tome alguna medida para socorrer a sus súbditos americanos, que ya sabían de la existencia de la vacuna en Europa. Pero la raza ce vacas que padecían el “cow-pox” sólo estaban en Inglaterra y Alemania, no las había en España ni en América, las demás razas no eran válidas. Llevar el pus entre cristales ya se había intentado, pero llegaba inactivo y no servía.

Entre los médicos de cámara hubo dos propuestas, una primera del Dr. José Flores (Chiapas, 1751, Madrid, 1714) en la que propone llevar vacas desde Cádiz en dos barcos exclusivos para este fin a La Habana, Yucatán, Guatemala,... y otro a Cartagena de Indias. Y redacta un texto con diez puntos muy curiosos porque les dio un fuerte carácter religioso:

*“que el Papa publique una Bula que santifique esta práctica, que se haga en el momento del bautizo de los niños SE ADVIERTA A PADRES Y PADRINOS LA OBLIGATORIEDAD DE VOLVER A TRAERLO A LOS SEIS MESES DE VIDA PARA LA VACUNACIÓN, que los obispos americanos lo ordenen a sus parroquias y que en sus visitas diocesanas vigilen que se lleve a cabo...”*

Francisco Xavier de Balmis propone salir desde La Coruña sólo con niños porque sabe que allí hay una casa de expositos y que los irá relevando cada 10 días, pasándolo “BRAZO A BRAZO”. Calcula los días de navegación y hace la propuesta con todo detalle. Y es su propuesta la que, con alguna modificación se acepta.

En la elección de la propuesta de Balmis por el Rey, influyó el ser médico militar, habituado a la disciplina y al mando, su conocimiento de México –donde había estado dos

veces con su regimiento y dirigiendo un hospital- y no menos importante la opinión de Antonio de Gimbernat y Arbós, cirujano mayor de la Real Armada –entonces el cirujano de mayor prestigio de España- que le conocía bien y le recomendó a la Junta de Cirujanos y al Consejo de Indias.

Todo el proceso de nombramiento da para una novela y media por las trifulcas entre la Hacienda Pública (por los sueldos), el Consejo de Indias, Godoy, el Ministro de Gracia y Justicia, y sobre todo las disputas entre médicos y cirujanos que desde siempre han sido nuestra divisa más destacada, incluso más y antes que el bastón de Asclepio/Esculapio y su serpiente...

Escogido Balmis y su propuesta, la primera medida que se contempla es expedir una Real Cédula avisando por Real Orden a los Gobernadores, Presidentes, Virreyes y Capitanes Generales para que den todas las facilidades a los expedicionarios cuando lleguen a sus territorios. Lo que se cumplió sólo en algunos virreinos, no en todos, como veremos. Igualmente se extendió una certificación de que no había guerra entre España y Gran Bretaña en ese momento para evitar el corso y el saqueo del barco por buques británicos durante la navegación (aunque el documento no llegó a tiempo al barco).

Se hizo una valoración económica en la que se concluyó que la expedición debía pagarla la Real Hacienda pública ya que “era la más interesada en ello” porque la enfermedad disminuía la población y la economía. Pero se ordena a Balmis que debe llevar una contabilidad precisa para que los virreyes le paguen lo que gaste, lo que cumplió puntualmente Balmis, no así Salvany que la llevó y se perdió o por su larga enfermedad no pudo hacerlo. El alojamiento de los niños debía correr a costa del erario público de los lugares por los que pasaban. La realidad es que a lo largo de la expedición se sacó dinero de donde se pudo, incluido el dinero particular de los expedicionarios.

## Los expedicionarios:

Expedicionarios embarcados el 30 de Noviembre de 1803		
CATEGORÍA	TITULAR	EDAD
-Director	-Francisco Xavier Balmis y Berenguer	50
-Ayudante y Subdirector	-José Salvany y Lleopart	25/26
-Ayudantes (Licenciados)	-Manuel Julián Grajales -Antonio Gutiérrez Robredo	25
-Practicantes (Aux. técnicos)	-Francisco Pastor Balmis -Rafael Lozano Pérez	
-Enfermeros	-Basilio Bolaños -Pedro Ortega -Antonio Pastor	
-Rectora de a Casa de Expósitos	-Isabel Sendales Gómez	
-Niños vacuníferos	-22 (21 conocidos y 7 con 3 años)	De 3 a 9

- **Director:** Francisco Xavier de Balmis y Berenguer
- **Subdirector:** José Salvany i Lleopart (nombrado subdirector más tarde por Balmis)
- **Ayudantes:** Manuel Julián Grajales y Antonio Gutiérrez Robredo (del Colegio de cirujanos de la Armada de Cádiz). Todos ellos eran médicos militares. De hecho se les obligó a llevar sus uniformes militares con el fin de ganar prestancia y seriedad a la expedición. A los civiles el Rey les autorizó el uso del uniforme del Gabinete de Historia Natural y del Real Jardín Botánico.
- **Practicantes:** Francisco Pastor y Balmis (sobrino de Balmis) y Rafael Lozano.
- **Enfermeros:** Basilio Bolaños, Pedro Ortega y Antonio Pastor.
- **Rectora de la Casa de Expósitos de La Coruña:** Isabel Sendales Gómez
- **Niños vacuníferos:** 21 niños
- **Hubo otro practicante militar:** Fernández Ochoa que por razones desconocidas Balmis lo despidió en La Coruña antes de zarpar.

La Real Botica, bajo la dirección de Balmis, prepara mucho material sanitario y de conservación: botiquines, termómetros, barómetros, vidrios y cristales para transportar la linfa vacu-

nal, material de cura, una campana neumática para hacer el vacío, humidificadores, libros en blanco para anotar todo, instrucciones de adiestramiento para entregar en las ciudades, etc. Incluso se les provee de material escolar para tener a los niños entretenidos y educarles durante el viaje.

Era preciso que fuesen niños para que no hubiesen padecido la viruela y que además no tuviesen otras enfermedades tan comunes en aquella época (sífilis, garrotillo, tuberculosis...) y se toman de La Coruña para que fuesen niños acostumbrados a ver el mar y que no se asustasen durante la navegación.

Se llegan a indicar hasta los más mínimos detalles, así por ejemplo se especifica que cada niño debe ir provisto de: “*6 camisas, un sombrero, tres pantalones y tres chaquetas de lienzo, un pantalón y chaqueta de paño; tres pañuelos para el cuello y tres para las narices, tres pares de zapatos y un peine*”. Para todo ello se dispone de fondos facilitados por la Hacienda pública.

La organización general es todo un prodigio de organización y planificación logística contemplando desde el primer momento la totalidad del viaje que circunnavegaría el globo terráqueo.

### **El sistema “Brazo a brazo”:**

A los niños se les llamó “niños vacuníferos”.

Se le practicaba una escarificación con el agente causante de la enfermedad de las vacas: el “*cow pox*”, para que desarrollase una respuesta inmune que le dejaba protegido ante el virus de la viruela, con una pequeña lesión cutánea benigna y autolimitada. Antes de que la lesión se secase y desapareciese a los 8 – 10 días de su comienzo, la vesícula o grano contenía un líquido o fluido vacunal con partículas virales activas que sirven para vacunar a otro niño sin necesidad de recurrir de nuevo a la vaca y a su *cow pox*.

Para mayor seguridad se inoculaba a dos niños al comienzo del viaje, y además se practicaban inoculaciones múltiples en varias zonas cubiertas del niño, lo que permitía

obtener de un solo niño varios granos que, “cuando estaban en sazón” contenían fluido vacunal portador de agente inmunizante activo. Durante el viaje se hacían inoculaciones sucesivas “brazo a brazo”, de niño a niño, hasta llegar al punto de destino donde se instruía al médico local para que hiciera lo mismo. Como para mantener la cadena brazo a brazo la cantidad necesario de fluido es muy pequeño, el sobrante se guardaba entre cristales en lugar frío, seco y oscuro para usar en caso de ruptura de la cadena por falta de niños. Pero con frecuencia el fluido guardado entre cristales o en hilos de algodón quedaba inactivado e inservible para vacunar.

Los problemas de salud de los niños no eran por la vacunación sino por las condiciones del viaje (navegación, caminos difíciles, el clima, la altura, los insectos, accidentes, etc.). Se decía que las gastroenteritis y los parásitos hacían más daño que las lancetas. El cuidado de los niños (alojamiento, alimentación, vestido, educación) lo asumían, con algunas dificultades, las autoridades locales a pesar de las órdenes del Rey.

Los niños debían tener entre 8 y 10 años, si bien al comienzo de la expedición Balmis aceptó algunos entre 5 y 8 años, aunque en Cuba le reclamó al Gobernador niños sanos de hasta 12 y 15 años. Las condiciones habituales que pedía Balmis es que tenían que ser niños sanos, desarraigados, o sin familia (expósitos) para marcharse con la Expedición sin problemas, o con padres a los que se les daba una compensación económica. En general se van tomando niños locales a medida que se avanza, y luego eran devueltos a sus familias o recolocados en otras poblaciones asegurándoles una ocupación de la que vivir. Normalmente se le retornaba a su pueblo desde la siguiente localidad a la suya. Por alguna razón se les exigía certificado de bautismo. Los niños los ofrecían las autoridades pero era Balmis quien los aceptaba o no, lo que dio lugar a muchas disputas. El número estimado por Balmis era de unos 12 ó 16 niños cada 25 ó 30 días, aunque en realidad luego eran

menos. Siempre fueron niños, salvo las tres niñas esclavas que tuvo que comprar en Cuba ante la falta de colaboración del Gobernador y se vendieron en Campeche (“con pérdida de 350 pesos”, según anota el propio Balmis) y un “tamborcillo” que le cedió el Intendente de La Habana y que le autorizó a que se quedase en el virreinato de Nueva España una vez terminado su cometido.

### El viaje, toda una odisea:

El proyecto de Balmis abarcaba los cuatro virreinatos americanos: Nueva España (México), Perú (Lima), Nueva Granada (Santa Fe de Bogotá) y Río de la Plata (Buenos Aires), más las Capitanías generales y las gobernaciones, pero después las circunstancias mandan y va decidiendo sobre la marcha.

En cada ciudad importante se funda una Junta de Vacunación. Se editaron hasta 2000 ejemplares del Manual de Vacunación que se dejan en cada ciudad con instrucciones claras y precisas y con un Reglamento: “*Para Mantener y Perpetuar la preciosa vacuna*”.

### La salida:

Tras numerosos retrasos por fin se sale desde Madrid el 9 de septiembre de 1803, en carruajes con diez niños del Real Colegio de los Desamparados de Madrid hacia La Coruña; tardaron doce días en llegar, y a la vez fueron vacunando en los pueblos de Castilla y Galicia por los que se va pasando. Una vez en Coruña el contrato de la embarcación también tuvo sus problemas con algunos armadores, si bien finalmente se contrató la corbeta “María Pita”, que zarpó el 30 de Noviembre de 1803. El viaje lo inician la tripulación del barco, los expedicionarios y los 21 niños vacuníferos –incluido el hijo adoptivo de la Rectora doña Isabel López Sendales (o ¿Sendales Gómez?): Benito Vélez. Consta que en la expedición fallecieron dos niños: Tomás Metitón de 3 años, y Juan Antonio de 5 años. Los niños madrileños que llevaron la vacuna

hasta Galicia regresaron a Madrid una vez que Balmis se aseguró de que ya disponía de los expósitos de la Casa de La Coruña. Hubo un niño que fallece en Lugo cuando de vuelta regresaba a Madrid (unas fiebres, probablemente por meningitis), y cuatro que no pudieron ser devueltos por motivos que no se conocen. Los niños que llegaron a México allí quedaron bajo la responsabilidad del Virrey de Nueva España, menos el hijo adoptivo de la rectora que siguió con ella en sus viajes. Como digo zarpan de La Coruña en la corbeta “María Pita”, haciendo escala en Tenerife donde llegaron el 9 de diciembre y permanecen durante la Navidad y aprovechan para instruir a médicos canarios y vacunar en varias islas. De Tenerife parten el 6 de enero de 1804 hacia Puerto Rico, donde llegan el 9 de febrero, allí Balmis se encuentra con no pocas dificultades con las autoridades porque se había llevado fluido desde la isla británica de Saint Thomas (Islas Vírgenes), sin las adecuadas garantías de conservación y vacunación (según Balmis). Tras salir de Puerto Rico, y a causa de un temporal, tienen que entrar en Puerto Cabello, permanece unas semanas vacunando a la población del entorno y adiestrando a los sanitarios locales. Zarpan de nuevo el 12 de Marzo.



Sufren varios incidentes, incluido un naufragio en el río Magdalena, deciden dividir la expedición en dos: una que dirige Balmis que parte hacia La Habana y otra sub-expedición, a cargo de Salvany, que parte para Perú. Balmis tras pasar por Cuba se dirige a México arribando en Yucatán, y sigue por Sisal, Mérida, Campeche y de ahí a Veracruz, y hasta

la capital, donde el virrey se llega a enfrentar con él, y le impide su labor, pero no se amilana y vacuna en los territorios del norte de México mientras comienza las gestiones para conseguir niños y volver a zarpar desde Acapulco en dirección a Asia.

Para el viaje a Asia, Balmis había calculado la salida desde Acapulco y llegar hasta las islas Marianas (con unos de 30 a 40 días previstos) y otros 10 ó 15 días más hasta Filipinas. Por fin llega a Acapulco y tras mil dificultades, y a precios abusivos, se embarca con otros veinte niños en el galeón de Manila, en la nao “Fernando de Magallanes”. Zarpa el 8 de Febrero de 1805 para Manila donde llega el 15 de Abril. Allí llega a denunciar al capitán del barco al gobernador de Manila. En Filipinas reanuda la vacunación entre la población con el mismo entusiasmo del primer día. Allí murió el enfermero Pedro Ortega al naufragar en su piragua mientras vacunaba entre las islas. De Filipinas Balmis pasa a Macao, ya en el continente que pertenecía a Portugal, y por tierra un mes después llega a Cantón, donde permanece casi dos meses, pero no consigue que le reciban las autoridades chinas y además no le permitirle vacunar, pero aprovecha para estudiar el chino y aprender la medicina tradicional y botánica farmacológica. Regresó de Cantón a Macao en diciembre de 1805.

Balmis en Macao pidió dinero prestado a una compañía comercial para, con todos sus bártulos, partir hacia Lisboa en un navío portugués, el “Bom Jesús de Alem”. El barco hizo escala en la isla inglesa de Santa Elena, donde el gobernador inglés le mostró un paquete que había mandado el mismo Jenner desde Inglaterra a la isla ocho años antes!, y que ni siquiera habían abierto, que contenía cristales con fluido de vacuna, ya completamente inservible.

Los diarios son impresionantes por las mil dificultades que tuvieron que superar: frialdad de las autoridades, prohibiciones, necesidad de préstamos para subsistir, como ya he dicho llegaron a comprar niños esclavos para poder continuar con su labor “brazo a brazo”.

Es un prodigio de tenacidad, valor, entusiasmo y sentido del servicio por encima y más allá de las órdenes recibidas.

Tras una navegación de 4 meses por fin llegó a Lisboa en septiembre de 1806. Envía un correo al ministro diciéndole que ha regresado pero que no tiene recursos para llegar a Madrid. Le llega el caudal y por fin puede trasladarse en carruaje a la Granja de San Ildefonso, donde estaba la corte, y el 7 de septiembre de 1806 es recibido por el Rey con todos los honores:

“Un día de gloria”, escribe en su diario.

(ENTRE TANTO CONTINUABA LA SUBEXPEDICIÓN DE SALVANY Y GRAJALES POR LA AMÉRICA MERIDIONAL).

## La subexpedición de Salvany y Grajales:

Desde La Guayra, pasa al río Magdalena donde naufraga y pierde un ojo el 13 de mayo de 1804, y llega a Cartagena de Indias el 26 de mayo donde son recibidos apoteósicamente y realizan dos mil vacunaciones. Continúa su labor y va recorriendo el virreinato de Perú. En Lima les prohíben vacunar (al parecer pensaban que era otro tipo de variolización que ya tenían prohibida). Hasta que llega el virrey y conoce las órdenes llegadas desde Madrid que les allanaba el trabajo. Continúa pueblo a pueblo, sólo en la zona de Lima vacunó a más de 22.000 personas. Sube y baja los Andes en varias ocasiones en ambas direcciones.



Salvany, enfermo (probablemente de TBC o paludismo), se niega a abandonar lo que cree que es su deber. Tuerto, enfermo y con mil penurias continúa de aldea en aldea hasta que llega a Cochabamba (actual Bolivia) donde fallece el 21 de Julio de 1810, solo y quizá olvidado mientras buscaba recursos y apoyos políticos para continuar con su trabajo, pretendiendo llegar hasta el Río de la Plata. Está enterrado en la iglesia de San Francisco de Cochabamba. En octubre de 2015 se le puso una placa (200 años después).

Mientras tanto el ayudante Grajales zarpa desde Lima (El Callao) con el enfermero Bolaños, rumbo a Chile, en un viaje lleno de dificultades por la guerra entre España e Inglaterra, viaje largo y peligroso en el que casi se queda sin niños vacuníferos. Llegaron a Valparaíso y a Santiago donde permanecen 8 meses vacunando la ciudad y sus alrededores y después continuaron su recorrido llegando hasta las islas Chiloé, a los 48° de latitud Sur, regresando a El Callao y Lima ya en 1812, ¡¡Nueve años desde que zarpó de La Coruña!!

Al virreinato del Río de la Plata ya había llegado la vacuna por otra vía y se practicaba la vacunación.

\*\*\*\*\*

LA ASAMBLEA DE MÉXICO en 1903, primer centenario de la expedición, declaró:

“La Real Expedición es uno de los capítulos más impresionantes de la historia de la humanidad, y como casi siempre, desconocido y que se sigue sin enseñar en las escuelas...”

Esto sigue sucediendo en la España de hoy y a veces como en el caso de la desdichada película de hace unos meses, es mejor que no divulguen nada.

Fue una campaña de salud pública de proporciones gigantescas incluso para nuestra

época. La primera expedición sanitaria de carácter mundial, el primer programa de vacunación masiva realizado en el mundo y la primera campaña internacional de educación sanitaria.

Se trata, en palabras de don Gregorio Marañón, de “*la principal hazaña sanitaria, científica y humanitaria del mundo ilustrado*”.

A veces los españoles hacen cosas verdaderamente extraordinarias.-

\*\*\*\*\*



*La Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia*

**Académico Correspondiente**

Apertura y bienvenida

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Discurso de presentación

**Ilma. Sra. Dra. D<sup>a</sup> María-Trinidad Herrero Ezquerro**  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Discurso de recepción

**‘Actualización de implantes dentales  
y nuevos biomateriales’**

**Dr. D. José Luis Calvo Guirado**  
Catedrático de Cirugía Bucal e Implantología Oral  
de la Universidad Católica San Antonio de Murcia

12 de diciembre de 2017



# Actualización de implantes dentales y nuevos biomateriales

✿ José Luis Calvo Guirado ✿

Catedrático de Cirugía Bucal e Implantología Oral  
de la Universidad Católica San Antonio de Murcia

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,  
Excmo. Sr. Presidente de la Universidad Católica San Antonio de Murcia,  
Excm. y Magnífica Rectora de la Universidad Católica San Antonio de Murcia,  
Ilmo. Secretario General de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,  
Ilma Alcaldesa de Archena,  
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,  
Excmas. e Ilmas. Autoridades,  
Familiares y amigos.*

feliz me hacen con palabras como: ¿papa vas a a la clínica y luego vas curar a los perritos?. Solo darles las gracias de todo corazón que hacen que motive cada día más en mi trabajo

Esta noche se mezclan en mi interior sentimientos de profunda emoción, satisfacción, orgullo personal y, sobre todo, un enorme agradecimiento hacia quienes han hecho posible que hoy tenga la oportunidad de dirigirme a todos ustedes para ser recibido en tan **magnífica** Institución bicentenaria, cuna de la Ciencia y la excelencia profesional de la Medicina.

La historia de mi vida Les francamente excitante maravillosa, con grades matices, y se ha configurado con la aportación desinteresada de personas que me han hecho crecer en la parte humana y en la parte académica. Solo puedo decirles gracias de corazón.

En primer lugar debo agradecer a la persona que me ha hecho muy muy feliz siempre, mi mujer Laura por haber soportado la falta de tiempo que le dediqué para mi progreso profesional y a mis tres hermosos hijos que tan



D. José Luis Calvo Guirado, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro.

Desde el momento en que recibí la noticia de mi admisión en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, fui consciente de la dificultad de expresar con palabras adecuadas mis sentimientos, las emociones y las ideas que quería poner de manifiesto en este discurso, que como siempre dije a mis amigos y familiares, “formar parte de la Real Academia de Medicina de Murcia es tocar el cielo con las manos”, y ese día por fin llegó.

Lo más sencillo y claro es la palabra “**gracias**”, es la que mejor resume lo que antes que nada les quiero transmitir:

- **Gracias** a los miembros de esta Academia por acogerme hoy en tan prestigiosa Institución. Y de manera muy especial a los Drs. D. Tomás Vicente Vera, Dña Rocío Álvarez López por apoyar mi nombramiento y muy especialmente a mi amiga la Profesora Dña. Trinidad Herrero Ezquerro. Ellos me propusieron; valga más el gesto para mostrar la talla de su generosidad que mi auténtica valía.
- **Gracias** también a mis compañeros de la clínica dental Beni, Mariano, Rosalía y Lidia que han hecho posible que pudiese compaginar el trabajo con la Docencia.
- **Gracias** también a todos familia, Paty y Ceci amigos, compañeros por acompañarme en este solemne acto que, sin duda, es para mí tan importante como emotivo.

Las formas y maneras que tiene un investigador para comunicar sus hallazgos científicos está ligada a la lectura e interpretación de trabajos científicos y sus conferencias impartidas sobre el tema que domina. De tal manera que dividiré mi intervención en introducción, materiales y métodos, resultados y discusión, y conclusiones.

Y espero, con esta estructura, poder demostrar que la ciencia de la vida está marcada por lo que somos como persona, con quien

la compartimos y, por supuesto, lo que podemos aportar a la sociedad para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

## Introducción

Todos tenemos un punto de partida en nuestra historia personal y profesional y así me pasó a mí que nací en el seno de una familia humilde, mayor de cuatro hermanos y que a los 17 años me hizo marcharme de San Juan natal en Argentina a estudiar Odontología en la Ciudad de Córdoba.

En este momento, ni me imaginaba que mi futuro profesional, posiblemente, se desarrollaría fuera de allí, y finalmente, estaría ligado a la enseñanza tal y como mi padre me comentó tantas veces con un mate en la mano y un asado al punto.

A los 19 años ingresé como alumno interno de la Catedra de Cirugía Bucal en la Universidad de Córdoba, con el objetivo de aprender con los mejores profesores acercándome a la Docencia, faceta que realmente me apasiona. Finalmente ese premio llegó y a los 22 años recién terminada mi Carrera de Odontología aprobé las oposiciones para ingresar como Profesor asociado en Cirugía Bucal en la Universidad de Córdoba Argentina.

Esa historia de superación docente duró solo un año donde a los 23 años me trasladé a Murcia para trabajar como odontólogo en la clínica privada, sin poder ingresar a la Universidad por causas que jamás supe ni sabré.

Llegué aquí en Mayo de 1991, hace ya 27 años y descubrí una ciudad cálida y agradable que me ofrecía un sin fin de posibilidades hasta entonces desconocidas para mí. Siete años después de llegar a Murcia pude mediante un enorme esfuerzo ingresar a la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia, de la mano tres personas fundamentales en mi progreso personal, profesional y académico, ellos son el Profesor José Antonio Lozano Teruel, el Profesor Aurelio Luna Maldonado y de la actual Rectora Magnífica de la Universidad de Ávila, la Dra. Rosario Saez

Yuguero, de los cual estoy eternamente agradecido por la oportunidad que me brindaron. Sin ellos no hubiese sido posible acceder a la Universidad de Murcia como docente.

Sin duda, y lo más importante merece la pena destacar que en aquella época conocí a un grupo de estudiantes y profesores universitarios, profesionales destacados en la vida universitaria entre los que se encontraba mi mujer, Laura, que me deslumbraron, cautivaron y mostraron una parte de la vida en España, que de otra manera jamás hubiera conocido. Años después nos casamos y nacieron nuestros tres hijos Candela, Martín y Gonzalo que sin duda son el motor de nuestra vida. Vale con una sola Palabra Gracias!

### **Materiales y métodos**

En este apartado, pretendo incluir todo aquello cargado de valor para llegar al punto del camino en el que hoy me encuentro. Y que, como en todo trabajo científico, sólo la persona que lo ha realizado es capaz de plasmar de forma clara, sencilla y con el detalle preciso, para que el oyente entienda los resultados derivados de la investigación.

Me siento una persona muy afortunada, ya que he tenido la suerte de rodearme de gente muy capaz, trabajadora, y sobre todo muy honestas que han permitido desarrollarme profesionalmente. Además, y mucho más importante, he contado con las personas que me han formado y me han dado la oportunidad de realizar, junto a ellas, un trabajo que me apasiona y ocupa gran parte de las horas de mi vida. Entre ellos está una familia de Murcia (Jose Luis y Julia), del Barrio Santiago el mayor que pusieron su casa como aval para yo pudiese pedir el préstamo para montar mi clínica dental y hacer el master de Implantes que tanto quería pero no podía.

En Marzo de 1999 tuve la oportunidad de estudiar Implantología Oral con uno de los Líderes Mundiales en este campo el Dr. Carl Misch, que en paz descanse, en la Universidad de Pittsburgh en EEUU . Dos años

después pusimos en Marcha el Master de Implantes de la UMU, el primero en la Región de Murcia con una participación de alumnos de todas partes de España. Carl me inculcó el espíritu investigador, la ética en el trabajo y el servicio y dedicación a la Institución a la que uno pertenece. Para mí es y será un ejemplo a seguir y parte de sus actitudes y reflexiones calaron en mi persona, de tal manera, que siguen marcando mi quehacer diario.

En Febrero de 2008 formé mi propio grupo de Investigación con profesionales jóvenes con muchas ganas de progresar en el Campo de la Investigación en Odontología, ellos son la Dra. María Piedad Ramírez Fernández, El Dr. Rafael Delgado Ruiz (Actualmente en los EEUU como Jefe de Prótesis), el Dr. José Maté Sánchez de Val. A ellos de todo corazón GRACIAS, estoy aquí gracias a vosotros. Este grupo comenzó a crecer de manera imparable hasta ahora contando en él con un grupo estable de 7 profesionales donde el Dr. Carlos Pérez Albacete Martínez participa de forma muy activa junto a diversos investigadores de España y del extranjero sumando un total de 16 doctores.

Permanecí en la Universidad de Murcia desde 2008 hasta el 2014 donde me acredité a todos los estamentos de ANECA hasta llegar a Catedrático de Universidad.

En Diciembre de 2014 el destino y los amigos me llevaron a la conocer a la Vicerrectora de Investigación de la UCAM, Dña. Estrella Núñez Delicado gracias a mi gran amigo el Dr. Luis Meseguer Olmo, gran investigador y sorprendentemente al año siguiente en 2015, por convicción propia me incorporé a la UCAM.

Gracias Estrella por haberme señalado el camino del trabajo, la alegría de investigar y la pasión por la enseñanza y la honestidad en el trabajo.

En la UCAM, Institución joven, actualmente más conocida, pero con un gran futuro, me han dejado progresar, desarrollarme como investigador y profesor sin obstáculos. Pronto entendí que una Universidad pequeña por

fuera y muy grande por dentro me aceptó dentro de esa gran familia que es la UCAM.

Pues bien, esta Institución que confió en mí hace ya más de dos años, ha puesto a mi alcance los medios necesarios para desarrollar mi trabajo docente, investigador y de gestión con libertad y profesionalidad, permitiéndome:

- Dirigir la Cátedra Internacional de Investigación en Odontología y trabajar duro al lado de mis compañeros de Odontología siendo éste un aprendizaje y logros constantes.
- Dirigir el Grupo de Investigación de “Odontología Clínica y Experimental” ha sido, y es, un reto que me hace sentir muy afortunado por los logros y metas alcanzados hasta ahora dentro la Universidad y fuera de ella.
- Dirigir la Cátedra de Cirugía Bucal e Implantología Oral en el Grado de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UCAM, gracias a mi decano de Ciencias de la Salud el Dr. Jerónimo Lajara Blesa y mi Vicedecano de Odontología el Dr. José Manuel granero. Sinceramente GRACIAS.

Durante los años que llevo en la UCAM he entendido plenamente la necesidad de la existencia de esta Institución en la oferta formativa universitaria regional y su apuesta por unos valores humanos y académicos que pueden ser transmitidos a nuestros estudiantes.

Teniendo en cuenta las premisas que acabo de describir, y que son la esencia del desarrollo de mi labor profesional, paso a exponer parte de los resultados obtenidos en mi trayectoria científica en el apartado de Resultados y Discusión; y que están ligados a “*Actualización de implantes dentales y nuevos biomateriales*”.

El tema más actual que actualmente estamos investigando es Un nuevo procedimiento para procesar los dientes extraídos como injerto en para regenerar el hueso perdido y

posteriormente colocar implantes en dicho hueso nuevo.

Muchos biomateriales se han comercializado para cirugía oral y maxilofacial. Los biomateriales de injerto se utilizan para reparar defectos de tejido duro y blando. El hueso sintético, por el contrario, es relativamente barato y no implica riesgo de enfermedad, pero carece de la capacidad para promover la osteogénesis y la osteoinducción, y por lo tanto su utilidad está limitada para la formación de hueso viable.

El uso de biomateriales para rellenar el defecto óseo produce menos resorción de cresta cuando se usaron procedimientos de preservación alveolar versus no colocación de materiales de injerto.

La pérdida de hueso en el maxilar y mandíbula puede ser un obstáculo considerable para obtener resultados estéticos, fonéticos y funcionales de los pacientes parcial y totalmente edentulos

La extracción dental es uno de los procedimientos más ampliamente realizados en las clínicas dentales, donde sus dientes extraídos todavía se consideran un residuo clínico y por lo tanto se descartan y se desechan. Este procedimiento puede inducir cambios dimensionales como pérdida ósea vertical y horizontal significativos en cresta alveolar donde se observarán defectos visibles que se incrementaran con el tiempo.

Es evidente que la composición química de la dentina es similar a la del hueso. Después de la reimplantación dental, el diente es reemplazado por hueso, seguido de reabsorción radicular y anquilosis, y finalmente integrado en el hueso alveolar circundante.

Hace más de 40 años, los dientes autógenos se trasplantaron rutinariamente en tomas de extracción cuando era posible. Es evidente que los dientes trasplantados que están anquilosados en el hueso de la mandíbula y sufrían reabsorción de reemplazo por el hueso, durante 5-8 años.

Nosotros hemos dado un valor muy importante a tal material que creemos puede

reparar el hueso de forma fácil y rápida con baja tasa de complicaciones.

La matriz dentinaria desmineralizada humana, creada a partir de dientes humanos extraídos, fue desarrollada en 2008 en Korea y ha sido evaluada por su capacidad osteoinductiva, osteoconduiva y remodeladora en odontología de implantes. Ellos someten a los dientes extraídos de pacientes a un proceso de limpieza, trituración, desmineralización y esterilización. Sin embargo, este procedimiento lleva mucho tiempo, ya que el injerto requiere muchas horas y días después de la extracción para ser utilizado como injerto.

Por lo tanto, no es sorprendente que la dentina que comprende más del 85% de la estructura dental pueda servir como material de regeneración ósea nativa. Curiosamente, se encontraron que los factores de crecimiento se conservan intactos incluso en la matriz extracelular de colágeno del hueso y los dientes humanos. Por lo tanto, es evidente que los dientes se vuelven injertar y que gradualmente son reemplazados lentamente por hueso.

La dentina y el hueso están formado por una matriz orgánica formada por colágeno tipo 1, BMP, proteínas no colagénicas y factores de crecimiento (30%), por una matriz inorgánica de hidroxapatita (60%) y fluido corporal agua (10%) en peso. La dentina es una matriz acelular rica en colágeno sin vasos, mientras que el hueso es un tejido celular con vasos. Las composiciones químicas de los dientes, especialmente la dentina y el hueso, son muy similares.

Generalmente, los dientes extraídos han sido descartados como polvos médicos infecciosos en el mundo. Hemos pensado que los dientes no funcionales son un recurso nativo idóneo para ser injertado en el alvéolo del diente extraído promoviendo la regeneración ósea.

Como resultado, la cirugía alveolar puede manejar defectos óseos difusos con diversos métodos en la colocación del implante, cirugía periodontal y cirugía maxilofacial.

Un autoinjerto de dentina humana se in-

formó en 2003 como un primer caso clínico (35), mientras que el autoinjerto óseo humano se hizo en 1820. Hubo un largo período de tiempo entre los autoinjertos de dentina y hueso. En 2009, Korea Tooth Bank se estableció en Seúl para el procesamiento de los materiales derivados de los dientes en Seúl, y se ha iniciado un servicio médico innovador para la regeneración ósea.

Los resultados de nuestros estudios sugieren que el material de injerto de los dientes autógenos es una opción viable para el aumento del hueso alveolar después de la cirugía oral.

Se diseñó un aparato 'Smart Dentin Grinder' para triturar y clasificar los dientes extraídos en una partícula de dentina de tamaño específico. Mediante un limpiador químico que se aplica para desinfectar las partículas de dentina triturada de bacterias durante 15-20 minutos permite posteriormente su limpieza con un buffer y su posterior utilización como injerto inmediato.

Su procedimiento novedoso se indica principalmente en casos en los que se extraen los dientes por razones periodontales, caries, dientes parcialmente o totalmente retenidos, dientes que deben ser extraídos por razones ortodóncicas o por trauma dental pero no los que tienen endodoncia.

Los resultados obtenidos nos han permitido obtener grandes cantidades de hueso neoformado que cubría el defecto óseo, en los primeros meses inmaduro, altamente desorganizado con altos índices de celularidad y grandes cavidades medulares. Además se encontraron restos de material de diente de regeneración, que había sido parcialmente reabsorbido. Radiográficamente podemos observar una condensación de partículas óseas mas homogéneas y estables que en los defectos rellenados con partículas de diente a los que no les colocamos nada. Estos datos han sido Publicados en Gaceta Dental de tirada nacional y en Annals of Anatomy, revista de primer cuartil de Medicina.

El particulado de diente que puede ser la

todo el diente o solo la raíz que contiene el cemento y dentina, tienen la capacidad de formación ósea, osteoconducción, osteoinducción y osteointegración, no desencadenando reacción de cuerpo extraño asegurando una la curación rápida del defecto óseo.

Es el único biomaterial que es Osteoinductor que puede formar hueso de manera biológica por estimulación. Es una opción válida como biomaterial dado su origen autógeno y resultados clínicos e histológicos favorables cuando la extracción de los dientes es necesaria.

Estos trabajos han sido publicados en revistas de divulgación científica nacionales e Internacionales como *Annals of Anatomy*, *Journal of Oral and Science Rehabilitation*, *Clinical Oral Implants Research* entre otras.

Como conclusión a nuestra investigación consideramos que la dentina autógena puede considerarse como un biomaterial estándar para la regeneración de diferentes defectos óseos en el maxilar y mandíbula.

Esta regeneración previa de terreno donde colocaremos nuestros implantes permite obtener resultados de éxito con nuevos implantes dentales modificados con tratamientos de su superficie de titanio en evitar la pérdida de los mismos y mejorar su tasa de éxito. Resultados publicados en las revistas más prestigiosas de Odontología como son *Clinical Oral Investigations*, *Clinical Implant Dentistry and Related Reserach* entre otras.

## Resultados y discusión

Mi trayectoria investigadora ha estado ligada, mayoritariamente, al estudio de las diferentes implantes dentales y diferentes biomateriales para la regeneración del hueso midiendo su actividad biológica, biocompatibilidad y éxito a largo plazo.

## Conclusión

Señoras y señores, como habrán podido comprobar a lo largo de esta sección, el potencial

de las nuevas técnicas y materiales para regenerar el hueso es enorme, y los estudios por realizar prácticamente son inagotables. Por lo tanto, es imprescindible seguir trabajando en la búsqueda de nuevos biomateriales biológicos para la reparar el hueso y así poder rehabilitar oralmente a nuestros pacientes mejorando su calidad de vida.

El futuro está lleno de incertidumbres, necesitamos la empresa a nuestro lado para avanzar y hacer una sinergia con ella para su progreso y ayuda a la sociedad. Todos somos necesarios en la investigación si queremos una Región más rica y próspera para nuestros hijos. Sumemos esfuerzos para atraer y retener talento y riqueza en nuestra Comunidad, porque ésta será la base de nuestro éxito. Y, sobre todo, entendamos que, trabajando juntos y aportando, cada uno, nuestro granito de arena podremos ofrecer las mejores oportunidades a nuestros jóvenes. Ellos deben ser, sin lugar a duda, nuestra apuesta más decidida para nuestro presente y futuro.

## Agradecimientos

Quiero terminar mi intervención tal y como empecé: agradeciendo a La Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia que me permita formar parte de tan prestigiosa Institución. También quiero, felicitar a la Academia por la labor que realiza en "pro" de la Ciencia.

Seguidamente, quisiera agradecer a la UCAM, y en especial a su Presidente, José Luis Mendoza, el apoyo y confianza que ha depositado en mí; a mi Vicerrectora Estrella Núñez Delicado por su apoyo incondicional en mi labor de investigación diaria y su apuesta valiente y decidida por los investigadores y por la Ciencia como motor de desarrollo para el progreso de nuestra sociedad.

Y, como dentro de las Instituciones están las personas, es a todas y cada una de ellas a las que quisiera expresar mi más sincero agradecimiento.

Y llego a lo más importante, mi familia.

Me gustaría empezar por mis padres que



en paz descansen. Las razones para darles las gracias son innumerables, pero no hace falta relatarlas. Basta decir que lo han dado todo como lo dan los padres, incondicionalmente.

Mi mujer y mis hijos, gracias por centrar mi vida cada día, por apoyarme siempre, por soportarme en el trabajo, estudio e investigación y por ser el motor de mi vida que me permite seguir adelante con fuerza y pasión.

Mi hermano Horacio y familia, con quien he crecido y he madurado, gracias por enseñarme que, ante todo, hay que ser persona.

Y a mis amigos, que hoy se encuentran aquí y los que no han podido asistir, porque algunos de ellos son “como de la familia”, gracias por apoyarme siempre y estar a mi lado en los momentos buenos y no tan buenos.

Como decía al principio de mi discurso, espero haber sido capaz de demostrar que la ciencia de la vida está marcada por lo que somos, con quien lo compartimos y, por supuesto, lo que podemos aportar para mejorar el mundo que nos rodea.

MUCHAS GRACIAS A TODOS.

## Bibliografía

- Nanci, A. *Ten Cate's Oral Histology, 7th ed.* Elsevier Inc. (2008)., 202-211.
- Pang, K.M.; Um, I.W.; Kim, Y.K.; Woo, J.M.; Kim, S.M.; Lee, J.H. *Autogenous demineralized dentin matrix from extracted tooth for the augmentation of alveolar bone defect: a prospective randomized clinical trial in comparison with anorganic bovine bone.* Clin. Oral Impl. Res. 00, 2016, 1–7.
- Young-Kyun Kim, Junho Lee, In-Woong Um, Kyung-Wook Kim, Masaru Murata, Toshiyuki Akazawa, Masaharu Mitsugi. *Tooth-derived bone graft material.* J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2013;39:103-111 .
- Kim, Y.K. (2012) *Bone graft material using teeth.* Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 38: 134-138.
- Binderman, I.; Hallel, G.; Nardy, C.; Yaffe, A.; Sapoznikov, L. (2014) *A Novel Procedure to Process Extracted Teeth for Immediate Grafting of Autogenous Dentin.* J Interdiscipl Med Dent Sci 2: 154. doi: 10.4172/jimds.1000154
- *Randomized clinical study of the periimplant healing to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in patients receiving anticoagulants.* Marcovic, A.; Misic, T.; Djinic, A.; Calvo Guirado, J.L.; Tahmaseb, Scepanovic, M.; Janjic, B. Clin. Oral Impl. Res. 2017;28:1241-1247.
- *Osteogenic Potential of Platelet Rich plasma on Dental Stem Cells cultures.* Otero-Mendoza, L.M.; Carrillo-Mendigaño, N.; Villamil Poveda, J.C.; Calvo Guirado, José Luis.; Rivas Aristazábal, Luis Felipe.; Delgado Ruiz, R.A. The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery. 2017;55:697-702.
- *A Si-αTCP Scaffold for Biomedical Applications: An Experimental Study Using the Rabbit Tibia Model.* Piedad N. De Aza, Miguel A. Rodríguez, Sergio A. Gehrke, José E. Maté-Sánchez de Val, Jose L. Calvo-Guirado. Applied Sciences. 2017, 7(7), 706 .
- *A new biphasic dicalcium silicate bone cement*

- implant. Fausto Zuleta, Ángel Murciano, Sergio Alexander Gehrke, José Eduardo Maté Sánchez De Val, José Luis Calvo Guirado, PIEDAD N. DE AZA \* Materials (Basel). 2017;10(7). 758.
- *Evaluation of four design of short implants placed in atrophic areas with reduced bone height: A three-years retrospective clinical and radiographic study.* López Torres José Alberto, Calvo Guirado José Luis, Rivas Aristazábal Luis Felipe, Sergio Alexandre Gehrke. The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery. 2017;55:703-708
  - *Do topical applications of bisphosphonates improve bone formation in oral implantology? A systematic review.* Lozano-Carrascal N, Salomó-Coll O, Hernández-Alfaro F, Gehrke SA, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JL. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017;22:E512-E519.
  - *Synthesis, chemical and microstructural characterization of micro macroporous biphasic calcium phosphate granules.* M.A. Garcés Villalá, J.L. Calvo Guirado, D. Granados, S.P. Limandri , V. Galván Josa. X-Ray Spectrometry. 2017;46:237-241.
  - *Implant Stability of Biological Hydroxyapatites Used in Dentistry.* María Piedad Ramírez Fernández, Sergio A. Gehrke, Patricia Mazón, José L. Calvo-Guirado, Piedad N. De Aza Materials (Basel). 2017;10(6). E644.
  - *Comparison of two xenograft materials used in sinus lift procedures deproteinized at different temperatures.* María Piedad Ramírez Fernández, Patricia Mazón, Sergio Alexander Gehrke, José Luis Calvo-Guirado, Piedad de Aza. Materials (Basel) 2017;10(6). pii: E623.
  - *SEM-EDX study of the degradation process of two xenograft materials used in sinus lift procedures* Authors: María Piedad Ramírez Fernández , Sergio Alexander Gehrke, Carlos Perez Albacete Martinez, José Luis Calvo Guirado, PIEDAD N. DE AZA. Materials (Basel). 2017;10(5).
  - *The influence of three different apical implants designs at stability and osseointegration process: experimental study in rabbits.* Sergio Alexandre Gehrke, Carlos Pérez-Albacete Martínez, Adriano Piattelli, Jamil Awad Shibli , Aleksa Markovic, José Luis Calvo Guirado. Clinical Oral Implants Research. 2017;28:355-361.
  - *Effects of Surface Treatment Modification and Implant Design in Implants Placed Crestal and Subcrestally Applying Delayed Loading Protocol.* Mate Sánchez de Val, J.E.; Gómez-Moreno, G.; Ruiz-Linares, M.; Frutos, J.C.; Gehrke, S.A.; Calvo-Guirado, J.L. J Craniofac Surg. 2017 Mar;28(2):552-558.

# Mesas Redondas



*Ciclo de Controversia y Debate: Mesa Redonda*  
**'Tecnología versus Humanización  
en las Unidades de Cuidados Intensivos'**

11 de mayo de 2017

PONENTES

**Dr. D. Rubén Jara Rubio**

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario  
"Virgen de la Arrixaca" de Murcia

**Dr. D. Francisco García Córdoba**

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"Los Arcos del Mar Menor" de San Javier

**Dr. D. Andrés Carrillo Alcaraz**

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"J.M. Morales Meseguer" de Murcia

**Dr. D. Silvestre Nicolás Franco**

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"Rafael Méndez" de Lorca

**Dr. D. Juan Carlos Pardo Talavera**

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"Reina Sofía" de Murcia

**Dr. D. José Manuel Allegue Gallego**

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"Santa Lucía" de Cartagena

MODERA

**Dra. D<sup>a</sup>. Carmen Sánchez Álvarez**

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



# Tecnología versus Humanización en las Unidades de Cuidados Intensivos

## Resumen



Participantes de la mesa redonda que se desarrolló en la Real Academia de Medicina.

En los últimos años, el desarrollo científico y tecnológico de las Unidades de Cuidados intensivos ha sido espectacular, consiguiendo un incremento notable en las cifras de supervivencia de los enfermos ingresados en estas unidades, en parte debido a la mejora de la tecnología. El uso excesivo de la tecnología puede relegar las necesidades humanas y emocionales de los pacientes, familiares y profesionales a un segundo plano.

Por esta razón, en los últimos años ha surgido un movimiento para proponer la “humanización” de la UCI como un medio de mejora en el sistema de trabajo, buscando fundamentalmente una mayor satisfacción de enfermos y familiares. En todo el territorio español se extiende el programa de Humanización de UCI (HUCI), Y asistimos a la

propuesta de cambios en el sistema de trabajo, mayor integración de las familias, UCI de puertas abiertas, múltiples cursos y reuniones sobre el tema de gran interés social. Por esta razón se realizó una Mesa Redonda sobre el tema, en la que participaron los jefes de Servicio de todas las UCIS de la Región de Murcia: Dr. Rubén Jara Rubio (Hospital Virgen de la Arrixaca), Dr. Francisco García Córdoba (Hospital del Mar Menor), Dr. Andrés Carrillo Alcaraz (Hospital Morales Meseguer), Dr. Silvestre Nicolás Franco (Hospital Rafael Méndez), Dr. Juan Carlos Pardo Talavera (Hospital Reina Sofía) y Dr. José Manuel Allegue Gallego (Hospital Santa Lucía), siendo moderadora la Académica de Número y Jefa de Sección de UCI del Hospital Reina Sofía.

En él se expusieron los temas : La UCI y la

necesidad de la tecnología; el plan nacional para mejorar la humanización en las UCIS, la experiencia ya realizada en el Área VIII y Área VI de nuestra Región, y una discusión sobre la dificultad para aplicar las medidas propuestas, y si dichas medidas son posibles en nuestra sociedad.

La experiencia ya realizada en dos de los hospitales, demuestra la posibilidad de mejora en la atención a necesidades distintas de las clínicas para los pacientes y sus familiares. Al mismo tiempo expusieron la satisfacción del equipo médico y de enfermería con las medidas tomadas.

### **Programa**

- *La UCI y la necesidad de tecnología.*  
Dr. D. Rubén Jara Rubio.
- *Plan de Humanización en la UCI.*  
Dr. D. Silvestre Nicolás Franco.
- *Experiencia de Humanización de la UCI en el Área VIII.*  
Dr. D. Francisco García Córdoba.
- *Experiencia de Humanización de la UCI en el Área VI.*  
Dr. D. Andrés Carrillo Alcaraz.
- *Humanización ¿realidad o dificultad?.*  
Dr. D. Juan Carlos Pardo Talavera.
- *Aspectos de la Humanización; ¿es posible en nuestra sociedad?.*  
Dr. D. José Manuel Allegue Gallego.



*Ciclo de Conferencias Técnicas: Mesa Redonda*  
**'Epidemia de Gripe H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> en las Unidades de Cuidados Intensivos; de la Oxigenoterapia Simple a la Oxigenación Extracorpórea'**

25 de mayo de 2017

PONENTES

**Dr. D. Rubén Jara Rubio**

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario  
"Virgen de la Arrixaca" de Murcia

**Dra. D<sup>a</sup>. Noemí Llamas Fernández**

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"Reina Sofía" de Murcia

**Dr. D. Andrés Carrillo Alcaraz**

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"J.M. Morales Meseguer" de Murcia

**Dr. D. Roberto Jiménez Sánchez**

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"Santa Lucía" de Cartagena

**Dr. D. Antonio Moreno Docón**

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario  
"Virgen de la Arrixaca" de Murcia

**Dr. D. Gumersindo González Díaz**

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

MODERA

**Dr. D. Gumersindo González Díaz**

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



# Epidemia de Gripe H1N1 en las Unidades de Cuidados Intensivos; de la Oxigenoterapia Simple a la Oxigenación Extracorpórea

## Resumen



Participantes de la mesa redonda de izquierda a derecha: D. Rubén Jara Rubio, D.ª Noemí Llamas Fernández, D. Andrés Carrillo Alcaraz, D. Gumersindo González Díaz, D. Antonio Moreno Docón y D. Roberto Jiménez Sánchez.

La Insuficiencia Respiratoria Aguda Hipoxémica (IRAH) es uno de los síndromes más frecuentes en los servicios de Urgencias Hospitalarias y áreas de Críticos de los Centros Hospitalarios. Además de su elevada frecuencia, la importancia de este cuadro clínico viene determinada por su elevada morbimortalidad. Dentro de las múltiples causas que pueden producir IRAH destaca la neumonía adquirida en la comunidad. La etiología más frecuente sigue siendo la bacteriana. Sin embargo, en los últimos años, y claramente relacionado con la mejoría en las técnicas microbiológicas son cada vez más frecuentes la detección de virus como agentes causantes de neumonía. Desde el año 2009, se han producido diferentes epidemias durante los meses de invierno donde los virus de la gripe, sobre todo la cepa H1N1, han venido ocasionando un número muy elevado de consultas no solo en los centros de salud sino también en las

urgencias hospitalarias. Un número importante de pacientes desarrollan infiltrados pulmonares, insuficiencia respiratoria aguda grave, precisan ingreso hospitalario y conllevan una elevada mortalidad. El cuadro clínico característico es el de Insuficiencia Respiratoria Aguda Hipoxémica, que en muchas ocasiones precisan un tratamiento activo para mantener el funcionalismo respiratorio y un adecuado intercambio gaseoso. Hasta hace unos años, el tratamiento fisiopatológico de estos pacientes estaba relegado al uso de oxigenoterapia y en el caso de imposibilidad de mejoría de los parámetros respiratorios, la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica convencional. Sin embargo en los últimos años se han desarrollado diferentes dispositivos terapéuticos que intentan preservar el funcionalismo respiratorio, intentando en unos casos evitar la intubación endotraqueal, en otros disminuir la lesión pulmonar asociada

a la ventilación artificial y en otros finalmente el mantener una adecuada oxigenación tisular realizada de forma independiente al sistema pulmonar. El uso de estos dispositivos se van haciendo cada vez más frecuentes en la clínica diaria y las indicaciones para su uso se van extendiendo de forma progresiva. Debido a ello, creemos necesario el conocimiento de estos dispositivos que han supuesto un cambio fundamental en el pronóstico de estos pacientes.

### **Ponencia**

- *La Gripe H1N1; visión del problema.*  
Dr. D. Gumersindo González Díaz.
- *Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus influenza.*  
Dr. D. Antonio Moreno Docón.
- *Sistema de Oxigenoterapia del alto flujo.*  
Dr. D. Andrés Carrillo Alcaraz.
- *Ventilación no invasiva en la IRA hipoxémica.*  
Dra. D<sup>a</sup>. Noemí Llamas Fernández.
- *Ventilación mecánica invasiva “protectora” y maniobras de reclutamiento.*  
Dr. D. Roberto Jiménez Sánchez.
- *Terapia ECMO (Oxigenación con Membrana Extracorpórea).*  
Dr. D. Rubén Jara Rubio.

# La Gripe H1N1; visión del problema

✿ Gumerindo González Díaz ✿

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

## Visión del problema

En el mes de marzo de 2009, en México comenzaron a darse casos de gripe cuya causa fue un nuevo virus influenza A (H1N1) de origen porcino que se extendió con rapidez al sur de California, era el final del invierno en el hemisferio norte. Dos meses después la epidemia se extendió a todo el mundo. Ante esta situación el Centro para el control de enfermedades (CDC) identificó el virus que, presentaba unas peculiaridades moleculares diferentes a las anteriormente vistas en gripes humanas y porcinas en ningún país. Se demostró igualmente la transmisibilidad frecuente de este nuevo virus de persona a persona.

El hemisferio sur fue el más afectado al coincidir su aparición con el otoño- invierno en esa latitud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y su comité de expertos clasificaron dicho brote como una pandemia de nivel 6.

Margaret Chan directora general de la OMS ante los periodistas destacados en la sede de Ginebra declaró "El mundo está en peligro" la alarma se difundió rápidamente por todos los países.

El 15 de septiembre de 2009 la Food and Drug Administration aprobó el uso de la vacuna monovalente para la prevención de la infección por el virus de la gripe A (H1N1).

Se empezaron a utilizar detectores de temperatura en los aeropuertos y la utilización de mascarillas se extendió entre los ciudadanos.

En Europa los primeros países afectados

fueron España y Escocia, pasando posteriormente a Inglaterra. En México se habían producido ya 149 muertes de 1995 casos diagnosticados.

Al revisar lo que estaba sucediendo, se pudo constatar que al contrario que en epidemias anteriores, el virus atacaba a personas sanas y carentes de riesgo conocido, tenía una capacidad de transmisión y diseminación altas y afectaba especialmente a personas jóvenes, en contraposición a lo observado hasta entonces, en que eran las personas mayores y con comorbilidades las más afectadas.

El virus H1N1 venía con vocación de asentarse y convivir con el subtipo (H3N2) y el virus tipo B.

En los Archivos de Bronconeumol. 2010; 46(Supl 2):24-31 el grupo español de trabajo de Gripe A grave de la SEMICYUC definía las características de los pacientes críticos afectados por el virus de la gripe H1N1 en la pandemia de 2009:

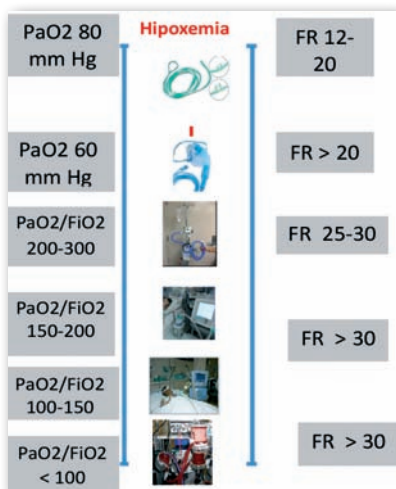
- Ingresos en UCI mucho más frecuentes, hipoxemia después de 3-5 días, en 24 horas intubación y VM, pacientes jóvenes y con ausencia de comorbilidades, siendo las de mayor riesgo, asma, obesidad y embarazo. Existía además una gran incertidumbre acerca de la diseminación, la gravedad y las consecuencias.
- La frecuencia de ingresos en las UCI españolas debido a neumonía primaria fue significativamente superior (90%) a la observada en Canadá (44%) y en Australia Nueva Zelanda (48%).
- Por cada 6-7 pacientes de cada 10 ingresa-

dos en las UCI, 3-5 requirieron VM invasiva (VMI) por hipoxemia grave.

Las recomendaciones con respecto a los enfermos ingresados en UCI fueron muy estrictas: Habitaciones cerradas, equipo de protección personal, higiene de manos, etc. Además de la mascarilla quirúrgica debería usarse la mascarilla FFP3 para los procedimientos con alto riesgo de generar aerosoles.

El principal problema de los enfermos ingresados en UCI, era la presencia de insuficiencia respiratoria severa tipo distress respiratorio agudo (ARDS) que precisaba asistencia respiratoria, desde la oxigenación de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva (VNI), ventilación mecánica invasiva (VMI) y en los casos más refractarios, utilización de un circuito extracorpóreo (ECMO) para conseguir una oxigenación adecuada. El uso de la ventilación no invasiva fue puesta en cuestión por el poco éxito de esta técnica en el distress respiratorio severo y la posibilidad de generar aerosoles con el consiguiente riesgo de transmisión al personal sanitario, a pesar de lo cual se demostró su utilidad en determinados casos.

Las recomendaciones de tratamiento sin embargo fueron indicadas finalmente según la gravedad del proceso respiratorio como se indica en la figura:



En esta mesa, en primer lugar se explicarán las características del virus, el porqué de su potencial pandémico y como se realiza el diagnóstico virológico del mismo.

El resto de la mesa se refiere al tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda grave con las técnicas ya comentadas, de utilización progresiva según la gravedad de la afectación respiratoria: oxigenación de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación invasiva protectora y oxigenación extracorpórea.

# Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus influenza

✿ Antonio Moreno Docón ✿

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia

La gripe es una infección respiratoria aguda que puede afectar a las vías respiratorias superiores e inferiores, suele presentar un patrón epidémico y es causa importante de morbilidad en la población general y de mortalidad en personas de alto riesgo.

Los virus gripales se agrupan en tres géneros: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*. Son virus ARN monocatenarios segmentados (8 segmentos en el caso de los virus de gripe A y B), con simetría helicoidal y provistos de una envoltura lipídica, en la que se encuentran las glucoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). La HA y NA en el caso de los virus Influenza A van a definir el subtipo. Se han descrito 16 subtipos de HA y 9 de NA. La HA es la responsable principal de la infecciosidad del virus y de su entrada en las células mediante fusión de la envoltura vírica con la membrana de la célula diana. La NA es importante en la replicación vírica, interviniendo en su liberación de la célula huésped y facilitando la difusión de célula a célula, lo que facilita la infecciosidad del virus.

El virus de la gripe está sujeto a cambios genéticos inherentes a su condición de virus ARN carente de actividad correctora por parte de la polimerasa y a su genoma fragmentado que permite la recombinación entre los distintos segmentos. La variabilidad genética es mayor para el tipo A que para el virus tipo B. Los pequeños cambios genéticos o mutaciones puntuales dan lugar a la aparición de cepas suficientemente diversas como para dar

origen a epidemias estacionales que determinan la necesidad de una reformulación anual de la vacuna. Por otro lado, en el virus gripal A pueden existir reagrupaciones genéticas con intercambio de segmentos completos entre dos virus A distintos, incluso de diferentes orígenes (mamíferos, aves) denominado reordenamiento genético, lo cual origina un nuevo subtipo que nunca haya circulado entre la población humana y da lugar a un virus con **potencial pandémico**. El espectro de reservorios víricos tiene implicaciones importantes en la epidemiología de la gripe. El virus de la gripe B infecta exclusivamente al hombre, mientras que el virus de la gripe A es un virus fundamentalmente aviar que se replica asintóticamente en el intestino y tracto respiratorio de las aves acuáticas y constituyen un importante reservorio de virus potencialmente pandémico que se transmiten periódicamente a otras especies, incluyendo los mamíferos (Figura 1).

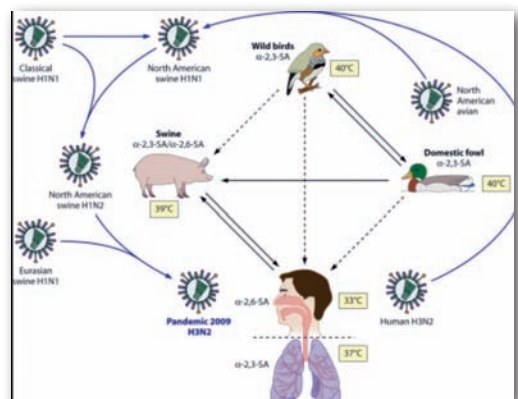


Figura 1. Clin Microbiol Rev. 2012;25:223-63

Desde el punto de vista patogénico, las proteínas superficiales del virus, en concreto la hemaglutinina (HA), se une a receptores de ácido siálico de la célula huésped, presentes en varios hospedadores (aves acuáticas, cerdo, hombre), siendo la causa principal de intercambio genético interespecie, que justifica la posibilidad de futuras pandemias por nuevos subtipos virales.

En el caso de la gripe pandémica del año 2009 (influenza A H1N1pdm09) hubo un intercambio genético de cepas de origen aviar, porcino y humano, dando lugar al nuevo subtipo responsable de la primera pandemia del siglo XXI.

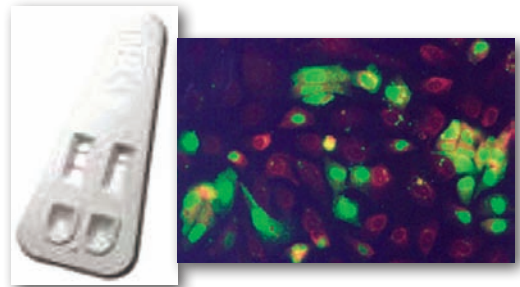
## Diagnóstico de la gripe

El diagnóstico de la gripe generalmente es clínico, ya que en la mayoría de los casos se trata de un cuadro leve, de curso benigno y autolimitado, limitándose al tracto respiratorio superior. Sin embargo se estima que en entre un 10-15 % implican al tracto respiratorio inferior y pueden requerir ingreso hospitalario.

El diagnóstico virológico es el único que confiere certeza etiológica y va a ser de gran ayuda en pacientes con factores de riesgo y en pacientes graves en los que el tratamiento antivírico precoz es fundamental. Además, el diagnóstico microbiológico es una herramienta muy importante en el contexto de la vigilancia epidemiológica. Probablemente el aspecto más importante en el diagnóstico virológico es la recogida de la muestra. En el caso de la gripe se utilizan muestras del tracto respiratorio, fundamentalmente superior, las cuales deben tener el mayor número posible de células epiteliales que son en las que se replica el virus. En el paciente adulto son adecuados los frotis nasal y faríngeo, ambos incluidos en un único tubo con medio de transporte para virus; en los niños menores de 3 años son preferibles los lavados nasofaríngeos. Sin embargo en aquellos pacientes con

evidencia clínica o radiológica de afectación del tracto respiratorio inferior se debería realizar un lavado broncoalveolar ya que podemos obtener falsos negativos en las muestras del tracto superior. Las muestras se deben recoger tan pronto como sea posible, preferentemente en las primeras 48 horas del comienzo de síntomas y se deberán guardar a 4 °C hasta su procesamiento que idealmente será en las primeras 24 h, si éste se demora más de 72 h se congelarán a -70 °C.

El diagnóstico virológico se realiza habitualmente mediante la detección de antígenos del virus Influenza mediante técnicas inmunocromatográficas o de inmunofluorescencia, que suelen presentar una moderada sensibilidad y especificidad. Sin embargo, el aislamiento en cultivo celular se sigue considerando el patrón estándar para estudios epidemiológicos y de caracterización genética de los virus gripales (Figura 2). El desarrollo en los últimos años de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN), han permitido mejorar el diagnóstico virológico, en gran medida por la extraordinaria sensibilidad y especificidad de esta técnica.



a) Inmunocromatografía (IC) - b) Inmunofluorescencia (IF).

**Figura 2.** Métodos de detección antigénica para el diagnóstico de gripe.

La principal ventaja de estas técnicas rápidas es la rápida obtención de resultados (aproximadamente 4 horas en la IF y 30 minutos en la IC). Sin embargo su mayor limitación es la sensibilidad por debajo del cultivo y de las técnicas moleculares; por otro lado,



a menudo los resultados van a ser difíciles de interpretar y dependerá de la experiencia de la persona que realice el estudio.

En este tipo de técnicas la calidad de las muestras es fundamental, obteniéndose los mejores resultados en los niños (los cuales presentan una carga viral mayor que los adultos) y cuando las muestras se recogen en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas. Dada la limitada sensibilidad de estas técnicas, un resultado negativo no descartará la infección por virus influenza y se deberá confirmar con el cultivo celular o técnicas de detección de ácidos nucleicos. Sin embargo un resultado positivo es útil debido a que presentan buena especificidad.

Las técnicas de biología molecular están reemplazando al cultivo celular como técnica de referencia, debido a su alta sensibilidad y especificidad, además de permitirnos dar un resultado en pocas horas. Los segmentos diána suelen seleccionarse en genes muy conservados como los que codifican para la proteína de matriz (M), nucleoproteína (NP) o el segmento génico NS, que permiten diferenciar entre los 3 géneros (A, B, C) con independencia de las tasas de evolución del virus. Los genes considerados de más interés para vigilar la infección producida por virus gripales son la hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), que en el caso de los virus gripales A definen el subtipo. (Figura 3)

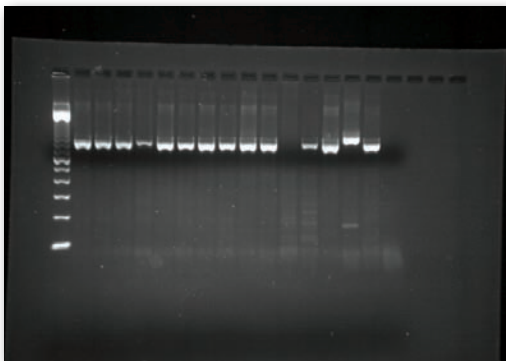


Figura 3. PCR-nested subtipado virus Influenza A.

Es muy importante tener en cuenta que la clínica de la infección respiratoria no es específica y puede ser debida a otros virus respiratorios distintos al virus de la gripe. Actualmente, existe una gran diversidad de técnicas de PCR múltiple que permiten detectar simultáneamente los virus gripales A y B, además de adenovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, rinovirus, metapneumovirus, bocavirus y coronavirus. Tampoco debemos olvidar, que la neumonía bacteriana puede ser una complicación de la infección por el virus de la gripe. Por tanto, en paciente graves, la detección del virus de la gripe no debe excluir el estudio de bacterias, principalmente *Streptococcus pneumoniae*, ya que el resultado va a ser muy importante en el manejo del paciente.

## Bibliografía

- Chartrand, C.; Leeftang, M.M.; Minion, J.; Brewer, T.; Pai, M. *Accuracy of rapid influenza diagnostics tests: a meta-analysis*. *Ann Intern Med* 2012; 156: 500-511.
- Chertow, D.S.; Memoli, M.J. *Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review*. *JAMA* 2013; 16: 275-282.
- Dunn, J.J.; Woolstenhulme, R.D.; Langer, J.; Carroll, K.C. *Sensitivity of respiratory virus culture when screening with R-mix fresh cells*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 79-82
- Li, I.W.; Cha, K.H.; To, K.W.; Wong, S.S.; Ho, P.L.; Lau, S.K. et al. *Differential susceptibility of different cell lines to swine origin influenza A H1N1, seasonal human influenza A H1N1, and avian influenza A H5 N1 viruses*. *J Clin Virol* 2009; 46:325-330
- Marcos, M.A.; Camps, M.; Pumarola, T.; Martínez, J.A.; Martínez, E.; Mensa, J. et al. *The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumoniae in adults*. *Antivir Ther* 2006; 11: 351-9.
- Reinois, F.; Talmud, D.; Huguenin, A.;

- Moutte, L.; Strady, C.; Chosson, J. et al. *Rapid detection of respiratory tract viral infections and coinfections in patients with influenza like illnesses by use of reverse transcription-PCR DNA microarray system.* J Clin Microbiol 2010; 48: 3836-3842.
- To, K.K.; Chan, K.H.; Li, L.W.; Tsang, T.Y.; Tse, H.; Chan, J.F. et al. *Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus.* J Med Virol 2010; 82:1-7.
  - Cheng, V.C.; To, K.K.; Tse, H.; Hung, I.F.; Yuen, K.Y. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:223-263.

# Sistema de Oxigenación con alto flujo de oxígeno en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica

✿ Andrés Carrillo Alcaraz ✿

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"J.M. Morales Meseguer" de Murcia

## Introducción

La insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (IRAH) es una de las principales causas de ingreso hospitalario y en la Unidad de Cuidados Intensivos y generalmente se trata con sistemas convencionales de oxigenación (cánulas nasales, mascarillas con efecto Venturi); sin embargo, cuando la causa etiológica que motiva el cuadro fisiopatológico no mejora, la mayor afectación de la función respiratoria condiciona en muchos casos la utilización de soporte ventilatorio, invasivo o no invasivo, para asegurar un aporte suficiente de oxígeno a los tejidos.

En los últimos años se ha desarrollado nuevos modos de oxigenación que ofrecen elevada eficacia y facilidad en su aplicación. Existen nuevos dispositivos respiratorios que permiten calentar y humidificar flujos de aire para su administración a través de una cánula nasal, con los que se puede tolerar flujos más altos y permiten utilizar flujos de hasta 60 litros por minuto.

Estos sistemas de oxigenación a alto flujo (SOAF) con interfase nasal y que incluyen un calentador humidificador acoplado ofrecen un modo alternativo de oxigenación eficaz, con elevada experiencia en el tratamiento domiciliario de enfermos con insuficiencia respiratoria crónica, en la IRA post-quirúrgica, en medicina intensiva pediátrica pero también de pacientes adultos con IRA, sobre todo en los casos de hipoxemia o disnea refracta-

ria al tratamiento con las tradicionales mascararas con efecto Venturi, ya que aportan un fracción más constante y elevada de oxígeno, reducen el espacio muerto, generan presión positiva y ofrecen comodidad y tolerabilidad.

Esta técnica consiste en aportar un flujo de oxígeno, solo o mezclado con aire, idealmente por encima del flujo pico inspiratorio del paciente a través de una cánula nasal. El gas se humidifica (humedad relativa 95-100%) y se calienta hasta un valor cercano a la temperatura corporal (34-40° C).

## Mecanismos de acción

1. **Lavado del espacio muerto nasofaríngeo.** En condiciones normales respiratorias, aproximadamente el 30% del volumen tidal inspirado constituye el espacio muerto anatómico. Al comienzo de la inspiración, este espacio muerto esta lleno de gas que permanece de la espiración anterior. Aunque este espacio muerto es esencial para calentar y humidificar el gas inspiratorio, su contribución afecta a la eficiencia respiratoria. En una persona sana, en espiración, las concentraciones de oxígeno alveolar son inferiores y las concentraciones de dióxido de carbono alveolar son superiores a las del aire ambiente. En base a la relación entre los parámetros de la ventilación, una reducción en el volumen del espacio

muerto hace que sea necesaria una ventilación minuto menor para alcanzar la ventilación alveolar adecuada. Por tanto, el volumen del espacio muerto afecta directamente a las necesidades del volumen tidal o de la frecuencia respiratoria y, en consecuencia, al trabajo respiratorio, incluso en personas sanas. En este aspecto, la OAF por medio de una cánula puede mejorar la eficiencia respiratoria al inundar el espacio anatómico nasofaríngeo con gas limpio y contribuir a disminuir el trabajo respiratorio. Este flujo de aire de manera similar a la insuflación de gas traqueal, lavaría el espacio muerto anatómico con la siguiente mejora de la ventilación. Como en el caso de cualquier reducción del espacio muerto anatómico o fisiológico, este tratamiento contribuye a establecer mejores fracciones de gases alveolares con respecto al dióxido de carbono y el oxígeno. Por lo tanto, mientras se considera que la terapia con cánula nasal de bajo flujo solo facilita la oxigenación, la terapia de alto flujo también podría afectar a la eliminación del CO<sub>2</sub>.

2. Debido a que la SOAF proporciona suficiente flujo como para igualar o exceder el flujo inspiratorio del paciente, lo más probable es que la OAF disminuya la resistencia inspiratoria relacionada con el paso de aire por la nasofaringe. Este cambio de resistencia se traduce en un cambio en el trabajo de la respiración.
3. El calentamiento adecuado y la humidificación de las vías aéreas están asociados con una mejor complianza y elasticidad pulmonar en comparación con el gas seco y frío. Asimismo, Fontanari demostró que los receptores de la mucosa nasal respondían al gas frío y seco provocando una respuesta broncoconstrictora de protección en sujetos normales y asmáticos. El aire humidificado y calentado genera un efecto beneficioso, independientemente de la concentración

de oxígeno, sobre el movimiento ciliar y el aclaramiento de las secreciones.

4. **Reduce el trabajo metabólico** necesario para calentar y humidificar el aire externo, más frío y seco que la temperatura y humedad corporal.
5. Aporta cierto grado de presión de distensión para el reclutamiento pulmonar. Parece demostrado en la literatura que la SOAF origina cierta presión positiva en la vía aérea y que esta presión es:
  - Variable (desde escasa hasta excesiva)
  - Relativamente impredecible
  - No claramente regulable
  - Relacionada con el flujo, tamaños de las gafas, características del paciente (fugas, boca abierta) y la efectividad de la humedad y calor
  - Suficiente para producir efectos clínicos y/o cambios en la función pulmonar

Basado en esto, no se debería considerar una forma de CPAP. Es una modalidad de soporte respiratorio que debería valorarse por sus propios méritos de la misma manera que se valoran otras técnicas de soporte respiratorio como CPAP, ventilación convencional, no invasiva.

Diferentes estudios clínicos sobre todo observacionales, pero también algún controlado y aleatorizado, aunque no definitivo encuentran que OAF mejora el patrón ventilatorio disminuyendo la frecuencia respiratoria y las necesidades de oxígeno, pero generalmente no influye, al menos de forma importante en el CO<sub>2</sub> y pH. Es por esto, que a día de hoy estos dispositivos no se están utilizando en el paciente con Insuficiencia Respiratoria Crónica Agudizada, donde la ventilación no invasiva sigue siendo la técnica de elección en el paciente con exacerbación grave.

En general, se puede decir que es un sistema más cómodo que el que se emplea en la CPAP. Permite hablar, comer y movilizar mejor al paciente evitando el daño que se observa con los sistemas de CPAP o BIPAP en el puente nasal. La tendencia a usar OAF se

debe en parte a una percepción de mayor facilidad para su empleo además de una mejor tolerancia por parte del paciente consiguiendo mayores beneficios.

## Indicaciones

Aunque el sistema de OAF se ha utilizado en pacientes EPOC, las actuales guías de práctica clínica recomienda con un nivel máximo de evidencia el uso de ventilación no invasiva en el paciente EPOC con exacerbación aguda.

Por tanto, el uso de OAF debe de realizarse en el paciente con IRA Hipoxémica, con una gravedad moderada.

Por otro lado, no hay que olvidar que el coste de este sistema de SOAF es mucho más elevado que el de la oxigenoterapia convencional. Por tanto debería de utilizarse en pacientes que no mejoran la insuficiencia respiratoria tras las medidas habituales: Los criterios para su utilización sería en aquel paciente con IRAH que tras 2 horas de tratamiento medico para la enfermedad de base y oxigenoterapia convencional presentara:

- Disnea moderada a grave
- Frecuencia Respiratoria entre 25-30 rpm
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 200-300
- Necesidad de mascarilla reservorio al menos dos horas consecutivas para mantener una SpO<sub>2</sub> > 92%
- Actividad muscular de musculos respiratorios accesorios

Cuando el paciente en tratamiento con SOAF presente alguno de estos síntomas/signos:

- Frecuencia respiratoria > 30
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200
- Necesidad de FiO<sub>2</sub> > 0.6 durante mas de 2-4 horas consecutivas
- Persistencia de signos de fatiga muscular

Nos plantearemos utilización de Ventilación No Invasiva.

## Evidencia para el uso del Soaf

Durante los últimos años se han publicado múltiples estudios con diferentes diseños, observacionales y controlados, retrospectivos y prospectivos, así como varias revisiones narrativas y sistemáticas que han evaluado el papel del SOAF en el paciente con IRAH, en diferentes escenarios clínicos, desde el paciente con edema agudo de pulmón hasta el paciente con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo o el paciente que desarrolla insuficiencia respiratoria post-extubación. Así mismo se ha utilizado en pacientes con orden de no intubación con buenos resultados. En los estudios controlados, se ha comparado a la oxigenoterapia simple o la ventilación no invasiva.

Las conclusiones que se pueden extraer de una revisión de la literatura pueden resumirse afirmando que el SOAF mejora los síntomas y signos así como parámetros respiratorios del paciente con insuficiencia respiratoria (frecuencia respiratoria, trabajo respiratorio, disnea, intercambio gaseoso) de los pacientes con respecto a la oxigenoterapia convencional. Así mismo en los estudios comparando estas dos modalidades de tratamiento, metaanálisis demuestran una mejoría en la tasa de intubación endotraqueal que los pacientes que reciben tratamiento convencional. Cuando el SAF se compara con la ventilación no invasiva, existe una tendencia sin llegar a ser significativa en la mejoría de los pacientes tratados con SOAF.

## Conclusiones

La administración de oxígeno a alto flujo ha demostrado eficacia en el tratamiento del paciente con fracaso respiratorio agudo. Su uso, en una amplia diversidad de diagnósticos, es cada vez mas frecuente tanto en áreas de Urgencias como en pacientes críticos, sobre todo en las formas moderadas de insuficiencia respiratoria aguda. Sin embargo algunos

puntos permanecen aun por aclarar, el momento óptimo para inicio de la técnica y para suspenderla, la duración de la terapia, los factores de riesgo para fracaso y los parámetros a utilizar. A pesar de ello, un creciente número de trabajos avalan su utilización en el paciente con deterioro de la función respiratoria.

#### Bibliografía seleccionada

- 1.- Corley, A.; Rickard, C.M.; Aitken, L.M.; Johnston, A.; Barnett, A.; Fraser, J.F.; Lewis, S.R.; Smith, A.F. *High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients*. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 30;5:CD010172
- 2.- Ni, Y.N.; Luo, J.; Yu, H.; Liu, D.; Ni, Z.; Cheng, J.; Liang, B.M.; Liang, Z.A. *Can High-flow Nasal Cannula Reduce the Rate of Endotracheal Intubation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure Compared With Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Positive Pressure Ventilation?: A Systematic Review and Meta-analysis*. *c hest*. 2017 Apr;151(4):764-775
- 3.- Schreiber, A.; DI Marco, F.; Braido, F.; Solidoro, P. *High flow nasal cannula oxygen therapy, work in progress in respiratory critical care*. *Minerva Med*. 2016 Dec;107(6 Suppl 1):14-20
- 4.- Lee, C.C.; Mankodi, D.; Shaharyar, S.; Ravindranathan, S.; Danckers, M.; Herscovici, P.; Moor, M.; Ferrer, G. *High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review*. *Respir Med*. 2016 Dec;121:100-108
- 5.- Monro-Somerville, T.; Sim, M.; Ruddy, J.; Vilas, M.; Gillies, M.A. *The Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy on Mortality and Intubation Rate in Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Crit Care Med*. 2017 Apr;45(4):e449-e456
- 6.- Levy, S.D.; Alladina, J.W.; Hibbert, K.A.; Harris, R.S.; Bajwa, E.K.; Hess, D.R. *High-flow oxygen therapy and other inhaled therapies in intensive care units*. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1867-78.
- 7.- Porhomayon, J.; El-Solh, A.A.; Pourafkari, L.; Jaoude, P.; Nader, N.D. *Applications of Nasal High-Flow Oxygen Therapy in Critically ill Adult Patients*. *Lung*. 2016 Oct;194(5):705-14.
- 8.- Roca, O.; Hernández, G.; Díaz-Lobato, S.; Carratalá, J.M.; Gutiérrez, R.M.; Masclans, J.R. *Spanish Multidisciplinary Group of High Flow Supportive Therapy in Adults (HiSpaFlow). Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure*. *Crit Care*. 2016 Apr 28;20(1):109.
- 9.- Nishimura, M. *High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects*. *Respir Care*. 2016 Apr;61(4):529-41.
- 10.- Papazian, L.; Corley, A.; Hess, D.; Fraser, J.F.; Frat, J.P.; Guitton, C.; Jaber, S.; Maggiore, S.M.; Nava, S.; Rello, J.; Ricard, J.D.; Stephan, F.; Trisolini, R.; Azoulay, E. *Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review*. *Intensive Care Med*. 2016 Sep;42(9):1336-49

# Utilidad de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por gripe H1N1

✿ Noemí Llamas Fernández ✿

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
"Reina Sofía" de Murcia

El uso de la VMNI en el SDRA es controvertido por diferentes motivos, tanto porque puede condicionar un retraso en la intubación como un aumento de mortalidad y, además, los resultados de los estudios publicados son contradictorios.

De hecho, el metaanálisis publicado por Agarwal y cols en 2010 incluye 13 estudios con una población muy heterogénea, no todos ellos ensayos controlados aleatorizados concluye que el uso de la VMNI en el SDRA evita la intubación orotraqueal en casi el 50% de los casos. En 2014, Luo y cols publica otro metaanálisis con 227 pacientes y 6 ensayos, todos ellos controlados aleatorizados, y concluye que el uso de VMNI se asocia a una menor tasa de intubación orotraqueal sin efecto alguno sobre la mortalidad.

Entre los ensayos controlados aleatorizados, el de Zhan y cols (2012) obtiene muy buenos resultados tanto en mortalidad como en tasa de intubación, probablemente debido a la menor gravedad de los pacientes. Por el contrario, el estudio turco de Uçgun (2010) obtiene peores resultados en cuanto a tasas de intubación y de mortalidad.

Entre los estudios observacionales publicados, el estudio de Rocker y cols (1999), de Rana y cols (2006) y Antonelli y cols (2007) publican tasas de intubación de 70, 60 y 46%, y de mortalidad de 30,68 y 36%, respectivamente. Concluyen que el uso de VMNI en el paciente con SDRA debe reservarse para paciente con estabilidad hemodinámica y en es-

tudios precoces de la lesión pulmonar. En el segundo estudio, existe un fracaso del 100% en aquellos pacientes con VMNI y con existencia de shock o inestabilidad hemodinámica. En el tercero, el estudio de Antonelli y cols (2007) son factores predictores de fracaso de la VMNI un índice de gravedad medido por SAPS II > 34 y índice de oxigenación según PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 175 tras 1 hora de tratamiento con VMNI.

Dentro de los últimos estudios publicados destacamos algunos como un subestudio publicado a raíz del publicado por el grupo de trabajo Lung Safe Group, que incluye únicamente a pacientes con VMNI y SDRA. Se incluyen 2813 pacientes, de los que 436 se tratan con VMNI durante los días 1 y 2 de estudio. El reconocimiento del SDRA fue más tardío por parte de los clínicos cuando se utilizaba VMNI. Las tasas de fracasos de la VMNI se observaron en un 22, 42 y 47% en casos de distrés leve, moderado y grave, respectivamente. La mortalidad de los pacientes en los que tuvo éxito la VMNI fue del 16,1% mientras que en el caso del fracaso fue del 45,4%.

Los pacientes tratados con VMNI tuvieron una menor aplicación de presión positiva al final de la espiración y unos volúmenes corrientes más elevados.

El empleo de VMNI se asoció de forma independiente con aumento de mortalidad en UCI, pero no con la hospitalaria. El fracaso ocurrió en 131 pacientes (30%) siendo facto-

res para fracaso de la VMNI a los 28 días el SOFA extrapulmonar, el índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> baja y PaCO<sub>2</sub> elevada tras 2 días. Los factores para mortalidad (59%) fueron SOFA extrapulmonar, la presencia de enfermedades (insuficiencia cardíaca, enfermedades hematológicas, neoplasias), severidad del SDRA, severidad del SDRA e intercambio gaseoso según PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre día 1 y 2) así como la frecuencia respiratoria. Cuando se apareó el grupo de VMNI con uno de similares características de ventilación mecánica invasiva (VMI), se observó que con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 150 la mortalidad en el grupo de VMNI era significativamente mayor. Por lo tanto, en este estudio el uso de la VMNI se asoció a peores resultados en cuanto a mortalidad en UCI en comparación con VMI en pacientes con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 150.

El estudio prospectivo observacional publicado en 2015 por Shegal y cols, destaca que aunque no está aclarada el uso y utilidad de la VMNI en pacientes con SDRA, continuar en aquellos que no mejoran puede provocar un retraso de la intubación con el consecuente aumento de los efectos adversos, haciendo hincapié en la importancia de seleccionar adecuadamente a los pacientes que se pueden beneficiar de dicha terapia ventilatoria.

El estudio de Ye y cols publicado en 2016 concluye que existe una reducción de tasa IOT sin efectos sobre mortalidad. Además, resalta que el fracaso de la VMNI y la necesidad de intubación empeoran el pronóstico, indicando el uso de la VMNI de forma cautelosa y en pacientes seleccionados.

En general el uso de la VMNI en el fracaso respiratorio hipoxémico es controvertido y la etiología y también la interfaz o la forma de presentación, si es agudo o crónico agudizado, parece que pueden tener un papel en el resultado obtenido.

Patel (2016) lidera un estudio aleatorizado unicéntrico en el que compara el uso de Helmet con mascarilla facial en pacientes con SDRA. Se aleatorizaban tras 8 horas de VMNI a continuar con máscara orofacial con un ven-

tilador con un circuito único o Helmet con ventiladores específicos de unidades de cuidados intensivos en modo presión de soporte o presión positiva continua sobre vía aérea. El uso de Helmet se asoció a menor necesidad oxígeno, aplicación de mayor PEEP, menor tasa de intubación así como más días libres de ventilación mecánica, menor estancia en UCI y menor mortalidad a los 90 días que el uso de máscara facial. Los resultados han de ser tomados con cautela aunque sugieren que no sólo la severidad de la lesión pulmonar influye en la evolución y el pronóstico.

En 2015 se publica una tesis sobre la efectividad de la VMNI en el SDRA que incluye 421 pacientes con SDRA a los que se les aplica VMNI. Se obtuvo un éxito de la VMNI en 113 pacientes (26,8%) y la mortalidad global fue del 51,3%.

Las variables predictoras de éxito de la técnica en pacientes con SDRA fueron el nivel de bicarbonato sérico, que se relaciona con el éxito de la VMNI, así como el antecedente de sida. La mejoría en el índice de oxigenación se relaciona igualmente con el éxito de la técnica. Se relacionan de forma negativa la edad, la presencia de complicaciones asociadas a la VMNI, la frecuencia respiratoria a la hora de VMNI, la puntuación SAPS II y SOFA máximo durante la VMNI.

Los predictores de mortalidad hospitalaria en este grupo de pacientes son la orden de no intubación, puntuación SOFA máxima total (OR de 1,34 por cada punto en índice SOFA), presencia de cáncer y edad. En cambio el éxito de la VMNI se relaciona de forma negativa con la mortalidad.

Centrándonos más en los pacientes con SDRA secundario a infección o neumonía por H1N1, se redactaron unas directrices en nombre de 2 sociedades europeas, la de cuidados respiratorios y la de cuidados intensivos, que coinciden con las de la sociedad española de críticos, para clarificar el uso y limitación de la VMNI en pacientes con gripe A o en periodo de contagio.

La VMNI no debe considerarse en los ca-



sos de neumonía por H1N1 con insuficiencia respiratoria aguda (IRA) que puede progresar a distres ni como alternativa a la intubación orotraqueal.

La VMNI puede ser considerada en casos de prevención de intubación en IRA hiper-cápnica leve o moderada o por EAP, en ausencia de neumonía, fracaso multiorgánico, hipoxemia refractaria o para NEUMONÍA, FMO, HIPOXEMIA REFRACTARIA O para prevención en el periodo postextubación en pacientes con distres respiratorio en resolución de la infección por gripe A, cuando ya no son contagiosos.

Por otro lado, nuestra sociedad de medicina intensiva elaboró una serie de recomendaciones para la práctica clínica durante la pandemia (2009) que han seguido durante el 2010 y 2011 en lo referente a VMNI.

Cuando se precise ventilación mecánica y se sospeche gripe A no era recomendable el uso de VMNI por el riesgo de aumento de riesgo de transmisión al personal mediante la generación de aerosoles. Se puede utilizar teniendo en cuenta el riesgo-beneficio y aplicando siempre una serie de medidas.

Un año después de la epidemia, Simmonds y cols publican un estudio acerca de la evaluación de aerosoles generados durante VMNI, oxigenoterapia, nebulización y fisioterapia respiratoria. Los resultados publicados afirman que el uso de la VMNI generala partículas o gotas, que no aerosoles, y son de un tamaño superior a 10 micras, siendo poco probable que permanecieran en el aire al tener tamaño elevado y caerían al suelo en una distancia aproximada de 1 metro, descartando relación directa con un aumento de la transmisión tanto al personal como a otros sujetos.

Desde el 2009 hasta el 2015 se han publicado series de casos con resultados dispares en cuanto a éxito de la VMNI, tasas de uso de la misma y mortalidad.

Así el estudio de Masclans y cols publicado en 2012 que incluye 489 pacientes con gripe H1N1, aplicando VMNI precozmente a 177 pacientes con una tasa de éxito de la VMNI

de 40%. Los factores relacionados con el éxito de la VMNI fueron índices de gravedad bajos, la ausencia de fracaso renal o hemodinámico y la afectación menor o igual a 2 cuadrantes en la radiografía de tórax. No se observó aumento de mortalidad en relación con fracaso de VMNI.

Nicolini y cols publica otro artículo en ese mismo año sobre la efectividad y factores predictores de la VMNI en paciente con neumonía por H1N1 que incluye a 98 pacientes. Se usó la VMNI en el 61% de los casos con una tasa de éxito de 48%. El fracaso de la VMNI se asociaba a un aumento de la mortalidad (mortalidad en fracaso de VMNI 53% frente al 2% cuando la VMNI era exitosa. Los factores independientes para el fracaso de la técnica obtenidos fueron: SAPS II >29, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 127 mmHg al ingreso y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 149 mmHg tras 1 h de VMNI.

Para concluir, la VMNI puede utilizarse en el SDRA de etiología diversa cuando el deterioro respiratorio no es muy severo. Por otro lado, la presencia de fracaso multiorgánico es una contraindicación relativa al uso de esta técnica de soporte ventilatorio, y siempre favorece el fracaso de la misma y por último, la utilización de la VMNI en el SDRA requiere una estrecha monitorización, y ante una no mejoría del cuadro respiratorio, debe ser rápidamente intubado en tiempo máximo de 3-4 horas tras iniciar terapia.



# Ventilación mecánica invasiva “protectora” y maniobras de reclutamiento

✿ Roberto Jiménez Sánchez ✿

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario  
“Santa Lucía” de Cartagena

La mortalidad asociada al síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) presenta una tendencia descendente desde los años 80, aunque se mantiene todavía en cifras por encima del 40 % en el SDRA severo según la mayoría de las series.

Esta mortalidad observada es superior en los estudios observacionales. La repercusión de los resultados del estudio ARDSnet del año 2000, que mostró una reducción de mortalidad del 9 % en los pacientes en los que se utilizó una ventilación con volúmenes corrientes bajos, no se ha traducido en una clara tendencia favorable en la mortalidad.

Aunque el SDRA se engloba en el contexto muchas veces de un fracaso multiorgánico, en la mayoría de las ocasiones es el fallo respiratorio en que domina el escenario clínico. Una vez establecido el SDRA, sería fácil pensar que los pacientes que fallecen lo hacen como consecuencia directa del fracaso pulmonar. Sin embargo, los estudios muestran que el peso de la hipoxemia refractaria como causa directa de la muerte de estos pacientes es en realidad limitado. En el estudio de Meade en JAMA en 2008 se objetivó como menos del 10 % de los pacientes que morían lo hacían por hipoxemia refractaria.

En dos trabajos del grupo de Bellani, con más de 2000 pacientes, se observó como la puntuación SOFA no pulmonar no variaba en función de la severidad del SDRA pero sí lo hacía conforme avanzaba la evolución de

los pacientes. Además, como predictor independiente de mortalidad se encontraba el SOFA extrapulmonar pero no el SOFA global. Como era de esperar la mortalidad entre los 3 grados de severidad varió de forma significativa.

Esto puede sugerir que, independientemente de la severidad del distrés basada en la oxigenación, la disfunción orgánica extrapulmonar juega un papel crucial en la mortalidad.

Aunque la ventilación mecánica constituye el principal soporte pulmonar, el mayor avance en los últimos años en el campo del SDRA es el reconocimiento de la ventilación mecánica como fuente de lesión pulmonar a través de una serie de mecanismos que se engloban bajo el término de VILI (ventilator induced lung injury). Esta concienciación se ve reflejada en el cambio en los últimos 40 años en cuanto al volumen corriente utilizado.

La lesión pulmonar primaria en el SDRA se produce por lesión del endotelio capilar pulmonar y del epitelio alveolar (células tipo I y tipo II), con posterior migración de neutrófilos, producción de citoquinas proinflamatorias y secuestro y activación plaquetaria. La ventilación mecánica genera a continuación un mecanismo lesional mecánico que a su vez desencadena un estímulo biológico. A estos mecanismos mecánico y biológico se une el efecto deletéreo de la ventilación sobre la vasculatura pulmonar y el efecto de las con-

centraciones suprafisiológicas de oxígeno en el alveolo.

Cuando estudiamos la curva presión-volumen, la parte inferior de la curva, correspondiente al inicio de la inspiración y al final de la espiración, corresponde a la zona de menos presión y volumen, en la que existe una inherente tendencia al colapso. Es en esta zona donde existe riesgo de que se produzca el primero de los mecanismos de lesión pulmonar inducida por la ventilación, el atelectrauma, provocado por los ciclos repetidos de apertura/colapso alveolar.

En la parte superior, correspondiente al final de la inspiración e inicio de la espiración, el riesgo viene dado por la posibilidad de tener volúmenes y presiones elevadas y llevar el sistema hacia la sobredistensión, que es el segundo de los mecanismos lesionales. Las altas presiones sin altos volúmenes no producen per se VILI. Hay que aclarar que la VILI en este caso se produce por la elevada presión transpulmonar al final de la inspiración, no por la elevada presión en vía aérea per se. La sobredistensión será más fácil en áreas pulmonares menos dependientes (zonas ventrales y apicales) que tienen una constante de tiempo menor.

Quedaría una zona segura comprendida entre ambas áreas y que corresponde a la zona de ventilación protectora.

Existe un tercer mecanismo lesional mecánico producido por la concentración de fuerzas (stress) alrededor de zonas colapsadas, que puede llegar a cuadruplicar la tensión existente.

El daño producido por la ventilación mecánica puede entenderse si se divide el pulmón del paciente con SDRA en 2 zonas, una funcionalmente cercana a la normalidad pero con dimensiones cercanas a las del pulmón de un bebé sano (baby lung), y otra zona consolidada y colapsada. La restringida capacidad de ese baby lung es responsable de las características alteraciones mecánicas del SDRA. La segunda región es responsable de parte de la hipoxemia por efecto shunt.

Las interfases entre las dos zonas constituyen áreas de concentración de tensión (*stress raisers*)

Hay que entender este baby-lung como una unidad funcional, más que anatómica, que además es dinámica. El concepto de baby-lung explica gran parte del comportamiento de los pacientes con SDRA y nos explica parte del beneficio obtenido con el uso de volúmenes bajos.

El peso corporal ideal que utilizamos para calcular el volumen corriente que necesita un paciente, puede considerarse una aproximación simplista a las necesidades individuales de un paciente si tenemos en cuenta el concepto de baby-lung. Si tenemos en cuenta el volumen aéreo de ese baby lung, obtendremos un mejor reflejo de la posible deformación (strain) que se puede producir en un determinado paciente con la ventilación tidal.

El strain index se define como el cociente entre volumen tidal y volumen de gas funcional (baby lung). En dos pacientes con SDRA y 70 kg de peso ideal, el volumen correspondiente al pulmón aireado (funcional – baby-lung) puede variar desde 200 hasta 1000 ml según el grado de colapso/consolidación. El strain index de estos dos pacientes será de 2 y 0,42 respectivamente, es decir de un strain index absolutamente dañino (letal en estudios experimentales) a otro apenas despreciable.

Si queremos intentar mantener una estrategia ventilatoria no lesiva nos valemos históricamente de la P plateau como estimador de la presión transpulmonar. En el análisis retrospectivo de AMATO sobre más de 3000 pacientes con SDRA publicado en NEJM en 2000, se trabajó sobre la hipótesis de normalizar el volumen corriente a la compliance del sistema como un índice de la capacidad funcional del pulmón que pudiera correlacionarse mejor con la mortalidad. Ese ratio, denominado DRIVING PRESSURE ( $\Delta P = VT/CRS$  o Ppl-PEEP) puede ser calculado en pacientes sin esfuerzo inspiratorio. Ha crecido el interés por la driving pressure como parámetro para monitorizarla repercusión de la ventilación

y se considera un parámetro surrogado del strain cíclico (deformación), de fácil acceso al clínico. Una driving pressure menor se asoció significativamente a mayor supervivencia. Por el contrario, ni una P plateau se asoció a mayor mortalidad ni una PEEP mayor fue más protectora.

En el análisis estadístico de Amato se establece un punto de corte de 15 para asociar mortalidad. Por su parte, recientemente Villar, sobre pacientes solo con SDRA moderado-severo y todos con ventilación protectora, fue 19 el punto de corte por encima de cual existía asociación independiente con mortalidad.

Para evitar o paliar los mecanismos de lesión hay que escoger una estrategia ventilatoria que utilice volúmenes corrientes bajos que limiten la distensión alveolar, y presiones espiratorias elevadas para prevenir el colapso intratidal y la pérdida de la homogeneidad pulmonar.

En un pulmón sano conseguiremos la apertura con 30 cm H<sub>2</sub>O, mientras que el SDRA, sobre todo moderado-severo, presiones de apertura de 45 pueden no ser suficientes para conseguir reclutamiento. El tamaño del pulmón, la severidad del cuadro y la distribución del edema pulmonar influyen en la reclutabilidad. Por otro lado, para prevenir el colapso alveolar es necesario mantener un nivel de presión espiratoria por encima de una nivel crítico, que correspondería a una presión transpulmonar teleespiratoria positiva. La elección de ese nivel de PEEP es básica para impedir el colapso. Para ello se han utilizado diferentes métodos.

Un método accesible basado en la mecánica pulmonar es buscar el nivel de PEEP por debajo del cual empeora la compliance. Suarez-Sipmann comparó en un estudio experimental oxigenación, aireación pulmonar medida por TAC y Compliance al ir reduciendo PEEP tras una maniobra de reclutamiento. Cuando la compliance comienza a caer se define el inicio del colapso pulmonar. Esta PEEP obtenida coincide con la PEEP en que la oxigenación empieza a caer y la aireación

se pierde según TAC (AUC para C<sub>dyn</sub> 0,91 para predecir colapso alveolar de acuerdo al método de referencia- TAC)

Una maniobra de reclutamiento consiste en inducir un incremento transitorio en la presión transpulmonar para tratar de reabrir alveolos no aireados o pobremente aireados al sobrepasar un nivel crítico de presión de apertura alveolar en una proporción sustancial de alveolos. Una vez que los alveolos se han reabierto, la presión necesaria para evitar un nuevo colapso es menor debido a que durante la espiración un mismo nivel de presión consigue un mayor volumen. El beneficio inmediato esperado es una mejoría de la oxigenación y de la distensibilidad del sistema.

La primera parte de la maniobra va encaminada a conseguir la apertura alveolar. La segunda parte incluye un descenso paulatino de PEP hasta dejarla en el nivel óptimo que prevenga el colapso.

Las guías clínicas publicadas recientemente sugieren el uso de maniobras de reclutamiento; no las establecen como recomendación dada la baja-moderada confianza en los efectos objetivados, aunque el análisis de 6 estudios randomizados con 1400 pacientes obtuvo una reducción significativa de la mortalidad. Se obtuvieron beneficios también en cuanto a mejoría de la oxigenación y menor necesidad de terapias de rescate; no hubo diferencias en barotrauma o compromiso hemodinámico.

El decúbito prono puede considerarse una maniobra de reclutamiento fisiológica.

La presencia de una un elemento rígido como la caja torácica magnifica el efecto de la gravedad, con mayor compresión de segmentos basales y expansión de los ventrales (la elasticidad de la caja torácica es mayor en zonas anteriores) En prono, el efecto de la caja torácica contrarresta el de la gravedad en las zonas ahora inferiores, llevando a una aireación más homogénea. El ratio gas-tejido varía en el eje vertical de un paciente con SDRA; en supino se aprecia una importante asimetría ventrodorsal, que se reduce con el prono.

El pronó generalmente mejora la oxigenación, pero probablemente su mayor beneficio radica en la capacidad para atenuar la VILI al mejorar la homogenización del pulmón lesionado.

Las guías de 2017 establecen el uso de pronó con recomendación fuerte. La recomendación se establece tras el análisis de los subgrupos de pacientes con mayor severidad, en los que el pronó se utilizó durante sesiones largas y con utilización concomitante de ventilación con volúmenes bajos.

El 50 % de los pacientes con SDRA asocian fallo circulatorio, que además ha demostrado ser un factor asociado de forma independiente con la mortalidad.

En un porcentaje de pacientes el fallo circulatorio se asocia al cuadro séptico asociado, pero en otros está relacionado con el propio cuadro respiratorio o la ventilación mecánica, en forma de desarrollo de disfunción de ventrículo derecho (VD).

Se genera un círculo vicioso de cor pulmonale agudo. El flujo coronario del VD se altera debido a la asociación del incremento de tensión de pared ventricular por un lado, y la reducción del volumen sistólico de ventrículo izquierdo por otro.

En un estudio de Viellard Baron sobre 752 pacientes con SDRA moderado-severo, se objetivó una incidencia de cor pulmonale agudo (ACP) del 22 %, con un 11 % de cor pulmonale severo. Se realizó ETE en los primeros 3 días tras el diagnóstico de SDRA.

El análisis multivariante recogió 5 variables como predictoras de cor pulmonale agudo y se estableció este un score de aparición de ACP. Los autores recomiendan realizar control ecocardiográfico a los pacientes con un ACP score > o igual a 2, de cara a diagnosticar el ACP e iniciar una terapéutica que permite reducir las resistencias pulmonares.

# Terapia ECMO

## (Oxigenación con Membrana Extracorpórea)

✿ Rubén Jara Rubio ✿

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario  
"Virgen de la Arrixaca" de Murcia

De acuerdo al Registro Mundial ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), más de 12000 pacientes han recibido a día de hoy terapia ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea) con tasas de supervivencia registradas superiores al 60%.

- Reposo Pulmonar o Lung rest
- Puente al Trasplante Pulmonar en Fibrosis Quística
- Fístula broncopleurale grave
- Si combina daño cardiaco (Miocarditis y neumonía) ECMO VA

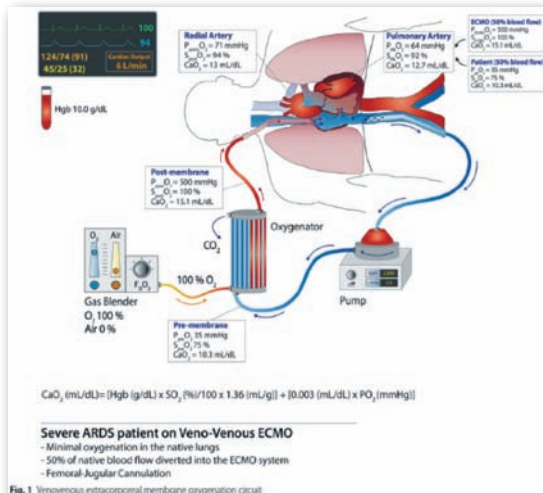


Gráfico 1. Esquema de funcionamiento de oxigenador extracorpóreo en insuficiencia respiratoria aguda grave.

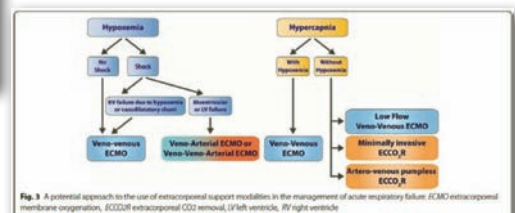
### Indicaciones de Oxigenador de Membrana Extracorpórea en Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave:

- En general, IRA hipóxica o Hipercápnica Grave
- SDRa con p/F < 100
- Asma grave
- Alto Riesgo de VILI

Contraindicaciones:

- Fracaso multiorgánico con paciente moribundo
- Enfermedad metastásica
- Insuficiencia Respiratoria crónica sin indicación
- De trasplante o irreversible
- Hemorragia cerebral grave

### Diferentes modalidades de Terapia extracorpórea en función del tipo de Insuficiencia Respiratoria.

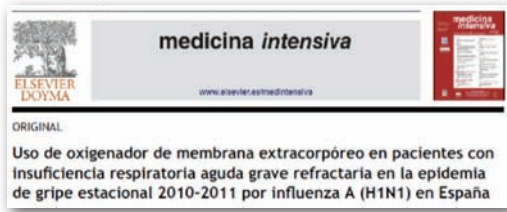


### Manejo de Ventilación Mecánica durante la Terapia ECMO. Objetivos:

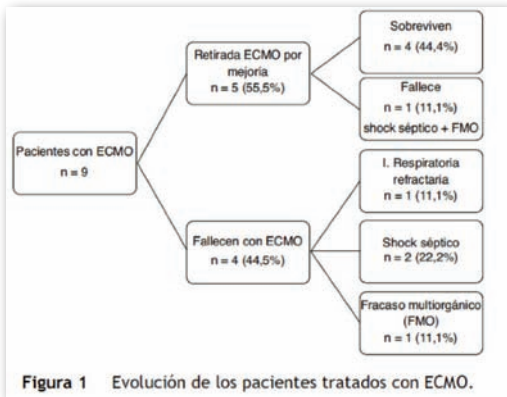
- Conseguir Oxigenación suficiente y Eliminar CO<sub>2</sub>
- Reposo Pulmonar

- Driving Pressure < 15
- P Plat < 25 cm H2O
- FiO2 baja
- Frecuencia respiratoria baja.

### Experiencia en España con el uso de terapia ECMO durante la Epidemia de Gripe A H1 N1 en 2010.



- 148 hospitales, 300 pacientes
- VM 239 (80%)
- 9 pacientes con ECMO
- VV 89%
- Inicio tras 4,5 días VM
- 4 pacs complicaciones ECMO
- 55% retirada de ECMO
- Supervivencia 44%.



### Oxigenador de Membrana Extracorpórea Maquet Cardiohelp



### En el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, durante la Epidemia de 2016, ingresaron en UCI los siguientes pacientes:

- Marzo-Abril 2016
- 28 casos
- Edad  $54 \pm 12$  (32-87)
- 10% vacunados
- 40% Mujeres, 18% SAHOS, 7% Obesidad, 25% Neoplasia, 18% Inmunosupresión
- 1 Gestante.
- 50% Optiflow, 60% requirió Intubación, 18% Traqueostomía
- Infección bacteriana concomitante 4 casos (14%)
- Estancia UCI:  $6 \pm 4$  (1-15 días).
- 2 Exitus: IOT de entrada, Infección bacteriana concomitante, necesidad de vasopresores por shock distributivo, un varón de 78 años y una mujer de 65 años.
- 2 varones de 48 y 44 años recibieron terapia ECMO en nuestro servicio durante 12 y días respectivamente. Ambos se recuperaron pudiendo retirar la terapia ECMO y la ventilación mecánica siendo alta a su domicilio finalmente.

**Conclusiones:** La terapia ECMO supone un avance importante en tratamiento de Insuficiencia Respiratoria Aguda. Aunque prometedor, falta evidencia científica de eficacia. Mientras, se debe individualizar y seleccionar la terapia caso a caso para IRA con fracaso de Ventilación Mecánica. Se debe utilizar ventilación mecánica protectora para evitar el daño pulmonar iatrogénico. Se debe restringir el uso de terapia ECMO a centros de referencia con experiencia suficiente y entrenamiento periódico.



*6ª Sesión del Ciclo de Investigadores Región de Murcia:  
Mesa Redonda*

**'Investigación en Odontología  
Clínica y Experimental'**  
*Grupo Investigación de la UCAM*

20 de septiembre de 2017

PONENTES

**Prof. D. José Luis Calvo Guirado**  
Catedrático de Cirugía Bucal e Implantología

**Prof. D. José Eduardo Maté Sánchez de Val**  
Profesor Titular de Cirugía Bucal

**Prof. D. Carlos Pérez Albacete Martínez**  
Profesor de Cirugía Bucal

PRESENTACIÓN Y BIENVENIDA

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

## Investigación en Odontología Clínica y Experimental



Participantes de la mesa redonda de izquierda a derecha: D. Manuel Máiquez Gosálvez, D<sup>a</sup>. María Piedad Ramírez Fernández, D. José Eduardo Maté Sánchez de Val, D<sup>a</sup>. Estrella Muñoz Delicado, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. José Luis Calvo Guirado, D. Ginés Madrid García y D. Carlos Pérez Albacete Martínez.

El objetivo de extender la formación académica y científica en los diferentes campos de la Odontología actual a los profesionales y al público general. El Grupo de Investigación de Odontología Clínica y Experimental de la UCAM, está compuesto por diferentes profesionales, entre ellos excelentes clínicos e Investigadores con proyección nacional e internacional, líderes en sus respectivos campos y que desarrollan su actividad profesional e investigadora dentro y fuera de España. Por ello expondremos los diferentes convenios con diferentes Universidades y el progreso de la Investigación en odontología relacionado con los biomateriales, e implantes dentales. Actualmente, nuestro grupo ha publicado más de 170 artículos en el ámbito de la investigación en odontología y ha desarrollado nuevas tecnologías para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### Ponencias

- *Presentación del Grupo de Investigación.*  
Prof. D. José Luis Calvo Guirado.
- *Interacción de la UCAM con otras Universidades Nacionales y Extranjeras.*  
Prof. José Eduardo Maté Sánchez de Val.
- *Relación de los proyectos avanzados en nuevas tecnologías.*  
Prof. Carlos Pérez Albacete Martínez.
- *Avances de nuevas tecnologías en la Odontología Actual.*  
Prof. D. José Luis Calvo Guirado.

*7ª Sesión del Ciclo de Investigadores Región de Murcia:  
Mesa Redonda*

**'Nutrición, Extrés Oxidativo  
y Biodisponibilidad'**

*Grupo Investigación de la UCAM*

28 de septiembre de 2017

PONENTES

**Dra. Pilar Zafrilla Rentero**

Dra. en Ciencias Químicas y Viodecana del Grado de Farmacia (UCAM)  
Académica de Número de la Academia de Farmacia "Santa María de España"

**Dr. Javier Marhuenda Hernández**

Dr. en Nutrición y Prof. del Grado en Farmacia (UCAM)

**Dra. Juana M<sup>a</sup>. Morillas Ruiz**

Dra. en Ciencias de la Salud y Prof. del Grado en Farmacia (UCAM)

**Dra. Débora Villano Valencia**

Dra. en Farmacia y Prof. del Grado en Farmacia (UCAM)

**Dr. Alejandro Galindo Tovar**

Dr. en Farmacia y Subdirector. del Grado en Farmacia (UCAM)

PRESENTACIÓN Y BIENVENIDA

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

# Grupo de Nutrición, Estrés Oxidativo y Biodisponibilidad

## Resumen



De izquierda a derecha: D. Alejandro Galindo Tovar, D. Ginés Madrid García, D<sup>a</sup>. Estrella Muñoz Delicado, D<sup>a</sup>. Juana M<sup>a</sup> Morillas Ruiz, D. Javier Marhuenda Hernández, D<sup>a</sup>. Débora Villano Valencia y D. Pilar Zafrilla Rentero.

En esta conferencia vamos a presentar los resultados del grupo de investigación “Nutrición, estrés oxidativo y biodisponibilidad”. Nuestras investigaciones se centran fundamentalmente en la caracterización de sustancias bioactivas de alimentos de origen vegetal, el análisis de diferentes biomarcadores de estrés oxidativo y de inflamación, la realización de intervenciones nutricionales en poblaciones con diferentes patologías (síndrome metabólico, degeneración macular, enfermedad de Alzheimer, obesidad, etc..) para analizar el efecto de diferentes sustancias bioactivas sobre determinados marcadores bioquímicos, de estrés oxidativo y de inflamación. Además en los últimos años hemos dirigido varias Tesis Doctorales de Atención Farmacéutica, en las cuales se observa la importancia del papel del farmacéutico comunitario en la mejora de la calidad de vida de la población.

### Ponencias

- *Presentación del Grupo de Investigación.*  
Dra. Pilar Zafrilla Rentero.
- *Compuestos bioactivos del vino tinto y su efecto a nivel sistémico.*  
Dr. Javier Marhuenda Hernández.
- *Pasado, presente y futuro de trabajos dirigidos en el ámbito de la Nutrición.*  
Dra. Juana M<sup>a</sup>. Morillas Ruiz.
- *Efectos saludables de la ingesta de brotes de brócoli sobre el metabolismo energético y el estado inflamatorio en adultos con sobrepeso.*  
Dra. Débora Villano Valencia.
- *Fosfodiesterasas y limitación de la función cardíaca.*  
Dr. Alejandro Galindo Tovar.

# Compuestos bioactivos del vino tinto y su efecto a nivel sistémico

✿ Javier Marhuenda Hernández ✿  
Dr. en Nutrición y Prof. del Grado en Farmacia (UCAM)

El vino tinto se encuentra dentro de la Dieta Mediterránea, habiendo demostrado efectos beneficiosos para el organismo. Los principales compuestos a los que tradicionalmente se les han atribuido los efectos beneficiosos derivados de la ingesta de vino tinto han sido los polifenoles. Sin embargo, estos compuestos han demostrado una baja biodisponibilidad a nivel intestinal, por lo que quizá otros compuestos bioactivos puedan ser parcialmente responsables los principales efectos atribuidos al vino tinto como capacidad antioxidante o cardioprotectora. Así pues, se estableció una investigación con el objetivo de demostrar cuales son los compuestos responsables de los efectos beneficiosos del vino tinto, teniendo en cuenta los nuevos avances dentro de la caracterización de vinos.

Tanto la melatonina como el hidroxitirosol están presentes en altas cantidades en vinos tintos, pero no se encuentran en mostos, por lo que su formación se debe principalmente al proceso de vinificación. Además del proceso de vinificación, el proceso de crianza también modifica el contenido de melatonina e hidroxitirosol, disminuyendo el contenido del primero y aumentando el del segundo. Tanto los mostos como los vinos tintos poseen otros dos compuestos bioactivos, el ácido homovanílico se encuentra mayoritariamente en vinos tintos mientras que el alcohol homovanílico es el principal compuesto bioactivo presente en los mostos. Finalmente, los diferentes polifenoles se encuentran en una cantidad reducida, siendo más relevante el contenido total de compuestos fenólicos,

que la diferenciación individual de cada uno. Al igual que la melatonina, éstos aumentan con la vinificación y disminuyen con la crianza de los vinos estabilizados.

La ingesta de vino tinto reduce el estrés oxidativo del organismo, medido por la excreción de isoprostanos en orina, en mayor medida que la ingesta de mosto y etanol. Este descenso se debe principalmente al contenido en hidroxitirosol. Asimismo, la ingesta de vino tinto ejerce un efecto cardioprotector al reducir la excreción urinaria de prostaglandinas pro-inflamatorias (2,3-dinor-11- $\beta$ -PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) y aumentar la de prostaglandinas vasodilatadoras (PGE1), mediada por su contenido en melatonina e hidroxitirosol. La ingesta de vino tinto reduce el estrés oxidativo del sistema nervioso central, medido por la excreción de neuroprostanos y F2-dihomo-isoprostanos en orina, en mayor medida que la ingesta de mosto y etanol. El contenido en melatonina parece ser el responsable de la disminución en la formación de F2-dihomo-isoprostanos y su posterior excreción urinaria. De la misma manera, la ingesta de hidroxitirosol es la culpable de la disminución en la excreción urinaria de neuroprostanos. La ingesta de vino tinto, y mosto en menor medida, reduce el estrés oxidativo y la oncogénesis ligada al daño al DNA gracias a su contenido en ácido homovanílico, medido por la disminución en la concentración plasmática de 8-OH-2'-desoxiguanosina, 8-OH-guanina principalmente. Asimismo la ingesta de vinos parece ejercer efecto vasodilatador mediado por la acción del óxido nítrico, gracias a su

contenido en melatonina y ácido homovanílico, y su influencia en el incremento plasmático de cGMP.

Finalmente, otros nuevos compuestos descritos por primera vez en la matriz del vino tinto (los fitoprostanos), podrían ejercer los efectos antiinflamatorios observados en el vino tinto. La gran concentración de fitoprostanos observada en los vinos y mostos podría ser un factor importante en los efectos cardioprotectores o cerebrovasculares del vino tinto y la dieta mediterránea debido a sus posibles efectos anti-inflamatorios. Sin embargo, son necesarios más ensayos clínicos con seres humanos y con modelos animales para dilucidar cómo los fitoprostanos podrían mejorar el sistema cardiovascular o ejercer efectos neuroprotectores y, por tanto, su importancia para la salud humana.

# Pasado, presente y futuro de trabajos dirigidos en el ámbito de la Nutrición

✿ Juana M<sup>a</sup> Morilla Ruiz ✿

Dra. en Ciencias de la Salud y Prof. del Grado en Farmacia (UCAM)

Durante la presentación realizada el 28 de septiembre de 2017 en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, expuse algunos de los proyectos de investigación en los que he colaborado y/o dirigido, enmarcados en el ámbito de la Nutrición Humana y la Tecnología de la Alimentación, durante los treinta años que llevo dedicada a la labor docente investigadora.

Desde 1986 que, en los laboratorios del Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, dirigida por los Dres. Antonio Sánchez Pozo y Ángel Gil, iniciase mi andadura con el proyecto titulado “*Efecto de la suplementación con nucleótidos en fórmulas lácteas maternas sobre el metabolismo lipoproteico*” (que dio origen a mi Tesina de Licenciatura en Farmacia), hasta la actualidad, en la Universidad católica San Antonio de Murcia, he dedicado la tarea investigadora a trabajar en el conocimiento del estrés oxidativo en diferentes colectivos (ancianos, deportistas, enfermos de Alzheimer, pacientes críticos...) a través del análisis con diferentes marcadores bioquímicos (TAS, enzimas antioxidantes como SOD, GR, GPx, productos de oxidación como MDA, isoprostanos, 8OHdG, grupos carbonilo, etc). En relación a ello también hemos desarrollado nuevos alimentos antioxidantes dirigidos a poblaciones específicas como deportistas y enfermos de Alzheimer. Por la relación del estrés oxidativo con multitud de patologías, también desarrollo proyectos en los que se evalúa el efecto de diferentes alimentos y sus nutrientes específicos, sobre el estado oxi-

dativo en pacientes críticos, y pacientes con enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. Otra línea de investigación que también vengo desarrollando en estos años es la que analiza la relación entre la dieta y el riesgo cardiovascular, especialmente en lo referente a los distintos tipos de grasas que constituyen la dieta.

En todos los proyectos de investigación desarrollados en el ámbito de la Nutrición Humana, es imprescindible y así lo venimos realizando, la evaluación nutricional de la población sujeta a estudio, desde el punto de vista dietético, bioquímico y antropométrico. De este modo son múltiples los estudios realizados con mi dirección, supervisión y colaboración en colectivos diversos: escolares, adultos, mujeres climatéricas, ancianos, enfermos renales, enfermos cardiovasculares, pacientes de patologías neurodegenerativas y deportistas (ciclistas, bailarinas de danza...). Por lo tanto, estudios epidemiológicos también constituyen otra línea de trabajo en mi quehacer habitual.

Dada la relación entre la Nutrición y la Alimentación humanas, también he desarrollado proyectos en los que la Tecnología alimentaria ha supuesto un punto clave en el diseño de bebidas funcionales, así como de evaluación de la influencia del tipo de cultivo en las propiedades nutricionales de productos agrícolas.

Y no puedo terminar, sin nombrar otro tipo de proyectos en los que el conocimiento de la Nutrición Humana ha sido el soporte para desarrollar intervenciones sociales rela-

cionadas con población inmigrante, mujeres en riesgo de exclusión social y actualmente en poblaciones malnutridas del tercer mundo.



# Efectos saludables de la ingesta de brotes de brócoli sobre el metabolismo energético y el estado inflamatorio en adultos con sobrepeso

✿ Débora Villano Valencia ✿

Dra. en Farmacia y Prof. del Grado en Farmacia (UCAM)

## Resumen CVitae

La Dra. Débora Villano Valencia es Doctora en Farmacia por la Universidad de Sevilla en el Área de Nutrición y Bromatología. Ha sido investigadora post-doctoral en el centro de investigación INRAN de Roma. Ha publicado numerosos artículos SCI y capítulos de libros relacionados con el efecto in vivo de los compuestos de origen vegetal en patologías con componente oxidativo e inflamatorio. Actualmente trabaja como profesora en el Grado de Farmacia en la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) y realiza su investigación en el Grupo de Grupo de Nutrición, Estrés Oxidativo y Biodisponibilidad de la UCAM. Sus líneas de trabajo incluyen la caracterización de los compuestos fitoquímicos presentes en alimentos de origen vegetal y evaluación de sus efectos biológicos en estudios de intervención nutricionales.

## Resumen ponencia

Los brotes de brócoli (*Brassica Oleracea* L. Var. *Italica*) son un producto saludable rico en nutrientes con efectos beneficiosos para la salud, como los glucosinolatos y los isotiocianatos.

En el presente proyecto de investigación se ha llevado un estudio de intervención nutricional con 40 voluntarios con sobrepeso. Durante 10 semanas los voluntarios consumieron diariamente una ración de (25g/día). Posteriormente hubo un periodo de

seguimiento de 10 semanas sin consumo de brotes de brócoli. Se midieron parámetros antropométricos como porcentaje de grasa corporal, peso, IMC y se registraron datos de actividad física y hábitos dietéticos. Se realizaron determinaciones del estado inflamatorio de estos sujetos, a través de los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  y proteína C-reactiva (CRP). Observamos descensos significativos en los niveles de IL-6 y CRP tras 70 días de consumo de brócoli. Los descensos fueron más acusados en las personas que tenían niveles basales más altos. Ambas proteínas están implicadas en el mantenimiento de un cierto estado inflamatorio en personas con sobrepeso y obesas. Este estudio representa un avance importante en los estudios nutricionales ya que se incluyó porciones dietéticas de brotes de brócoli y no suplementación a grandes dosis. Las cantidades consumidas reflejan un patrón real de consumo diario por parte de la población. Por ello los resultados obtenidos son muy prometedores y avalan la conexión beneficiosa entre los glucosinolatos y el mantenimiento de una buena salud.



# Fosfodiesterasas y limitación de la función cardíaca

✿ Alejandro Galindo Tovar ✿

Dr. en Farmacia y Subdirector. del Grado en Farmacia (UCAM)

Actualmente el 30% de las dianas farmacológicas son receptores acoplados a proteína Gs. Concretamente en el corazón humano el 80% de los receptores son  $\beta$ 1-adrenérgicos. Los efectos son mediados a través de Gs  $\rightarrow$  Adenilato Ciclasa  $\rightarrow$  AMPc  $\rightarrow$  Proteína Quinasa A, y median funciones, Cronotrópicas, Inotrópicas, Lusitrópicas y Metabólicas. Las fosfodiesterasas son las enzimas encargadas de hidrolizar el AMPc y son responsables de limitar los efectos causados a través de los receptores acoplados a proteína Gs. Los principales avances han consistido en identificar las diferentes familias de fosfodiesterasas que participan en la señal producida por diferentes receptores ( $\beta$ 1-adrenérgicos,  $\beta$ 2-adrenérgicos y 5HT-4), en diferentes especies, (Humano, porcino, roedores) y en diferentes tejidos cardíacos. Destacando especialmente la falta de regulación en el Nódulo Sinusal, donde parece coexistir dos conjuntos diferentes de AMPc, uno basal y otro activado, con diferente regulación.



*8ª Sesión del Ciclo de Investigadores Región de Murcia:  
Mesa Redonda*

**'Regeneración y reparación de tejidos.  
Biomateriales, Ortobiología e Ingeniería  
de Tejidos'**

*Grupo Investigación de la UCAM*

5 de octubre de 2017

PONENTES

**Dr. Luis Meseguer Olmo**

Cirujano Ortopédico e Investigador Principal

**D<sup>a</sup>. Patricia Ros Tárraga**

Biotechnóloga e investigadora pre DOC

**D. Rubén Rabadán Ros**

Biólogo e investigador pro DOC

**D. José Acosta Martínez**

Biólogo e investigador pro DOC

**D. Andrés Parrilla Almansa**

Médico Radiólogo e investigador pre DOC

**D. Abel Lozano Pérez**

Doctor en Ciencias Químicas e investigador asociado

**D. Salvador Aznar Cervantes**

Doctor en Ciencias Biológicas e investigador asociado

PRESENTACIÓN Y BIENVENIDA

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

# Regeneración y reparación de tejidos. Biomateriales, Ortobiología e Ingeniería de Tejidos

## Resumen



Participantes de la mesa redonda, de izquierda a derecha: D. xxxxx, D. Ginés Madrid García, D. Rubén Rabadán Ros, D. José Acosta, D. Luis Meseguer Olmo, D. Salvador Aznar Cervantes, D<sup>a</sup>. Patricia Ros Tárraga, D. Abel Lozano Pérez, D. Andrés Parrilla Almansa y D. Manuel Clavel-Sainz Nolla.

### Programa

- *Presentación del Evento “Aquí y ahora en la regeneración y reparación de tejidos. Biomateriales e Ingeniería de Tejidos”.*  
Dr. D. Luis Meseguer Olmo.

### *del hueso y biomateriales.*

D. Andrés Parrilla Almansa

- *Nanopartículas de fibroína de seda como vehículo de moléculas bioactivas; aplicaciones en medicina regenerativa.*  
Dr. D. Abel Lozano Pérez.

### Ponencias

- *Parte I: Desarrollo de materiales cerámicos de silicofosfato cálcico, como alternativa al uso de injertos óseos en regeneración ósea.*  
D<sup>a</sup>. Patricia Ros Tárraga.
- *Parte II: Respuesta biológica in vitro e in vivo.*  
D. Rubén Rabadán Ros.
- *Avances en la impresión 3D de biomateriales.*  
D. José Acosta Martínez.
- *Estudio morfológico predictivo mediante TC*

- *Potencial de la fibroína de la seda como material en ingeniería de tejidos.*  
Dr. D. Salvador Aznar Cervantes.

*Ciclo de Sesiones Divulgativas: Mesa Redonda*

**'Seguridad alimentaria;  
¿podemos estar tranquilos?'**

19 de diciembre de 2017

PONENTES

**D. Jesús Carrasco Gómez**

Jefe de Servicio de Seguridad Alimentaria y Zoonosis de la Consejería de Salud de Murcia

**D. Gaspar Ros Berruezo**

Catedrático de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Veterinaria de Murcia

**D. Pedro Olivares Sánchez**

Responsable Veterinario de I+D+I del Grupo Fuertes (El Pozo Alimentación)

MODERA

**D. Blas Marsilla de Pascual**

Académico de Número de la Academia de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia.

Académico Correspondiente 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

y

**Excmo. Sr. D. Cándido Gutiérrez Panizo**

Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias

# Seguridad alimentaria; ¿podemos estar tranquilos?

## Resumen



Participantes de la mesa redonda de izquierda a derecha: D. Jesús Carrasco Gómez, D. Blas Marsilla de Pascual, D. Ginés Madrid García, D. Cándido Gutiérrez Panizo, D. Gaspar Ros Berruezo y D. Pedro Olivares Sánchez.

El concepto de alimentación saludable, si bien pone énfasis en el equilibrio y proporción de nutrientes que contienen los alimentos, incluye también la seguridad de los mismos como exigencia previa a cualquier otra consideración. El desarrollo de la tecnología de los alimentos ha sido espectacular en los últimos años. Sin embargo, no ha sido posible evitar que sigan surgiendo problemas y retos relacionados con la alimentación que constituyen una gran preocupación para los organismos que se ocupan de la salud y de la producción, como son la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Los estilos de vida de la sociedad actual han potenciado situaciones que aumentan el número de personas afectadas en caso de aparición de toxiinfecciones alimentarias:

- La frecuencia del uso de la restauración colectiva.
  - Los sistemas de conservación, que exigen conocimientos de quienes los usan.
  - La nueva estructura familiar y su organización: agrupación de compras, separación del momento de elaboración del de consumo, autonomía en las decisiones de consumo de alimentos desde edades tempranas...
- Para la FAO, “Existe seguridad alimentaria cuando todas las personas tienen en todo momento acceso físico y económico a suficientes alimentos inocuos y nutritivos para satisfacer sus necesidades alimentarias y sus preferencias en cuanto a los alimentos, a fin de llevar una vida activa y sana”. Existe seguridad si se dan cuatro condiciones:
- La producción y el consumo masivo de alimentos, muchos de ellos elaborados y con una compleja cadena alimentaria.
  - Una oferta y disponibilidad de alimentos adecuadas.
  - La estabilidad de la oferta sin fluctuacio-



nes ni escasez en función de la estación o del año.

- El acceso a los alimentos o la capacidad para adquirirlos.
- La buena calidad e inocuidad de los alimentos. En el entorno de los países de la Unión Europea la consecución de las tres primeras condiciones está generalizada, por lo que podríamos decir que existe seguridad alimentaria cuando los alimentos están en buenas condiciones higiénicas y son inocuos para la salud.

## **Ponencias**

- *El Plan Nacional de control de la cadena alimentaria como herramienta de garantía.*  
D. Jesús Carrasco Gómez.
- *Verdades sobre la nutrición y tendencias actuales.*  
D. Gaspar Ros Berruezo.
- *¿Cómo garantiza la industria la seguridad alimentaria?.*  
D. Pedro Olivares Sánchez.



# Conferencias



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

*Ciclo de Conferencias Técnicas*

**'Acercamiento a los aspectos éticos  
y legales de las enfermedades infecciosas;  
a propósito del virus del ébola'**

Impartida

**Dr. D. Rafael Pacheco Guevara**

Doctor en Medicina y en Especialista en Medicina Legal y Forense  
Responsable de la Unidad de Medicina Legal del Hospital Reina Sofía

Apertura y bienvenida

**Dr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

Presentación del Conferenciante

**Dra. D<sup>a</sup>. Carmen Sánchez Álvarez**

Académica Numeraria de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

16 de febrero de 2017

# Acercamiento a los aspectos éticos y legales de las enfermedades infecciosas; a propósito del virus del ébola

## Resumen

Al comienzo de la década de los 80 del pasado siglo, mientras disfrutábamos de la llamada “pax antibiótica” y en la creencia de que las enfermedades infecciosas eran un penoso recuerdo del pasado, en el país más desarrollado del mundo, aparece una enfermedad mortal que afecta a personas jóvenes, resultando tener origen vírico y ser contagiosa (VIH). La comunidad científica se muestra sorprendida, al comprobar el pronóstico letal y la inexistencia de fármacos eficaces. Pronto se conoce que muchos de los infectados son homosexuales y/o drogadictos...

Con independencia de las connotaciones clínico-asistenciales e investigadoras, desde su comienzo, el SIDA actúa como un potentísimo “catalizador” para el desarrollo y la puesta al día de la Ética Biomédica. Rápidamente surgen serios dilemas de naturaleza bioética: privacidad, confidencialidad, miedo al contagio (estigmatización, rechazo, marginación y abandono), elección del lugar apropiado para la dispensación de una atención médica digna, formación del personal sanitario para evitar su contaminación, información a terceros, equidad en el tratamiento paliativo, financiación del gasto generado, etc.

Transcurridas varias décadas, asumidas las medidas protectoras universales, conseguido con los antirretrovirales que el sida sea una enfermedad crónica y avanzada la investigación para el hallazgo de una vacuna eficaz, surge una nueva alarma sanitaria internacional, a causa de otro virus, el del Ébola, conocido desde hace 40 años en el continente africano y causante de una alta mortalidad: 11.000 fallecidos de los 30.000 infectados.

Cuando empiezan a verse afectados ciudadanos occidentales y la población en riesgo somos todos, los países más avanzados reaccionan y adoptan una serie de medidas de salud pública, epidemiológicas, asistenciales y legales.

Es oportuno analizar, con criterio crítico y desde el punto de vista ético, la experiencia adquirida tras las decisiones tomadas, su oportunidad y acierto, lo que se hizo, lo que se pudo haber hecho y lo que no se debió hacer, así como los resultados que se obtuvieron.

Lo anterior, con vistas al adiestramiento y competencia resolutoria frente a posibles nuevos brotes epidémicos, con éste u otro agente patógeno, en persecución del mayor bien para la seguridad y el mejor tratamiento de los pacientes y de la población en general.



El Dr. D. Rafael Pacheco Guevara, murciano de Lorca, es Doctor en Medicina y Especialista en Medicina Interna y Medicina Legal y

Forense. Diplomado en Dirección Hospitalaria y Responsable de la Unidad Medicina Legal Hospital Reina Sofía. Es, asimismo, Presidente Comité Ético Asistencial del Área VII de Salud de la Región de Murcia (Hospital Reina Sofía) y Profesor Asociado de Medicina Legal y Ética en la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Pertenece al Consejo Asesor Regional de Ética Asistencial “Dr. Gómez Rubí” de la Consejería de Sanidad de Murcia, así como al Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Murcia. Es también miembro del Centro de Estudios de Bioderecho y Ética de la Salud (CEBES) de la Universidad de Murcia.

Es Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia y Presidente de la Comisión de Recursos del Colegio de Médicos de Murcia.

Es autor de numerosas ponencias y comunicaciones orales en los ámbitos de Medicina Legal, Bioética, Deontología Médica y Gestión Sanitaria. Ha escrito 3 libros, 12 capítulos en obras compartidas y 60 artículos en revistas médicas.

Fue Director Médico del Hospital Los Arcos (San Javier) y del Hospital General Universitario de Murcia, así como Director Gerente del Hospital Reina Sofía de Murcia.





# Discurso de presentación

## del Dr. D. Rafael Pacheco Guevara

✿ Carmen Sánchez Álvarez ✿

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

Tengo el honor de presentar en esta Real Academia al Dr. Rafael Pacheco que disertará esta tarde sobre “*Principales aspectos éticos y médico-legales de las enfermedades infecciosas: a propósito del virus del Ebola*”

Presentar al Dr. Rafael Pacheco, Académico correspondiente de esta institución, es harto difícil, dado que su trayectoria profesional es muy amplia, habiendo ocupado múltiples cargos: es Profesor de la Universidad de Murcia en la cátedra de Medicina Legal y bioética, profesor invitado en la UCAM, presidente del comité Ético asistencial del área VII

de la Región de Murcia, Miembro del consejo asesor regional de ética asistencial, presidente de la comisión de recursos del Colegio Médico de Murcia, ha ocupado cargos directivos como director gerente del Hospital de Los Arcos del Mar Menor y posteriormente del Hospital Reina Sofía de Murcia, actualmente es Jefe de la Unidad de Medicina Legal Hospitalaria en este último hospital. Ha escrito y publicado varios libros (Sin ética no es medicina, La trilogía médica, Trato y tratamiento).

Pero resulta más fácil presentar su faceta humana: El Dr. Pacheco es un gran comuni-



De izquierda a derecha: D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D<sup>a</sup>. Carmen Sánchez Álvarez, D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro, D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> del Rocío Álvarez López, D. Rafael Pacheco Guevara y D. Ginés Madrid García.

gador, de verbo fácil y mente rápida, culta, alegre, atrevida y valiente en sus comentarios, con la verdad por delante, sin ofender nunca. : Hay dos palabras que lo definen: PROFESOR Y AMIGO Como profesor ejerce la docencia en cualquier situación, con naturalidad y brillantez.

Como amigo, único: Personalmente tengo que revelarles que fue mi director de tesis, por tanto mi profesor, y a gala tengo presumir de su amistad. Hace años, cuando dejaste el cargo de Director del hospital te despedí con unos pequeños versos, en los que reconocía tu bondad para tus amigos:

*En invisibles estantes del despacho director  
Ordenaste los problemas: los tuyos en un cajón,  
Los del trabajo entre manos, Los del enfermo  
entre cejas  
Y los de los amigos, esos, debajo de la chaqueta*

Todo mi agradecimiento por compartir tus conocimientos con nosotros.

# Acercamiento a los aspectos éticos y legales de las enfermedades infecciosas; a propósito del virus del ébola

✿ Rafael Pacheco Guevara ✿

Doctor en Medicina y en Especialista en Medicina Legal y Forense  
Responsable de la Unidad de Medicina Legal del Hospital Reina Sofía

- Recuerdo de las actitudes médicas predominantes ante las enfermedades infecciosas, en el comienzo de la década de los 80 del pasado siglo.  
("Pax Antibiótica": eran consideradas como algo del pasado paupérrimo y casi vergonzante).

## Sida

- La aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
- El origen africano y la localización norteamericana de los primeros casos conocidos y descritos.
- La rápida estigmatización social de los afectados (miedo, rechazo y desprecio) (Homosexuales/Drogadictos).
- El sida como revulsivo y catalizador para la asistencia, la investigación (terapias/vacunas), y para la dinamización de la Ética Médica: Privacidad, confidencialidad, información a terceros, derecho a la asistencia sanitaria, rechazo al contagio, medidas sanitarias y sociales (... sidatorios?).
- En los últimos 60 años, desde la Ética Médica de siempre, la Bioética ha avanzado con rapidez: por las sentencias

de los tribunales de justicia americanos, por el acierto (sonoridad y plasticidad) del término acuñado (Potter), por la evolución de la ciencia médica y el avance en madurez de las sociedades occidentales (derechos de las personas y exacerbación de los de los enfermos) y, también, por la aparición del sida.

- Se calcula que, sin el Sida, y respecto al desarrollo de la Bioética, estaríamos unos 20 años más atrasados.

## Ébola

- El reciente brote epidémico de la enfermedad por el virus del Ébola (2014), generó alarma social general. Ambos virus comparten un origen geográfico africano (río Ébola, afluente del río Congo).
- De nuevo, ha sido necesario un replanteamiento de estructuras asistenciales y "mentales", así como de determinados conceptos éticos y preceptos legales.
- **Colisión entre el derecho individual a la protección de los datos de salud y el derecho de todos a saber** (para estar advertidos ante una amenaza grave).  
Como norma: prevalece el interés general al particular...por lo que es indispensable la detección y control del

afectado, pero la experiencia nos hace esperar el inmediato rechazo por temor al contagio (el riesgo cierto de cualquier enfermedad de carácter infecto-transmisible, frente a la que no se dispone de tratamiento eficaz).

- El reto está en articular procedimientos garantizadores de la protección a los no contaminados, evitando, hasta donde sea posible, la difusión general de las identidades de los afectados. La anonimización de los datos de salud es preferible, siempre que sea posible. Esta patología es, por motivos obvios, de declaración obligatoria y urgente.
- Hay que tener en cuenta tanto el derecho a saber, como la natural incertidumbre de quienes han sido contactos recientes: familiares, compañeros de trabajo, amigos, vecinos.
- Rápida relación, por parte de la población, entre el contagio y el supuesto mal funcionamiento del servicio público de salud: críticas, reclamaciones y litigios en demanda de compensaciones e indemnizaciones.

#### Alguna cuestiones:

- A.- ¿Por qué no se ha actuado a tiempo para evitar el brote?
- B.- ¿En qué han fallado las estrategias preventivas?
- C.- En el caso ya vivido... ¿Por qué fueron repatriados los contagiados? (Lo más básico en epidemiología es aislar el foco: lo posible y cuanto antes).
- D.- ¿Debió blindarse el país, a tiempo?
- Respecto al Principio Bioético de la Autonomía y el consecuente Derecho al Consentimiento.
  - ¿Podría un paciente rechazar el ingreso hospitalario para ser tratado?

- No... Estaríamos ante un caso de ingreso forzoso involuntario, por grave riesgo para terceros.

- Problemas de índole profesional-laboral (Personal sanitario).

#### Reflexiones:

- A.- ¿Quiénes habrían de ser los designados para tratar a estos pacientes?
- B.- ¿En qué hospitales y por qué servicios?
- C.- ¿Cuáles serían los criterios correctos para su designación?
- D.- ¿Cuál ha de ser el papel a desempeñar por la Atención Primaria?
- E.- ¿Con que medios materiales de protección deberán contar los intervinientes?
- F.- ¿Cuánta formación específica precisarán y podrán exigir?
- G.- ¿Cómo resolver el conflicto entre el deber de socorro y el derecho a la protección de la propia salud?
- H.- ¿Cómo actuar, si se agotan los voluntarios?
- I.- ¿Surgiría la sensación de agravio comparativo, frente al colega no implicado?
- J.- ¿Todos sabrían manejar el riesgo asumido y la responsabilidad ante terceros, derivada de un contagio?
- K.- ¿Aparecería un desmesurado absentismo fraudulento?
- Posibles reclamaciones tras las muertes, secuelas, daños morales y familiares.
  - A.- El juzgado de instrucción nº 21 de Madrid ha determinado que los protocolos que aplicó la Consejería de Sanidad de la comunidad madrileña en los casos de contagios por Ébola fueron correctos.
  - B.- Se decretó el archivo de la denuncia presentada por la auxiliar de enfermería Teresa Romero (primera infectada en España, fuera de África.

- C.- No se considera acreditada la existencia de errores en los protocolos, no pudiendo determinarse ningún fallo de seguridad.
- D.- Apoyándose en el informe de la Inspección de Trabajo, se determinó que el material con el que contó el personal sanitario y la información recibida era suficiente para prevenir el contagio.
- Dilemas relacionados con el Principio Bioético de Justicia, del que deriva el derecho a la Equidad:
    - A.- ¿Cuántos recursos materiales y personales se dedicarían a esta enfermedad?
    - B.- ¿De donde se podrían detraer? (Valga como ejemplo, conocer el dato de que la tuberculosis ocasiona cada año en España, un gasto superior a 50 millones de euros)
    - C.- ¿Se generaría un desbordamiento de la asistencia universal y gratuita?
    - D.- ¿Serían cuestionados el altruismo y la solidaridad ciudadanas?
  - Algunas reflexiones complementarias:
    - A.- ¿Es útil y operativo exigir participación, a un profesional sanitario con pánico o miedo insuperable?
    - B.- ¿Aparecerán eventos adversos, por errores derivados de esa situación psicológica?
    - C.- ¿Será conveniente/necesario incentivar a quienes asuman ese riesgo cierto?
      - 1- emolumentos económicos
      - 2- libranzas
      - 3- reconocimientos profesionales y curriculares
      - 4- agradecimiento público general
  - Otra Reflexión crítica
    - A.- Hasta hace bien poco: escaso interés sanitario, estratégico, económico, investigador y terapéutico (durante 40 años).

B.- ¿Es éticamente defendible el hecho consistente en que, únicamente cuando la enfermedad ha amenazado a la comunidad internacional, se hayan puesto en marcha los esfuerzos necesarios para combatirla con contundencia?

## Zika

- Brasil, 2015: transmisión por mosquitos.
  - A.- Microcefalia del RN (con grave daño cerebral: retraso mental) y afecciones auto inmunes neurológicas (Síndrome de Guillain-Barré).
  - B.- Diagnóstico complejo, por reacciones cruzadas con otros virus: dengue, fiebre amarilla. A veces se diagnostica sólo por criterios clínicos y epidemiológicos.
  - C.- Informe de la OMS y de la Organización Panamericana de la Salud (Abril, 2016).-
- Cuestiones y desafíos éticos: Alto grado de incertidumbre por escasa evidencia disponible:
  - En el ámbito de la atención a la salud
  - Respecto a la salud pública
  - En relación con la investigación.
- Constituye un imperativo ético el derecho de las mujeres a poder elegir entre todas las opciones reproductivas relevantes.
- Se les ha de dar información honesta, veraz y transparente.
- Han de respetarse las creencias y los valores diferentes de las mujeres
- Debe asumirse la decisión de la embarazada:
  - A.- anticoncepción
  - B.- interrupción de la concepción

C.- llegada a término del embarazo  
 D.- valoración de la transmisión tardía por el espermatozoides (¿medios de barrera?)

- Necesario apoyo social e institucional.
- La investigación es un deber ético y los datos y resultados han de ser compartidos.
- La participación en las investigaciones ha de ser voluntaria y, si es posible, con Consentimiento Informado. Es perseguible una cierta confidencialidad.
- Deben participar especialistas en ética, al elaborar los protocolos de investigación.
- La solidaridad debe guiar la colaboración entre los países.
- Hay que ayudar y apoyar económicamente a las naciones más desfavorecidas.

estar fundamentadas y bien coordinadas.

- 7- La total equidad es algo tan perseguible como difícil de conseguir.
- 8- Si seguimos haciendo un mal uso de los antibióticos, antes de 30 años, morirá más gente de enfermedades infecciosas que de cáncer.
- 9- El cambio climático es una realidad incuestionable que generará numerosos nuevos brotes epidémicos (víricos y bacterianos).
- 10- Sin ética, no hay medicina.

### **Reflexiones finales, surgidas a propósito de estas tres enfermedades:**

... A modo de Decálogo

- 1- La Humanidad no está libre, ni mucho menos, de los agentes infecciosos (virus y bacterias).
- 2- La pobreza es un factor muy determinante de la probabilidad de contagio y muerte. (Código postal/código genético).
- 3- La globalización y los actuales medios de transporte de pasajeros favorecen los contagios.
- 4- Siempre ha de prevalecer el interés general sobre el particular.
- 5- Los derechos de las personas enfermas, y por encima de todos, su dignidad, en todo momento han de ser respetados.
- 6- Las medidas de Salud Pública han de

Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

*Ciclo de Conferencias Técnicas*

**'Osteogénesis a distracción;  
de la taumaturgia a la ciencia'**

(Evolución de la elongación ósea como método  
reconstrutivo del aparato locomotor del siglo XX al XXI)

Impartida

**Dr. D. César Salcedo Cánovas**

Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología

Coordinador de la Unidad de Referencia Nacional (CSUR) de Cirugía Ortopédica  
Infantil en el Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca"

Apertura, bienvenida y presentación

**Dr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

8 de marzo de 2017



Dr. César Salcedo Cánovas acompañado de su esposa e hijos, D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. Ginés Madrid García y D.ª M.ª del Rocío Álvarez López.

**E**l Dr. César Salcedo Cánovas nació en Murcia en el año 1.974. Estudió Medicina en la Universidad de

Murcia, licenciándose en el año 1.998. Realizó la Residencia en Cirugía Ortopédica y Traumatología en el Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” entre los años 1999 y 2004. Realizó estancias formativas en Cirugía Ortopédica Infantil en Lituania y Estados Unidos y, en el año 2016, obtuvo el grado de Doctor con la calificación de Sobresaliente Cum Laude en la Universidad de Murcia. Desde entonces y hasta la actualidad es Profesor Asociado Clínico de Cirugía Ortopédica y Traumatología en la Facultad de medicina de nuestra Universidad. Su tarea asistencial la realiza como Coordinador de la Unidad de Referencia Nacional (CSUR) de Cirugía Ortopédica Infantil en el Hospital Virgen de la Arrixaca.

El Dr. Salcedo pertenece a las siguientes Sociedades Profesionales:

- Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
- SEFEx (Sociedad Española de Fijación Externa)
- SOMUCOT (Sociedad Murciana de COT)

- GETOI (Grupo del Estudio de Traumatología y Ortopedia Infantil)
- Secretario General de la Sociedad Española de Fijación Externa SEFEX
- Presidente de SEFEx-CR desde el año 2015 y Director de la Revista Española de Fijación Externa
- Miembro fundador de la Sociedad Española de Ortopedia Infantil SEOP.
- Secretario General de la Sociedad Española de Ortopedia Pediátrica desde 2016.
- Dirige la Revista de la Sociedad Española de Fijación Externa

El Dr. César Salcedo, tiene un amplio currículum investigador con 40 publicaciones científicas en revistas y libros de su especialidad.

Ha sido distinguido con 7 premios y becas en el ámbito de la Cirugía Ortopédica y Traumatología Infantil



# Osteogénesis a distracción; de la taumaturgia a la ciencia

(Evolución de la elongación ósea como método reconstructivo del aparato locomotor del siglo XX al XXI)

✿ César Salcedo Cánovas ✿

Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología

Coordinador de la Unidad de Referencia Nacional (CSUR) de Cirugía Ortopédica Infantil en el Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca"

## Introducción

La osteogénesis a distracción (OD) es un proceso biomecánico en el que una tracción o sollicitación a tensión de forma constante y con cadencia regular sobre dos segmentos óseos previamente osteotomizados produce una regeneración ósea siempre y cuando se disponga de un sistema de elongación estable que preserve el aporte vascular. Una distracción progresiva, metódica y lenta produce un alargamiento del hueso formándose nuevo hueso, orientándose las trabéculas de cada lado a lo largo de la dirección de distracción y aproximándose. La tracción excesiva y las sollicitaciones a tensión han sido consideradas siempre como un factor predisponente a la no unión ósea por favorecer la interposición de tejido fibroso entre los segmentos óseos.

A partir de los trabajos de Ilizarov se vio que la tracción ósea, después de realizar una osteotomía, genera hueso de forma natural y, consecuentemente, abrió un campo nuevo utilizando la distracción ósea tras una corticotomía parcial, protegiendo los vasos periósticos y medulares. (Figura 1).

## El regenerado óseo

La osteogénesis a distracción es un proceso que requiere una rápida proliferación, diferenciación celular y remodelación ósea. Es posible que durante el desarrollo del nuevo tejido el número potencial de células osteogénicas generadas sea mayor que el necesario para formar hueso y que las células sobrantes se eliminen por un proceso de apoptosis. La apoptosis se puede inducir en el proceso de elongación por diferentes medios como son la vascularización inadecuada que impide la llegada de factores de crecimiento o aumentando las citoquinas o factores de crecimiento que estimulan directamente el proceso de apoptosis.

A excepción de los huesos que se forman exclusivamente por osificación intramembranosa, como la mandíbula

o los huesos planos del cráneo, los huesos del esqueleto se desarrollan por la combinación de los dos tipos de osificación, así hay trabéculas que proceden del tejido cartilaginoso que se tiñen para colágeno II y fi- bronectina y, otras, que proceden del tejido subperióstico que se forman a partir de



Figura 1. Gavril Ilizarov, padre de la osteogénesis a distracción moderna

un conglomerado de fibras que contienen colágeno III y tenascina. De forma constante, una capa celular comprimida y cartílago mineralizado separa las trabéculas derivadas del periostio de las derivadas endcondralmente.

En toda elongación influyen parámetros mecánicos y biológicos, como son la estabilidad de la fijación y el ritmo de distracción. También influyen el lugar y el tipo de osteotomía, además del periodo de latencia hasta el comienzo de la distracción, la velocidad y frecuencia de distracción diaria y las condiciones mecánicas del aparato de distracción. Sin olvidarnos de factores intrínsecos del paciente como son la edad, la etiología o el segmento a elongar.

Durante la elongación, la radiografía del neoformado óseo deja ver dos frentes de osificación radiodensos, proximal y distal, que confluyen en una banda hipodensa central. La osificación es en gran parte medular pero también se establecen puentes periósticos que envuelven el regenerado para estabilizar los fragmentos. La zona central hipodensa representa, según Ilizarov "la zona de crecimiento de la parte regenerativa de la distracción ósea" que Peltonen et al. consideran un área de síntesis molecular y de formación de nuevos capilares que se rellenan de hueso, una vez ha cesado la elongación. En la zona fibrosa central del regenerado y en el frente de mineralización se han encontrado la mayoría de las células sanguíneas y cada columna de hueso neoformado se ve rodeada por grandes sinusoides con osteoblastos en las superficies.

Una vez finalizada la elongación, en la fase de maduración, aumenta la mineralización del regenerado óseo hasta ocupar la banda fibrosa. (Figura 2)

#### CRONOLOGÍA DE UNA OSTEOGÉNESIS A DISTRACCIÓN

- **Tiempo de espera de 7-10 días (callo fibroso-hematoma), distracción a ritmo de 1 mm./día hasta la elongación deseada.**



- **Bloqueo de FE: periodo de mineralización.**



- **Sistema de anticlapso del alargamiento: periodo de dinamización.**
- **Corticalización del regenerado: retirada de la barra del FE. Carga progresiva con tutor.**

Figura 2A, 2B, 2C. Cronología de una elongación.

#### Histología del regenerado óseo en sus diferentes fases

Histológicamente la formación del hueso es una osteogénesis membranosa aunque también se han encontrado nódulos cartilagino-

osos. La presencia mayoritaria de áreas de tejido fibroso se combinan con otras de cartílago en superficies amplias, en islotes o en forma de bandas siguiendo la osificación endocral lo que está más relacionado con la vascularización que con la inestabilidad del montaje.

Peltonen et al. estudiaron la morfología del regenerado óseo durante la elongación del radio en 12 ovejas. Una semana después de comenzar la elongación, el espacio interfragmentario estaba compuesto por células hematopoyéticas y fibroblastos. El colágeno, producido por los fibroblastos en la franja central del espacio interfragmentario se organizaba de acuerdo con la dirección de distracción y los osteoblastos se observaron dispuestos a lo largo de las fibras de colágeno siendo la formación de osteoide más activa alrededor de los capilares. La mineralización, por su parte, comenzaba dos semanas después del inicio de la elongación. Durante el periodo de maduración observaron grupos separados de células cartilaginosas cerca del hueso neoformado, llegando a la conclusión de que la osteogénesis, durante la elongación, era en todo el espacio interfragmentario y siempre precedida de la formación de una matriz de colágeno organizada. Estos autores señalan que en toda osteogénesis a distracción hay una zona de síntesis y de formación de nuevos capilares; la zona central del espacio interfragmentario es ocupado por hueso, una vez ha cesado la elongación, y siempre se produce en sentido centrípeto apreciando, desde el primer momento, una organización lamelar.

La aparición de células cartilaginosas en el regenerado óseo es frecuente si bien no ocupa todas las zonas del mismo. Hay que analizar y conocer las causas de que estas células estén formando islotes en áreas muy limitadas del regenerado óseo y, hasta ahora, como se ha señalado, el cartílago que aparece en el callo de elongación se ha achacado a factores de tipo mecánico, vascular e, incluso, al modelo animal.

La osificación es de tipo membranoso y la actividad osteoide de construcción es muy

rica durante el primer año. La actividad de reabsorción es también importante demostrando una amplia actividad de remodelación del tejido óseo.

### **Biomecánica**

El movimiento de los fragmentos aumenta el exudado de moléculas con capacidad morfogénica y factores de crecimiento sustancias que junto con las células y la formación de nuevos vasos llevan a la formación de un callo exuberante. La fijación rígida minimiza el tejido de granulación y el callo externo, posiblemente porque una elevada rigidez hace inútil la presencia de factores de crecimiento. El fresado y el enclavado del canal intramedular provocan en el hueso un daño adicional que aumenta la actividad osteogénica.

Durante la reparación ósea, los tejidos adquieren una consistencia cada vez más rígida ya que los tejidos embrionarios que unen inicialmente los fragmentos de una fractura son mecánicamente insuficientes para soportar cargas. También hay que dilucidar cómo influyen los estímulos mecánicos en la diferenciación tisular y quienes son los mecanotransductores, es decir, quien se encarga de traducir los estímulos mecánicos en señales biológicas, un sistema que cambia una señal, convierte una señal mecánica en otro tipo de señal. Las solicitaciones mecánicas son fundamentales para guiar la diferenciación de las células mesenquimales. Las solicitaciones en cizallamiento son un estímulo específico para el desarrollo de las fibras de colágeno.

### **Aplicación de la osteogénesis a distracción mediante Fijación Externa en Ortopedia y Traumatología**

El ámbito asistencial en el que se desarrolla la Cirugía Ortopédica y Traumatología se ve involucrado, con frecuencia, en la resolución de patologías congénitas y adquiridas de *dismetría o discrepancia en longitud de los miembros inferiores* (Congénitas: deficiencia femoral focal proximal, fémur corto congénito, coxa vara del desarrollo, exóstosis múltiple hereditaria,

displasia del desarrollo de cadera, hemimelia peronea, hemimelia tibial, pseudoartrosis congénita de tibia, síndrome de hemihipertrofia. Adquiridas: parálisis flácidas como la poli-mielitis, espáticas como la parálisis cerebral; enfermedades vasculares como el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, infecciones generalizadas como le sepsis meningocócica, infecciones localizadas como artritis sépticas-osteomielitis y procesos inflamatorios como la Artritis Reumatoidea Juvenil, fracturas y epifisiolisis en el esqueleto en crecimiento), **hipometrías adquiridas y congénitas** como en las displasias esqueléticas del tipo fisarias con fallo en el cartílago proliferativo –hipoplasia fisaria proliferativa como la acondroplasia–, patologías genéticas como el síndrome de Turner, anormalidades endocrinas y talla baja idiopática, **desviaciones angulares axiales de los miembros inferiores y superiores** provocadas por múltiples causas, igualmente, congénitas y adquiridas y, finalmente, resecciones segmentarias óseas debidas a patología infecciosa crónica (osteomielitis y pseudoartrosis séptica) que será precisamente en lo que profundizaremos en el presente artículo. (Figura 3)

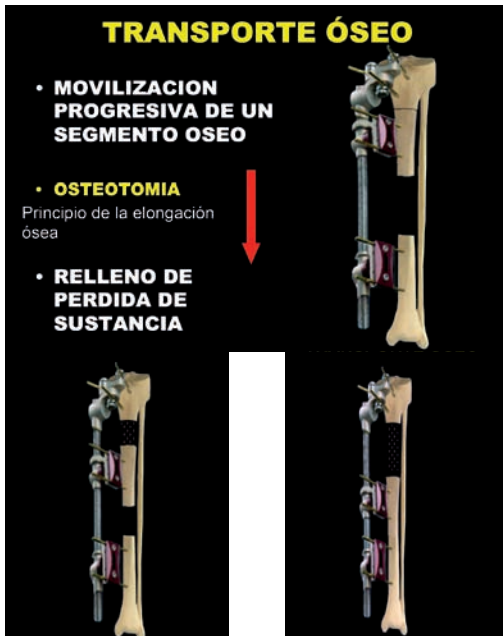


Figura 3A, 3B, 3C. Transporte óseo.

### Defectos óseos segmentarios (DOS).

Los avances en las técnicas quirúrgicas hacen más fácil el tratamiento de dicha patología y concretamente la osteogénesis a distracción diseñada por Ilizarov permite la reconstrucción de amplias pérdidas segmentarias diafisarias mediante el transporte óseo, método de reconstrucción ideal en amplios defectos segmentarios debidos a traumatismos abiertos de las extremidades o a resección segmentaria quirúrgica en procesos sépticos o tumorales. (Figura 4)

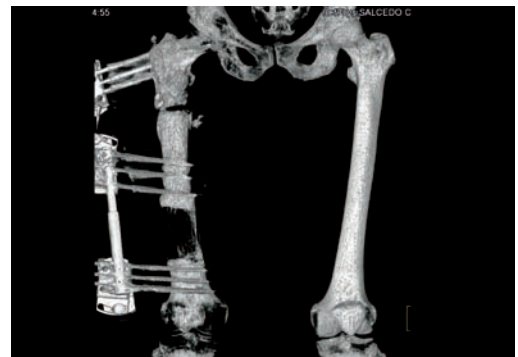


Figura 4A, 4B, 4C, 4D. Pseudoartrosis séptica tras fractura subtrocanterea de fémur de 10 cm. Tratamiento con resección segmentaria y transporte óseo.

Así pues, el origen del defecto segmentario (mayor de 4-5 cm) puede ser debido al propio traumatismo en las fracturas abiertas por alta energía, o ser secundarios a gestos quirúrgicos de amplio desbridamiento de hueso

desvascularizado, además el mismo proceso séptico a nivel del hueso origina pérdida de masa ósea. (Figura 5)

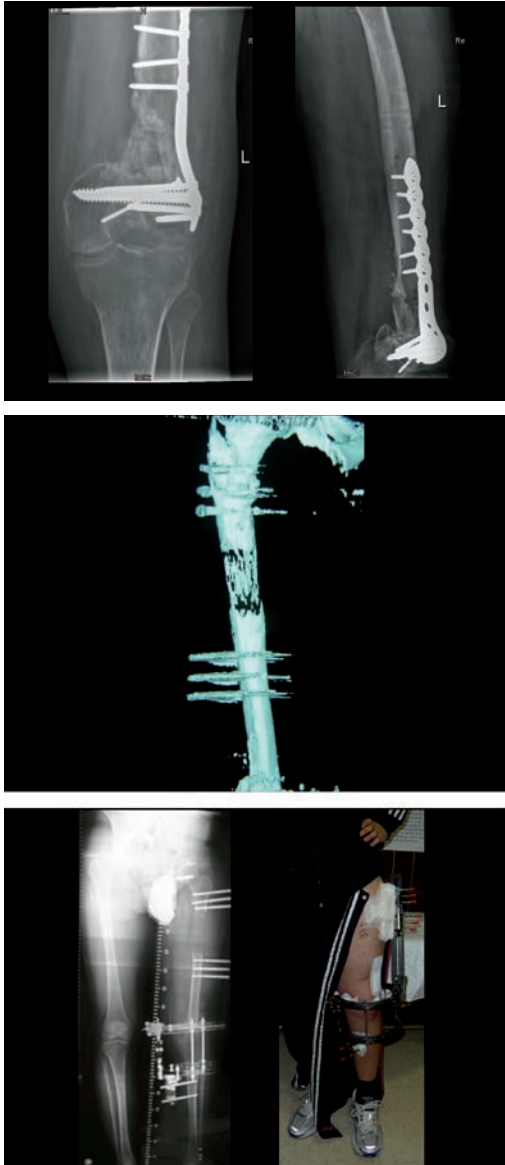


Figura 5A, 5B, 5C. Pseudoartrosis séptica tras fractura supracondílea de fémur de 14 cm. Tratamiento con resección segmentaria y transporte óseo.

En la elección de la técnica de reconstrucción uno de los factores que deben valorarse es el tamaño del defecto óseo, a efectos prác-

ticos tomamos como medida de referencia los cuatro centímetros para clasificar el defecto en pequeño o amplio. Sin lugar a dudas con la elección del método nos inclinamos hacia los procedimientos en dos tiempos, siendo primordial la erradicación de la infección antes de entrar en procesos de reconstrucción, en el primer tiempo de desbridamiento utilizamos espaciadores de PMMA-Antibiótico. Cuando alguien escoge la “unión first strategy” no puede prever cual será el resultado final, la persistencia de una supuración crónica es frecuente.

El método se fundamenta en la realización de una “corticotomía” u osteotomía de baja intensidad según sus autores, respetando al máximo la vascularización endóstica y perióstica, para inducir la formación de hueso nuevo con la distracción progresiva del foco de corticotomía 7 ó 10 días después, una vez iniciados los fenómenos de reparación ósea. Ilizarov adjudicaba la excelencia de los resultados a la especial disposición de su dispositivo, aros solidarios al hueso mediante alambres tensados y a su vez solidarios entre si mediante unas varillas roscadas que permitían la distracción o compresión entre ellos. La práctica diaria ha demostrado que ello no es así y que los dispositivos monolaterales no transfixiantes permiten obtener la misma formación de hueso.

### Valores añadidos de la Osteogénesis a distracción

El control gammagráfico establecido para valoración de la existencia de proceso séptico residual, puso en evidencia ya desde los primeros casos, la existencia de una hipervascularización no sólo del segmento óseo objeto de la reconstrucción, sino de todo el esqueleto de la extremidad. En este mismo sentido Ganey y colb. en 1994 describen la existencia de grandes cantidades de Laminina y colágeno IV en el regenerado óseo, elementos integrantes de la membrana basal de los vasos, expresión de su gran vascularización. Minematsu y colb. en 1998 demuestran mediante técnicas gammagráficas el aumento del

flujo sanguíneo durante la osteogénesis a distracción. Ello se produce constantemente en todos los pacientes sometidos al método, es un **primer valor añadido** ya que la **hipervascularización** tiene un efecto totalmente beneficioso en el tratamiento de cualquier proceso séptico.

El regenerado óseo obtenido mediante la osteogénesis a distracción tiene desde un primer momento una morfología tubular, en pocos meses se corticaliza para después madurar con un aspecto de hueso normal "vivo", no precisándose en condiciones normales el aporte de hueso para su constitución, con lo que se evita la morbilidad en la zona dadora. Fundamentalmente y desde el punto de vista puramente mecánico la forma tubular es la estructura más ligera y resistente y que una vez ha alcanzado la completa maduración no puede diferenciarse del hueso normal, éste sería para nosotros el segundo valor añadido del método. (Figura 6)

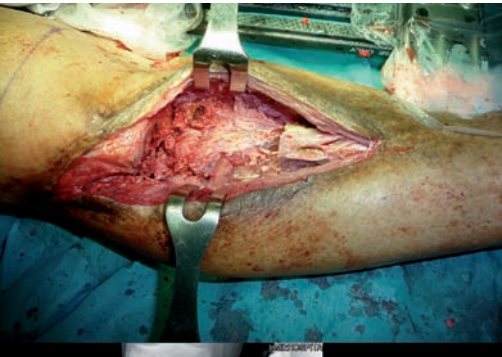
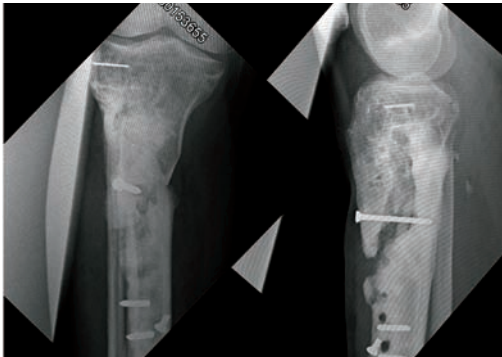
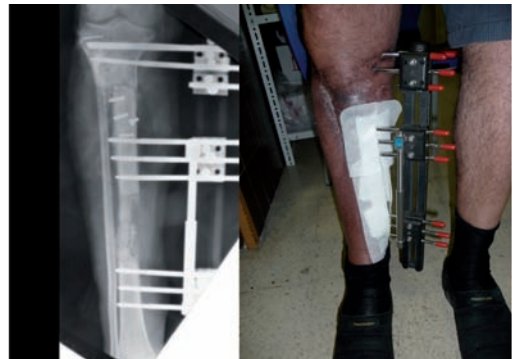
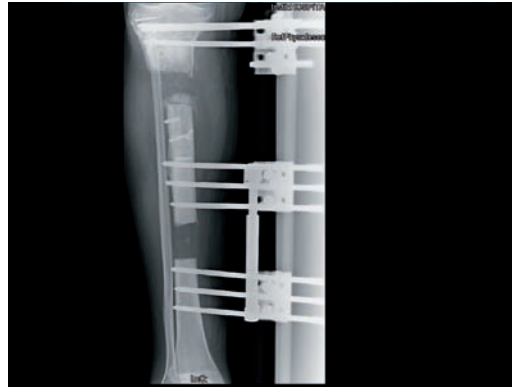


Figura 6A, 6B, 6C, 6D. Pseudoartrosis séptica tras fractura de abierta de tibia de 10 cm. Tratamiento con resección segmentaria y transporte óseo.

Frecuentemente la patología que nos ocupa tanto en forma de osteítis crónica residual como de pseudoartrosis séptica, se asocia a deformaciones esqueléticas en forma de disimetrías o de deformaciones angulares y/o rotacionales, la metodología empleada permite la **corrección** de dichas deformaciones, **tercer valor añadido**.

Si bien los grandes traumatismos expuestos de las extremidades, con pérdidas segmentarias óseas y de partes blandas, son lesiones tributarias de colgajos regionales o libres de partes blandas de una manera precoz en ocasiones ello no es posible por múltiples factores, incluso en estas circunstancias, el método permite una **corrección** tanto del hueso como de las **partes blandas**, ello constituiría el **cuarto valor añadido** al método del transporte óseo.

Debido a todo ello, en aquellos casos en

que los métodos tradicionales han fracasado persistiendo la infección, efectuamos la indicación de resección segmentaria. Utilizamos la técnica de transporte óseo para la reconstrucción de huesos largos después de amplios gestos de desbridamiento óseo y de partes blandas en el tratamiento de la pseudoartrosis séptica, cuando los métodos tradicionales han fracasado.

## Bibliografía

1. Sabharwal, S.; Rozbruch, S.R. *Specialty Update. What's New in Limb Lengthening and Deformity Correction?* J Bone Joint Surg [Am] 2011;93:2323-32.
2. Salcedo, C.; Villarreal, J.L. *Principios de tratamiento con Fijación Externa*. En: *MANUAL SECOT DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA*. Editorial Panamericana. Cap. 17.4. 2010.
3. Salcedo, C.; Villarreal, J.L. *Fracturas abiertas*. En: *MANUAL SECOT DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA*. Editorial Panamericana. Cap. 27. 2010.
4. Villarreal, J.L.; Salcedo, C. *Técnicas y complicaciones de la Fijación Externa en Traumatología*. Revista Española de Fijación Externa. Volumen 8, nº 2, julio-diciembre 2005.
5. Salcedo, C. *Alargamiento óseo asistido con clavo intramedular. A propósito de un caso*. Revista Española de Fijación Externa. Volumen 10, nº 1, julio-enero-junio 2007.
6. Salcedo, C. *Enfermedad de Blount Bilateral tratada con distracción fisaria asimétrica (DCHA) y Osteotomía percutánea de apertura progresiva (IZDA) mediante FE Monolateral*. Revista Española de Fijación Externa. Volumen 10, nº 2, julio-diciembre 2007.
7. Salcedo, C. *Miembros inferiores en "Coup de Vent" (Golpe de Viento) secundario a raquitismo hipofosfatemico Vit. D. resistente en niña de 11 años. Corrección angular mediante FE Monolateral*. Revista Española de Fijación Externa. Volumen 10, nº 2, julio-diciembre 2007.
8. Ilizarov, G.A. *The tension stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft tissue preservation*. Clin Orthop Relat Res 1989;238:249-81.
9. Ilizarov, G.A. *The tension-stress effect on the genesis and growth tissue. Part II. The influence of the rate and frequency of distraction*. Clin Orthop Relat Res 1989; 239:263-85.
10. Peltonen, J.; Kahri, A.; Lindberg, L.A.; Heikkilä, P.S.; Karaharju, E.O.; Aalto, K.A. *Bone formation after distraction osteotomy of the radius in sheep*. Acta orthop scand 1992; 63:599-603.
11. Cañadell, J. *Bone lengthening: experimental results*. J Pediatr Orthop-Part B 1993;2:8-10.
12. Cañadell, J.; Aquerreta, D.; Forriol, F. *Prospective study of bone lengthening*. J Pediatr Orthop-Part B 1993;2:1-7.
13. Paley, D.; Fleming, B.; Catagni, M.; Kristiansen, T.; Pope, M. *Mechanical evaluation of external fixators used in limb lengthening*. Clin Orthop, 250,1990,50-57.
14. Forriol, F. *El hueso y su reparación*. Biomecánica 1995, III,4:17-24.
15. Pauwels, F. *Gesammelte Abhandlungen zur funktionellen Anatomie des Bewegungssapparates*. Berlin: J Springer, 1965.
16. Perren, S.M.; Rahn, B.A. *Biomechanics of fracture healing*. Can J Surg 1980;23:228-32.
17. Perren, S.M.; Huggler, A.; Russenberger, M.; Allgöwer, M.; Mathys, R.; Schenk, R.; Willenegger, H.; Müller, M.E. *The reaction of cortical bone to compression*. Acta Orthop Scand 1969; suppl.125.
18. Cierny, G.; Zorn, K.E. *Segmental tibial defects. Comparing conventional and Ilizarov Methodologies*. Clin Orthop Relat Res 301:118-123,1994.
19. Marsh, J.L.; Prokuski, L.; Biermann, J.S.

- Chronic infected tibial nonunions with bone loss.* Clin Orthop Relat Res 301:139-146, 1994.
20. Cattaneo, R.; Catagni, M.; Johnson, E.E. *The treatment of infected nonunions and segmental defects of the tibia by the methods of Ilizarov.* Clin. Orthop. 280:143- 152, 1992.
  21. Aronson, J. *Temporal and spatial increases in blood flow during distraction osteogenesis.* Clin Orthop Relat Res 301:124-131, 1994.
  22. Minematsu, K.; Tsuchiya, H.; Taki, J.; Tomita, K. *Blood flow measurement during distraction osteogenesis.* Clin Orthop Relat Res 347:229-235, 1998.
  23. Mosheiff, R.; Cordey, J.; Rahn, B.A.; Perren, S.M.; Stein, H. *The vascular supply to bone in distraction osteogenesis: an experimental study.* J Bone Joint Surg Br 78B:497-498, 1996.
  24. Cierny, G.; Mader, J.T.; Pennick, J.J. *A clinical staging system for adult osteomyelitis.* Contemp. Orthop. 10:17- 37,1985.
  25. Noonan, K.J.; Price, C.T.; Sproul, J.T.; Bright, R.W. *Acute correction and distraction osteogenesis for the malaligned and shortened lower extremity.* J Pediatr Orthop Vol 18,2:178-186, 1998.



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

*Ciclo de Sesiones Divulgativas*

**'El deporte paralímpico;  
encuentro hombre, sociedad y medicina'**

Impartida

**Dr. D. Tomás F. Fernández Jaén**

**Doctor en Medicina**

**Especialista en Medicina de la Educación Física y del Deporte**

**Jefe de Servicio de Medicina y Traumatología del Deporte de la Clínica CENTRO**

Apertura y bienvenida

**Dr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

Presentación del Conferenciante

**Dr. D. José Luis Martínez Romero**

**Director de la Cátedra de Traumatología de la UCAM**

**Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia**

**23 de marzo de 2017**

## El deporte paralímpico; encuentro hombre, sociedad y medicina



De izquierda a derecha: D. José Luis Martínez Romero , D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. Tomás F. Fernández Jaén , D. Ginés Madrid García y D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. del Rocío Álvarez López.

**E**l Dr. Fernández Jaén es licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla, promoción 1980-1986.

Grado de licenciado por la Universidad de Sevilla en 1986, con la calificación de sobresaliente. Grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral “Estudio clínico quirúrgico de la artroscopia con láser holmium 2.1 en rodilla de los deportistas “con calificación apto Cum laude por unanimidad. Título dado en Febrero de 1998.

Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte, vía M.I.R. 1989, promoción 1990-92. Madrid. Master por la Universidad Complutense de Madrid en Biomecánica del Aparato Locomotor, curso 1995-96. Especialista universitario en Anatomía Funcional y Clínica de la Rodilla, por la Universidad Complutense de Madrid, abril 1998. Especialista Universitario, actualmente master oficial en “Traumatología del deporte” y premio extraordinario por la Universidad Católica San

Antonio(UCAM) de Murcia, 2002. Becado para la investigación de “Cirugía Láser Artroscópica” por la Fundación Mapfre Medicina. Año 1992/3

El Dr. Fernández Jaén ha sido Jefe de los Servicios Médicos del Equipo Paralímpico Español en las Olimpiadas de Londres y Rio de Janeiro

### Conferencia

- *El deporte paralímpico; encuentro hombre, sociedad y medicina.*

Dr. D. Tomás F. Fernández Jaén.

# El Deporte Paralímpico: Encuentro, Hombre, Sociedad y Medicina

✿ Tomás F. Fernández Jaén ✿

Doctor en Medicina

Especialista en Medicina de la Educación Física y del Deporte

Jefe de Servicio de Medicina y Traumatología del Deporte de la Clínica CENTRO

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia  
D. Manuel Clavel-Sainz Nolla.*

*Excelentísimo Prof. Dr. José Luis Martínez Romero.*

*Excelentísimo Prof. D. Pedro Guillén, Jefe, MAESTRO y padre en el sentimiento.*

*Excelentísimos Señores Académicos.*

*Queridos amigos del Comité Paralímpico Español y del mundo de la discapacidad.*

*Señoras y Señores.*

*Amigos todos.*

Es para mí un honor agradecido que no merecido, poder compartir con ustedes estos momentos.

Me llena de emoción hablar del mundo paralímpico, un mundo percibido por la sociedad pero poco conocido.

Un mundo que por incomprendido ha sido invisible a la sociedad .

Un mundo que nos enseña que el ser humano es algo más que una imagen corporal.

Un mundo paralímpico que ha pasado de “*citius, fortius, altius*” al “*Tú puedes*”

Un mundo Paralímpico que rompe los límites humanos, que enseña valores perdurables que no amputables: Superación, Humildad, Valor, Esperanza y al que yo deseo profunda y humildemente ayudar.

Un mundo, donde ”*Existe una fuerza en el hombre mayor que cualquier máquina de vapor, electricidad o energía atómica, es la voluntad humana*” (Albert Einstein).

Con el permiso de esta docta y sabia institución, hoy disertaremos sobre “*El Deporte Paralímpico encuentro Hombre, Sociedad y Medicina*” .

## Reflexiones de la Historia

En la historia de la Humanidad, que no del hombre. La Humanidad como sociedad grupal ha funcionado desde los orígenes de los tiempos con las reglas de la naturaleza. Cuando aparecía un ser diferente, por capacidad, raza, religión..., realizaba cuatro posibles acciones: lo adoptaba, asumiéndolo y absorbiéndolo; lo expulsaba, apartándolo; lo enquistaba o aislaba; y o lo destruía. Existen múltiples ejemplos de estas acciones a los largo de la historia. En los indios americanos y en determinadas tribus, cuando un miembro por edad o por lesión no podía cumplir con su función dentro de la misma era expulsado a correr su suerte en la soledad del mundo inhóspito que le rodeaba. Era un concepto utilitarista del hombre, eres útil, vives.

En la Edad Antigua, durante el Imperio Ro-

mano, el páter-familia debía aceptar al neonato y en caso de tener una capacidad diferente o no cumplir los requisitos esperados era dado para una vida de esclavitud o era sacrificado.

En la España del siglo XVI, después de finalizada la Reconquista por la Pragmática de conversión forzosa de los Reyes Católicos del 14 de febrero de 1502, los musulmanes tenían que ser bautizados, “moriscos”, o eran expulsados. Por la misma época, era exiliado otro pueblo tradicionalmente incomprensido y por ende envidiado, el pueblo judío.

Ejemplo de enquistamiento para aislar a las personas diferentes lo tenemos durante el siglo XX con la creación de “Guetos” en distintas épocas y diversas ciudades. Estos son ejemplos de cómo las leyes de la naturaleza eran aplicadas en la sociedad supuestamente “humana”.

Las personas con capacidades diferentes eran consideradas como fruto del pecado y castigo de los Dioses poseedoras de un halo, o una impregnación maligna. Era una explicación Teísta. Cuanto más conocimiento se tiene de algo menos se estigmatiza y menos se recurre a explicaciones místicas, ignorantes o manipuladoras de la verdad. Jonathan Sacks, rabino del Reino Unido, en su libro dice “*La ciencia y la razón explican el porqué, la religión le da sentido*”. Es la ciencia, más concretamente, la Medicina que se halla atada a la realidad concreta, tangible, evidente, razonable, se encuentra inmersa en la propia naturaleza que la sigue en todas sus leyes. Es la Medicina la que empieza a explicar desde la lógica de las relaciones causales, la química, la biología, la física, la genética, el conocimiento de la patología y los gérmenes... las causas de las capacidades diferentes presentándose ante la Sociedad como fenómeno propio dentro del proceso de adaptación y progreso del evolucionismo darwiniano de la naturaleza que no por implicación de los dioses.

Por otra parte, la aparición de las tres grandes religiones monoteístas, el judaísmo, cristianismo y el Islam dan un cambio al sentido

de la discapacidad. El judaísmo comienza a reconocer a Dios en cada persona y los considera ángeles divinos; el cristianismo lo convierte en camino para ganar el favor de Dios. “*Amarás a tu prójimo como a ti mismo*” (Evangélio según San Mateo 22:39). En el Islam, la discapacidad es una prueba sobre aquellos que la tienen, por que Allah les recompensará y una responsabilidad para la sociedad, “*realmente el más noble de vosotros a ojos de Dios es el más piadoso de vosotros*” (Al-Huyurat 49:13).

A lo largo de la historia, muchas y distintas han sido las definiciones usadas para referirse a las personas diferentes: tullido, que ha perdido el movimiento del cuerpo o de alguno de sus miembros; impedido, que no podía; inválido que no tenía fuerza ni vigor, que presenta un defecto físico o mental, ya sea congénito, o adquirido que le impide o dificulta alguna de sus actividades. Minusválido y discapacitado, el prefijo dis del griego *δυσ-* *dys*, significa ‘dificultad’ o ‘anomalía’, del latín, *dis*, indica negación o contrariedad, que padece una disminución física, sensorial o psíquica que la incapacita total o parcialmente para el trabajo o para otras tareas ordinarias de la vida.

¿En la actualidad qué término proponemos? Recordando a D. Juan Ramón Jiménez, Premio Nobel de Literatura 1956, cuando decía “*Inteligencia dame el nombre exacto de las cosas!...Que mi palabra sea la cosa misma*” (Eternidades 1918) y yo diría inteligencia dame el nombre exacto de los seres humanos en todas sus facetas: negros; chinos; altos; judíos; mancos; ciegos, musulmanes; gordos... Todos SERES HUMANOS por que todos tienen cualidades y caracteres propios del hombre, independientemente del color de la piel, con que nombre se dirigen a Dios, si tienen un brazo o una pierna... porque todos tienen las características de la Naturaleza Humana.

¡Inteligencia!, no clasifiques, ni estigmatices con el nombre o la palabra.

En la actualidad, los avances médicos biomecánicos, biológicos, físicos..., han minimizado la discapacidad mejorando la funcionalidad. El desarrollo de la anestesia y la

cirugía, ha permitido la mejora de las técnicas de amputación haciéndolas más funcionales, el tratamiento del miembro fantasma, la corrección de las deformidades, el uso de las plastias de sustitución, la lucha contra la ceguera, el consejo y terapia genética, la nueva farmacología..., nos permite tener esperanza en el tratamiento precoz de determinadas discapacidades. Las técnicas biomecánicas y físicas para el desarrollo de prótesis u ortesis cada vez de mayores y mejores prestaciones y resultados funcionales.

En el momento contemporáneo, la disminución o erradicación de la discapacidad congénita en los países del primer mundo debido al diagnóstico precoz intrauterino de malformaciones congénitas, es la justificación del uso de la muerte del no nacido, ABORTO. Históricamente tuvo una finalidad para la búsqueda de la depuración o pureza de la raza como en la Alemania Nazi “una vida indigna para ser vivida” (*Die Freigabe der Vernichtung Lebensunwerten Lebens [Libertad para la aniquilación de la vida indigna de la vida]*, Alfred Hoche, Karl Binding.). Editado 1920. Hoy en día con la justificación de la calidad de la vida, de los dioses del costo y la rentabilidad económica y en nombre de la pseudolibertad individual para elegir el futuro del no nacido, ya que éste es considerado como propiedad personal. ¿Qué diferencia hay con la Alemania Nazi? ¿El fin? ¿Nos hace mejores? ¿Más humanos?

A lo largo de la historia hay hitos que enseñan que desde la adversidad se puede mejorar, como la diáspora judía supuestamente castigado Divino. Sin embargo, fue una oportunidad para mejorar. El pueblo judío ha demostrado que la formación intelectual, la enseñanza y la educación son las mejores herramientas para la mente del ser humano y para la integración social.

Para la discapacidad adquirida, solo se puede “normalizar” por la adaptación al medio, el aprendizaje, educación y formación en las nuevas capacidades, dormidas e inherentes al hombre (los Talentos Bíblicos).

No puede haber integración o normalización sin formación, ni educación.

## En el hombre

Cuando en la vida llega la discapacidad. La vida del ser humano es una sucesión constante de acontecimientos que desemboca en la muerte. El cuándo llega la muerte se escapa al raciocinio y al control humano, pero cómo vivimos y cómo nos conducimos a lo largo de la vida dependen, solo de nosotros.

Ante las vicisitudes de la vida, cada uno tenemos la capacidad de elegir el derrotero que vamos a tomar. Porque la libertad no es hacer lo quieres, es conocer por que haces lo que quieres. Nuestra libertad es el timón que manejamos para decidir nuestro destino y nos da la capacidad de ser capitán de nuestra alma.

Cuando en el camino que conduce al futuro de nuestra vida sucede la enfermedad, el accidente o la lesión que menoscaba una de nuestras capacidades, uno de nuestros talentos, llega la discapacidad.

En la libertad innata que posee el ser humano, se puede enfrentar a este problema de dos formas distintas: asumiendo la discapacidad generada y por tanto convertirse en un ser discapacitado o puede elegir luchar y rebelarse contra la discapacidad potenciando el resto de talentos o capacidades, siendo el dueño de su futuro, para asumir que estás discapacitado pero no eres un discapacitado. El ser humano, sin duda, se dimensiona ante la adversidad.

La compasión es un sentimiento perverso, te introduce en la propia complacencia y sufrimiento, te desnuda de tus talentos y te retira la escalera para conseguir el éxito vital. No nos dé compasión, denos Amor, respeto, dignidad e igualdad de oportunidades con la seguridad y certeza que nuestros talentos y dones nos permitirán sortear la adversidad.

La valía de una persona no está en la imagen del cuerpo que le representa, está en lo que es capaz de aportar, luchar o dar de sí

mismo a los demás, y en los valores que posee, no en las capacidades perdidas.

No es más valioso el que más capacidad tiene sino el que más aporta, como muestras dentro de la historia, un músico sordo, Beethoven; un científico tetrapléjico, Stephen Hawking; un militar invicto medio hombre, Blas de Lezo.. y un sin fin de ejemplos. En España, la vida de Pampa, José María Pámpano, extremeño de nacimiento con parálisis cerebral, trastornos de la audición y del habla, pasa del aislamiento en el entorno familiar a ser campeón del mundo en 1500 m en Nottingham, hijo predilecto y Medalla de Oro de la Villa de Alburquerque (Badajoz). Pasó del ostracismo familiar y social al reconocimiento de sus conciudadanos.

El potencial del ser humano: es ilimitado, si quieres, puedes. Se puede nadar sin brazos, se puede pensar sin piernas, se puede amar y servir en silla de ruedas.

No esperamos que los demás o la sociedad nos resuelvan nuestros problemas. Poseemos recursos, habilidades, posibilidades, capacidades para conseguir cambiar el rumbo y tomar la derrota adecuada, porque no hay mayor satisfacción que haber superado nuestros problemas, y llevado nuestra vida a buen puerto.

¿Qué sociedad es más humana, aquella que ayuda, pone los medios y el método para que las personas sean mejores y puedan potenciar los talentos innatos que poseen o aquella sociedad que mata, desprecia o margina lo diferente?

En consecuencia, deberíamos luchar porque las personas con discapacidad se sientan, y que los poderes públicos así lo entiendan, que están discapacitados para una actividad o función pero que tienen capacidades suficientes para desarrollar otras funciones con resultados iguales o mejores que cualquiera de sus competidores. La accesibilidad a los puestos de trabajo, puestos de dirección... debería seguir criterios de mérito y de habilidad para el desarrollo y realización de la función determinada a la que se opta.

La sociedad humana, debería poner el método y los medios para extraer lo mejor de cada persona.

Lo mismo que el hábito no hace al monje en la vivencia de su Fé, de igual manera la discapacidad no hace al discapacitado.

## En el mundo

Es en el siglo XX cuando surge una gran figura con repercusión mundial, creador e iniciador del movimiento paralímpico, Sir Ludwig Guttmann, médico neurólogo judío. Persona imbuida de una gran sensibilidad médica en su actitud de servicio y ayuda hacia los demás. Con el conocimiento científico de las lesiones nerviosas y con la impregnación del pensamiento judío sobre la discapacidad, la Torá dice que cada persona tiene una chispa divina.

Guttmann fue a lo largo del tiempo cariñosamente llamado "Poppe Guttmann" o "el Coubertain de paralímpicos" por el Santo Padre JUAN XXIII.

Huido de la Alemania Nazi en 1936 por razones evidentes de su condición religiosa, arriba a Inglaterra donde, entre otras vicisitudes, en 1944 es nombrado Director del hospital de Stoke Mandeville, pueblo pequeño cercano a Londres, que tuvimos la suerte de visitar durante la celebración de los JJPP Londres 2012, siendo recibidos por el actual director Mr. Derry Fadel, figura 1. Allí el Prof. Guttmann percibe que amputados y parapléjicos de la primera guerra y posteriormente de la segunda guerra mundial, están asociados a comportamientos negativos como la pereza, la mendicidad, la dependencia alcohólica y otras formas de drogadicción y de una estigmatización que les condicionan mala calidad de vida, abandono familiar y social, así como muerte prematura por complicaciones secundarias como infecciones, alcoholismo crónico, etc. Es en este contexto, cuando tiene la gran Idea de incorporar la práctica deportiva al proceso de rehabilitación de los lesionados

neurológicos o físicos. Piensa que los valores del deporte como el afán de superación, compañerismo, competitividad... iban ayudar a salir del bache de la lesión. Además, la aplicación de técnicas de entrenamiento, mejoraba la coordinación neuromuscular, las cualidades físicas, la musculación, contribuyendo a mantener y mejorar las funciones corporales ya obtenidas en su etapa de tratamiento físico individual. Mejoraban las funciones motoras, sensoriales y mentales, tanto las que se encuentran en las zona enferma como en las zonas sanas, tratando al individuo como un ser completo. Estimulaba el crecimiento armónico y previene deformidades, y vicios posturales, etc.



Visita a Stoke Mandeville del equipo médico español durante los JJPP Londres 2012



Entrega a Mr. Derry Fadel de un recuerdo del Comité Paralímpico Español.

Hizo la primera competición de tiro con arco en silla de ruedas en el propio hospital, siendo denominado en años sucesivos como “Los Juegos de Stoke Mandeville”, al compe-

tir contra otros hospitales, de otras provincias y otros países. El nacimiento del deporte Paralímpico ha llegado al mundo.

La primera sede de los Juegos Paralímpicos fue en Roma en 1960. Contaron con la participación de 400 deportistas de 23 países. El nombre de paralímpico, contrario a lo que se puede pensar no tiene la raíz etimológica de parapléjico o de paralítico, procede de los primeros juegos que se denominaron juegos paralelos a los olímpicos (*parallel Olympic Games*). En la última edición de los juegos en Rio 2016 participaron 4.316 deportistas de 159 países, mas países que muchas organizaciones internacionales.

En 1964 se crea la Organización Internacional para el deporte de la discapacidad (*The International Sport Organisation for the Disabled, IOSD*) y posteriormente el 22 de septiembre de 1989 era creado el *International Paralympic Committee (IPC)* en Düsseldorf (Alemania).

Se clasificaron las categorías paralímpicas: atletas en sillas de ruedas, parálisis cerebral, amputados, ciegos, deportistas con discapacidad intelectual y les autres: esclerosis múltiple, distrofia muscular, ataxia de Friedrich, artrogriposis, osteogénesis imperfecta y síndrome de Ehlers Danlos.



Categorías paralímpicas: atletas en sillas de ruedas; parálisis cerebral; amputados; ciegos; deportistas con discapacidad intelectual y les autres.

El 19 de junio de 2001 COI e IPC firmaron un acuerdo que aseguraba la mutua colaboración entre las instituciones y garantizaba que

los Comités Organizadores para los Juegos Olímpicos tendrán igualmente la responsabilidad de organizar los Juegos Paralímpicos.

A nivel internacional las modalidades deportivas que han sido transferidas del ámbito de las Federaciones Internacionales de Deporte de Discapitados a las Federaciones Internacionales Deportivas son: Ciclismo (UCI-Union Cycliste Internationale); Curling (WCF-World Curling Federation) ; Hípica (FEI-International Equestrian Federation); Tenis (ITF-International Tennis Federation); Tenis de Mesa (ITTF-International Table Tennis Federation); Tiro con Arco (FITA-Fédération Internationale de Tir à l'Arc) y Vela (IFDS de la IFS-International Foundation of Disabled Sailing dependiente de la International Federation Sailing)

Además, hay modalidades deportivas que no dependían del Comité Paralímpico Internacional, pero que las Federaciones Internacionales están procediendo a crear las modalidades de deporte adaptado dentro de sus estructuras: Actividades Subacuáticas (CMAS-Conferedation Mondiale des Activités Subacuatiques) ; Badminton (BWF-Badminton World Federation); Balonmano (IHF-International Handball Federation); Golf (IGF-International Golf Federation); Karate (WKF-World Karate Federation); Piragüismo (ICF-Internacional Canoe Federation) ; Remo (FISA-International Rowing Federation); Taekwondo (ITF-Internacional Taekwon-Do Federation) y Triatlón (ITU-Internacional Triathlon Union).

Las Federaciones Internacionales están dando instrucciones a sus Federaciones Nacionales para que acojan el deporte de personas con discapacidad dentro de sus competiciones nacionales. El objetivo que siempre han reivindicado las personas con discapacidad en relación a la integración e inclusión se ha venido produciendo en ámbitos como el laboral, educativo, de ocio y recreación, habiéndose quedado el deportivo fuera de este proceso.

La formación, la educación y el deporte se

convierten en herramientas para potenciar nuestras capacidades, recursos, posibilidades y para minimizar o apartar las deficiencias que la enfermedad ha producido. Los valores que aporta el deporte, afán de superación, esfuerzo, sacrificio, compañerismo, lealtad, competitividad bien entendida..., y la potenciación de las cualidades físicas y psicológicas son los valores sobre los cuales se edifican las personas, una persona sin valores es como una finca sin arboles, desierta, estéril, pobre, sin interés para las personas, y vacua para uno mismo.

Los Juegos Paralímpicos de Río 2016 supusieron otro importante paso adelante en la difusión social del deporte paralímpico en España y a escala global. Cadenas de televisión de 154 países compraron los derechos de retransmisión. Además, se superó la cifra global de audiencia acumulada de 4.000 millones de espectadores. Las retransmisiones que realizó TVE alcanzaron un total de 14 millones de contactos entre el 7 y el 18 de septiembre. El espacio de más audiencia fue la Ceremonia de Inauguración. En España, más de 1,68 millones de espectadores sintonizaron en algún momento la retransmisión simultánea a través de La 1 y Teledeporte, con picos del 11% de cuota de pantalla.

El especial de la página web paralímpicos.es, que recogió toda la información sobre la participación española, registró más de un millón y medio de visitas, lo que supone un incremento del 50% con respecto a las cifras de Londres 2012.

Estamos en un mundo de imagen, los medios de comunicación, las redes sociales, hacen visibles a la sociedad, aspectos ocultos o no conocidos, debido a que la sociedad hacía invisible lo que no quiere, no le gusta, lo que no entiende o sale de la media establecida. Todo esto para más tarde no permitir que se integren o "normalicen".

La Sociedad cierra los ojos o mira para otro lado cuando percibe seres diferentes.

Hemos cambiado la imagen del hombre por el propio hombre.



## En España

La creación del Comité Paralímpico Español supone la culminación de un proceso que tiene sus primeros pasos casi treinta años antes, cuando se fundó, en 1968, la Federación Española de Deportes de Minusválidos (FEDM) por parte del entonces Delegado Nacional de Deportes, D. Juan Antonio Samaranch.

A partir de la promulgación de la Ley de 1990 se estructura el deporte adaptado en España en cuatro Federaciones polideportivas que representan a cada una de las discapacidades, son: Federación Española de Deportes para Ciegos (FEDC); (FEDDF); para Discapacitados Intelectuales (FEDDI) y para Personas con Parálisis Cerebral, Daño Cerebral Adquirido (FEDPC) y para sordos (FEDS) aunque esta federación no participa en los JJPP.

El día 6 de septiembre de 1995, en la sede del Consejo Superior de Deportes de Madrid, Su Alteza Real la Infanta Doña Elena inaugura la Asamblea Constitutiva del Comité Paralímpico Español. Se abre una nueva era para el Movimiento Paralímpico en España. El Comité Paralímpico Español, es una asociación privada que al estar declarada de utilidad pública, desarrolla funciones carácter público como agente colaborador de la Administración del Estado. En 1998 se modificó la Ley del Deporte y se reconoció al Comité Paralímpico Español con la misma naturaleza y funciones que las del Comité Olímpico Español. Esta misma Ley, a su vez, declaró al Comité Paralímpico Español entidad de Utilidad Pública.

El 27 de junio de 2005, se formaliza el acuerdo para entrar a formar parte del primer Plan Ayuda al Deporte Objetivo Paralímpico (ADOP) para el Ciclo Paralímpico 2005-2008. En esa fecha el Comité Paralímpico Español, El consejo Superior de Deportes y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad crean el plan ADOP y, en un acto público en el Palacio de la Moncloa, entran a formar parte de él las primeras empresas privadas.

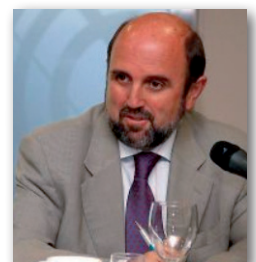
En la actualidad a nivel estatal, el deporte adaptado se planifica, gestiona y organiza a

través de cuatro tipos de instituciones: Consejo Superior de Deportes; Comité Paralímpico Español; Federaciones Españolas de Deporte Adaptado (polideportivas: de discapacitados físicos, intelectuales, ciegos...) y Federaciones Españolas de Deporte Convencional unideportivas que cuentan con modalidades paralímpicas, como consecuencia del proceso de integración de los deportes practicados por personas con discapacidad. Primero a nivel internacional y ahora a nivel nacional: Federación Española de Bádminton ; de Remo (FER); de Triatlón (FETRI); de Ciclismo (RFEC); Hípica Española (RFHE); (RFEP); de Taekwondo; de Tenis (RFET); (RFETM); de Tiro con Arco (RFETA) y (RFEV)..

Desde su creación, el Comité Paralímpico Español (CPE) se configuró como el órgano de unión y coordinación de todo el deporte para personas con discapacidad en los ámbitos del Estado Español, en estrecha colaboración con el Consejo Superior de Deportes. Actualmente, el presidente del CPE es D Miguel Carballada, el secretario general es D Miguel Segarra el Gerente es D Alberto Jofre y el jefe de expedición en los JJPP de Rio 2016, D César Carlavilla.



D. Miguel Carballada



D. Miguel Segarra



D. Alberto Jofre



D. César Carlavilla

Los deportistas paralímpicos presentan las mismas lesiones que los deportistas olímpicos, derivadas de la repetición exhaustiva del gesto técnico deportivo y del deporte que practican, del contacto entre los contrincantes, material deportivo..., mas las lesiones propias que la discapacidad produce.

Como cualquier deportista pasa controles antidopaje para evitar la trampa, así como las clasificaciones de la discapacidad, para intentar que compitan en igualdad de condiciones físicas y psíquicas.

Estas singularidades hacen necesario que en el 2006 se cree el Servicio Médico del Comité Paralímpico Español para dar respuestas a esas necesidades. Las actividades que ofrece son: Asistencia médica; Fisioterapia preventiva ; Servicio de fisiología; Reconocimiento médico y TUE (Therapeutic Exception Use). Actualmente destacan en el aspecto medico la Dra. Josefina Espejo y el apartado de fisioterapia, D Francisco Santomé (Kiko).



Dra. Josefina Espejo



D. Francisco Santomé (Kiko)

El servicio medico del CPE, como cualquier servicio médico tiene tres funciones importantes: asistencial, docencia, e investigadora.

Asistencia, atendiendo desde la prevención, diagnóstico precoz, control de nutrición, analíticas, dopaje.. hasta el precoz tratamiento de los deportistas de elite adscritos al programa del plan ADOP.

Docencia, por medio de conferencias en distintos foros (congresos, masters..) para llevar el conocimiento del deporte paralimpico a otros ambitos del mundo científico y médico. Además, previo a los juegos paralímpicos se

realiza seminarios de formación del personal médico que iba a acudir para mejorar la asistencia a la delegación española.



Jornada de formación previo a los juegos y componentes del equipo médico de la Delegación Española en los Juegos Paralímpicos de Londres 2012.

Investigación, promoviendo trabajos y tesis doctorales sobre el deporte paralimpico. Actualmente estan en marcha el estudio de la posturografia en ciego o deportistas con discapacidad visual para intentar mejorar las condiciones de entrenamiento y una tesis para estudiar el equilibrio muscular del hombro de los deportistas en silla de ruedas, ya que los deportistas que van solo en silla de ruedas sin otra actividad no presentan dolor de hombro, Este conocimiento puede mejorar el trabajo muscular del hombro de la población paralimpica en particular y de la sociedad civil en general.

Les reitero mi agradecimiento por el honor que me ha concedido esta ilustre y docta institución al poder expresar y relatar la lucha histórica, valerosa y ejemplarizante de las personas y deportistas con capacidades diferentes.

El futuro, sin duda, se abre esperanzador porque cada vez somos más visibles y la sociedad toma conciencia de ello.

La formación y la educación son las herramientas más poderosas de la integración, inclusión y de la normalización en la vida, en el trabajo y el deporte.

En un mundo fragmentado de organizaciones dedicadas a la discapacidad, tendremos que tender puentes de comunicación e intercambios de ideas, para buscar y potenciar lo que nos une, sumar esfuerzos, complementar vacíos y rechazar lo que nos separa y nos disgrega.

En un mundo pseudo-ideologías y de niebla tecnológica de valores, el deporte paralímpico se convierte en una brújula para guiar a los hombres hacia los seres humanos, recuperando lo que perdimos: nuestra Humanidad.

Ruego el aplauso para el Deporte Paralímpico.

Muchas gracias y un fuerte abrazo

### **Agradecimientos:**

A los miembros del Comité Paralímpico Español por la aportación de documentación para la realización de esta conferencia y en especial a D. Miguel Carballada, D. Alberto Jofre, D. Miguel Segarra por confiar en mí.

A D. César Carlavilla, por su amistad y porque durante la celebración de los Juegos paralímpicos cuando existe algún problema, con él desaparece el problema, haciendo fácil la labor del equipo médico.

Qué decir y agradecer a mis dos compañeros de andadura, piedras angulares del servicio médico, la Dra. Espejo y D. Francisco (Kiko), no he visto mayor dedicación y entrega a la asistencia sanitaria de los deportistas paralím-

picos, si no existieran habría que inventarlos. Muchas gracias por contar conmigo.

Al Prof. Pedro Guillén que ha troquelado mi vida personal y profesional.

### **Fuentes consultadas**

- Jonathan Sacks, *La gran Alianza*, edit. Nagrela, 2013, ISBN:978-84940160-4-2.
- *Die Freigabe der Vernichtung Lebensunwerten Lebens* (Libertad para la aniquilación de la vida indigna de la vida), Alfred Hocke, Karl Binding. Editado 1920.
- Carrasco Bellido, Dimas; Carrasco Bellido, David. *Deporte adaptado a discapacitados físicos.pdf*. CURSOS INEF. Madrid-2001)
- Página oficial del comité Paralímpico Español [www.paralimpicos.es](http://www.paralimpicos.es)
- Página oficial del comité paralímpico internacional [www.paralympic.org](http://www.paralympic.org)
- <https://sophiaveda.wordpress.com/2011/03/27/juan-ramon-jimenez-el-nombre-exacto-de-las-cosas/vision-31-1-2017>



Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia y la Fundación Cajamurcia

*Ciclo de Sesiones Divulgativas*

**'La neurobiología  
de los pecados capitales'**

Impartida

**Prof. D. José Ignacio Osuna Carrillo de Albornoz**  
Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 3 e Inmunología  
Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

Apertura y bienvenida

**Dr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Presenta y modera

**Prof. D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz**  
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

18 de mayo de 2017

## Resumen



De izquierda a derecha: D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> del Rocío Álvarez López, D. José Ignacio Osuna Carrillo de Albornoz y D. José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo.

**M**antener una conducta pecadora o virtuosa es la consecuencia de la acción de toma de decisiones por parte del cerebro. En la toma de decisiones, el circuito involucrado, con mayor relevancia es el denominado circuito meso límbico cortical (circuito de recompensa). El mapa del cerebro y de los núcleos comprometidos en este circuito dependen no sólo del ambiente hormonal (estrógenos, testosterona), sino de la maduración de dicho cerebro (infancia, adolescencia) y de las experiencias sociales experimentadas por dicho cerebro (cerebro social). El conocimiento de los mecanismos neurobiológicos y neuroquímicos involucrados, permite, por la plasticidad cerebral, modificar algunos de los aspectos conductuales del cerebro.

### Conferencia

- *La neurobiología de los pecados capitales: La toma de decisiones.*  
Prof. D. José Ignacio Osuna Carrillo de Albornoz.

# La neurobiología de los pecados capitales: La toma de decisiones

## Resumen

✿ José Ignacio Osuna Carrillo de Albornoz ✿

Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 3 e Inmunología

Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

El hecho de mantener una actitud virtuosa o pecadora, es una opción individual, en la que diversos mecanismos cerebrales intervienen en esa toma de decisiones. En las últimas décadas, la neurobiología ha descrito muchos de los mecanismos involucrados en este proceso. Así, hasta el 85% de las decisiones adoptadas por cada uno de nosotros a lo largo de un día, las hacemos de forma inconsciente. Estas decisiones las genera el cerebro emocional, estando en consecuencia, condicionadas por las emociones.

El hecho de leer un periódico o ver un telediario, nos indica qué muchos de las actitudes inmorales, forman parte de nuestra vida cotidiana. El sistema económico del que formamos parte, el capitalismo, se basa en uno de estos pecados capitales, la avaricia. La publicidad, la sociedad de consumo, sólo incita a la avaricia. El denominador común de nuestros dirigentes, es la soberbia. En los últimos meses, casi a diario Donald Trump nos recuerda, en sus declaraciones la lista de estos pecados. En cualquiera de los apartados y en la misma publicidad nos encontraremos con noticias de abusos sexuales, extorsión, violaciones, etc. Todos ellos derivados de la lujuria. En cultura o fiestas populares, fácilmente veremos algún alcalde que en los festejos populares, ha organizado un concurso

de comer hamburguesas o cualquier otro de características similares. Claramente es una incitación a la gula. Aparte de inducir a la gula, estos concursos se organizan en una sociedad en la que la obesidad en adolescentes afecta a un 16% de esta población. En cualquiera de las secciones, encontraríamos la ira. Desde atentados terroristas de cualquier índole a la violencia en el fútbol, pasando por la violencia al diferente. La pereza o indiferencia es una actitud que todos, de una u otra forma hemos mantenido. Ante diversas circunstancias injustas, nos mantenemos al margen por diversas circunstancias que entendemos justificadas. Es más esta actitud se la inculcamos a nuestros hijos, aunque después critiquemos de pasotismo a la juventud. Actitudes de una manifiesta envidia, podemos detectar en cada uno de nosotros, aunque intentemos justificarla con el calificativo de sana.

El Giro del Cíngulo es una de las estructuras que utilizamos todos los días. Forma parte del cerebro emocional, localizándose encima del sistema límbico. Presenta dos momentos críticos, muy importantes de plasticidad sináptica. El primero, cuando nacemos; el segundo entre los 8 y 12 años. El giro del cíngulo es la estructura por la que interpretamos las emociones de las personas que nos rodean. Las neuronas espejo, que abundan en

el giro del cíngulo, nos hacen más empáticos con la otra persona y en consecuencia más sociales. ¿Dónde surge el problema? Si un niño, entre los 8 y 12 años, ve violencia, agresión o abandono, cuando el giro del cíngulo manda información al hipocampo y este reverbera información con el hipotálamo y la amígdala cerebral, repetimos muchas cosas que vimos a esa edad, durante toda la vida.

para la toma de decisiones o en la conducta, intervienen dos sistemas que se encuentran fuertemente interconectados. El sistema instintivo emocional, que se caracteriza por activarse rápidamente y el sistema de los lóbulos prefrontales que reacciona de forma más lenta. El sistema instintivo emocional está constituido por el sistema de alarma, que se activa ante cualquier peligro inminente y el sistema de recompensa, encargado de mantener las conductas de búsqueda de comida, bebida y sexo. Conductas encaminadas a la conservación de la especie. Los dos sistemas funcionan coordinadamente. Ante cualquier estímulo se activa el sistema rápido, el instintivo emocional; posteriormente se activa el lento o de los lóbulos prefrontales. El sistema lento de los lóbulos prefrontales, modula la respuesta automática, del sistema instintivo emocional. Muchas de la toma de decisiones inmorales se ejecutan automáticamente por el sistema rápido.

Comportamientos, como el pecar, amar o la virtud, son acciones, tan universalmente extendidas, que cuando las tocan las neurociencias, decimos, “Ah, ahora lo entiendo” y lo más importante podemos utilizar formas de prevención de muchos de los problemas que condicionan nuestro desarrollo social.



Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

*Ciclo de Conferencias Técnicas*

**'Neuropatía evolutiva del daño cerebral  
perinatal en la patogénesis de la epilepsia'**

Impartida

**Dr. D. Miguel Marín Padilla**

Catedrático Emérito de Patología y Pediatría de la Gessel Medical School,  
Darmouth College, Hanover (New Hampshire)

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

Apertura y bienvenida

**Dr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

Presentación

**Dr. D. Guzmán Ortuño Pacheco**

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

6 de junio de 2017

## Resumen



De izquierda a derecha: D. Guzmán Ortuño Pacheco, D. Miguel Marín Padilla, D<sup>a</sup>. Isabel Montoya Martínez y D. Pedro Luis Ripoll.

la epilepsia. La posible relación de un daño cerebral perinatal con la epilepsia no se ha estudiado adecuadamente y se desconoce.

Epilepsia es una alteración patológica y evolutiva de un cerebro dañado que incluye varios procesos neuropatológicos interrelacionados. Primero, cualquier lesión cortical (hemorrágica, hipóxico-isquémica y/o traumática) resulta en la destrucción de algunas neuronas y en la supervivencia de otras parcialmente dañadas. Neuronas que sobreviven el

**E**n la conferencia: “La Neuropatología Evolutiva del Daño cerebral Perinatal en la Patogenia de la Epilepsia” que se dio en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia se presentarán datos explicativos sobre los diferentes estadios evolutivos de lesiones en el cerebro del niño.

Cualquier tipo de daño perinatal al cerebro del niño causa lesiones de tamaño y localización variables. La neuropatología de cualquier daño cortical es evolutiva y continua cambiando durante la vida del niño afectado. La nomenclatura más usada para describir estas alteraciones es la ‘displasia cortical adquirida’. Pero como el cerebro dañado del niño continua creciendo el termino ‘cortico-génesis alterada adquirida’ sería una terminología más apropiada. Niños que sobreviven un daño cerebral perinatal desarrollan, con frecuencia, secuelas neurológicas como

daño van a experimentar cambios estructurales evolutivos que afectarán su función. Las terminales axónicas dañadas y el sistema microvascular también se regeneran. Segundo, la estructura y la función de las neuronas que sobrevivieron daño se alteran: corticogénesis local alterada. Tercero, la actividad neuronal de la región afectada influencia a otras regiones funcionalmente interconectadas con ella y causan las auras epilépticas. Cuarto, eventualmente la actividad neuronal alterada alcanza la región motora del cerebro y se descarga en forma de contracciones motoras erráticas e incontrolables, que representan el ataque epiléptico. Quinto, después del ataque epiléptico ‘la epilepsia per se’ desaparece y todo vuelve a la normalidad. Hasta que una nueva actividad neuronal alterada comienza a acumularse en la lesión cortical original y todo el proceso evolutivo se repite de nuevo.

Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia en colaboración  
con la Fundación Caja del Mediterráneo

*Ciclo de Conferencias Técnicas*

**'Abordaje de la EPOC desde Atención  
Primaria en Murcia; contradicciones'**

Impartida

**Dr. D. Francisco Emilio Juan Alcaraz**  
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria  
Coordinador Médico del Equipo de Atención Primaria de Los Alcázares

Apertura y bienvenida

**Dr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Presentación

**Dr. D. Juan Enrique Pereñiguez Barranco**  
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

17 de octubre de 2017

## Resumen



Asistentes a la conferencia "Abordaje de la EPOC desde Atención Primaria en Murcia; contradicciones" en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

A lo largo de la Sesión se abordará la situación actual de la EPOC en la Región de Murcia, tanto las

dificultades para su abordaje desde Atención Primaria, como el diagnóstico diferencial, las comorbilidades y, por supuesto, el seguimiento de estos pacientes bajo el punto de vista comunitario. También se tratará la formación de los profesionales sanitarios (Guías y Manuales de Procedimientos elaborados conjuntamente con la Consejería de Sanidad, talleres etc.). Finalmente se hablará sobre las dificultades que entraña el abordaje terapéutico de la enfermedad (fármacos, adherencia, técnicas de inhalación, etc.)

El Dr. Francisco E. Juan Alcaraz, es Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y Coordinador del Equipo de Atención Primaria del Centro de Salud de Los Alcázares. Estudió en la Universidad de Granada y realizó su residencia en el Hospital Universitario de Los Arcos del Mar Menor. Pertenece a los Grupos de Trabajo para el desarrollo del Proceso Asistencial integral de la EPOC (PACEX EPOC) y para el desarrollo del esquema

de tratamiento de la DM 2 en Atención Primaria. Ha sido ponente en numerosos foros de su especialidad y posee numerosas publicaciones relacionadas. Es miembro de la Sociedad Respiratoria de Atención Primaria (GRAP).

### Conferencia

- *Abordaje de la EPOC desde Atención Primaria en Murcia; contradicciones.*

Dr. D. Francisco E. Juan Alcaraz.

# Abordaje de la EPOC desde Atención Primaria en Murcia; contradicciones

## Resumen

 **Francisco Emilio Juan Alcaraz** 

**Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria**

**Coordinador Médico del Equipo de Atención Primaria de Los Alcázares**

La EPOC es una enfermedad altamente prevalente e infra diagnosticada. Su prevalencia en la población general es de un 10,2% (15,1% hombres/5,7% mujeres) con un 73% de infra diagnóstico. Nuestra captación está en torno a un 2,75% (16.200 pacientes), por lo que aún nos quedarían 43.800 pacientes por diagnosticar.

Su abordaje e implementación está avalado por la Estrategia de EPOC del SNS, con la intención de acercar e implementar la EPOC a la Atención Primaria de Salud dada su prevalencia, morbi-mortalidad e impacto socioeconómico y en la calidad de vida.

No está clara la costo-efectividad de intervenir terapéuticamente a los pacientes con síntomas leves, habitualmente fumadores, que consideran normal toser y expectorar por las mañanas, y que van adaptando su vida y sus actividades a la disnea progresiva que van padeciendo. Pero nuestra intervención temprana permitiría actuar sobre los factores de riesgo, cambios en los estilos de vida y modificar el curso y pronóstico de su enfermedad.

Uno de los principales escollos para el abordaje de la EPOC en Atención Primaria es la realización de espirometrías de calidad en los Centros de Salud (en este punto he de destacar la importancia de nuestra enfermería), piedra angular en el diagnóstico de esta patología, sin olvidar la necesidad de superar las deficiencias de conocimiento, tiempo de consulta, recursos y la coordinación intra e

inter asistencial, necesarias para la implantación de la EPOC como un programa de patología crónica fundamental en nuestra Cartera de Servicios.

En este sentido, el cambio en el diseño de Gestión de la Sanidad en 2010, en forma de Gerencias únicas en nuestra Región, abre una nueva puerta para su implementación, al facilitar el desarrollo de vías clínicas y flujogramas entre Atención Primaria y Atención Hospitalaria.

Ya hemos iniciado el camino: las recomendaciones de los Procesos Asistenciales Integrados (PAI) del EPOC y EPOC exacerbado, ya están disponibles, así como los proyectos formativos en deshabituación tabáquica, manejo de inhaladores y realización e interpretación de espirometrías (en forma de talleres, cursos on line de SEPAR y FFIS); pero aún queda mucho por recorrer. Los pilotajes realizados en dos Centros de Salud de nuestra Región (Monteagudo y Puente Tocinos) dan muestras de viabilidad y de la cohesión necesaria en los Equipos para pensar que podremos conseguir una implementación con éxito.



# Sesiones Internacionales





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

*Día Mundial contra el cáncer*  
*Ciclo de Controversia y Debate*

## **¿Son sostenibles los nuevos tratamientos oncológicos para el Sistema Sanitario?'**

9 de febrero y 2 de marzo de 2017

Participantes

**Dr. D. Fernando Ignacio Sánchez Martínez**  
Prof. Titular de Economía Aplicada de la Universidad de Murcia  
Grupo de Economía de la Salud

**Dr. D. Francisco Agulló Roca**  
Director Gerente del Servicio Murciano de Salud

**Dra. D<sup>a</sup>. María Dolores Nájera Pérez**  
Especialista en Farmacia Hospitalaria y Presidenta del Comité de Ética  
e Investigación Clínica del Hospital Morales Meseguer

**Dr. D. Rafael Pacheco Guevara**  
Especialista en Medicina Legal, Responsable de la Unidad de Medicina Judicial  
y Ética Médica del Hospital Reina Sofía

**Dra. D<sup>a</sup>. Catiana Martínez Cánovas**  
Doctor en Medicina. Académico Numerario de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia

**Dr. D. Francisco Ayala de la Peña**  
Doctor en Medicina. Académico Numerario de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia

## Resumen de las sesiones correspondientes al ciclo "Retos oncológicos sostenibles de los tratamientos"



De izquierda a derecha: D. Francisco Agulló Roca, D. Francisco Ayala de la Peña, D<sup>a</sup>. María Dolores Nájera Pérez, D<sup>a</sup>. Catiana Martínez Cánovas, D. Francisco Ignacio Sánchez Martínez, D. Rafael Pacheco Guevara y D. Ginés Madrid García.

El cáncer es actualmente la segunda causa de muerte y la primera causa de años de vida perdidos en las sociedades occidentales. Los avances de las dos últimas décadas en la comprensión de las bases moleculares de las neoplasias y el esfuerzo conjunto para desarrollar fármacos oncológicos dirigidos a las nuevas dianas moleculares del cáncer ha conducido a la aparición, especialmente en los últimos cinco años, de nuevos tratamientos frente a la enfermedad. Sin embargo, la buena noticia de la introducción de nuevos tratamientos se ha visto matizada por los costes cada vez más elevados de los fármacos, lo que está provocando ya problemas de sostenibilidad en los sistemas sanitarios, y especialmente en unos años en los que la crisis económica ha disminuido la disponibilidad de recursos para la atención sanitaria en nuestra sociedad. Aunque hay ejemplos de otras enfermedades, como la hepatitis, en la que se han planteado problemas similares, en el campo de la Oncología además se unen

los resultados a veces limitados de los tratamientos y ciertos prejuicios sobre el pronóstico de los pacientes, que se han encontrado con frecuencia con actitudes nihilistas derivadas del desconocimiento de la enfermedad tumoral. No es extraño por ello que asistamos a un cuestionamiento público creciente de la inversión en fármacos oncológicos, aunque este debate todavía no ha alcanzado en nuestro país demasiada proyección pública. Por otra parte, dada la ausencia de un organismo independiente y centralizado que tome decisiones sobre la incorporación de nuevos fármacos, se han generado en los últimos años inequidades relevantes en el acceso a los tratamientos dentro de Europa y en especial en España, en lo que se ha venido a llamar la lotería del código postal. El gasto en este apartado es un problema acuciante para los centros sanitarios que tratan pacientes con cáncer, pero la discusión sobre la manera de afrontarlo es un tema complejo, que puede generar alarma social y que

precisa de una reflexión serena, matizada y no partidista.

Precisamente con el objetivo de plantear públicamente cuales son los problemas actuales y como pueden afrontarse de forma transparente, adecuada desde el punto de vista ético y razonable para la mayoría de la sociedad, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia organizó dos mesas redondas con participación de oncólogos clínicos, farmacéuticos, bioeticistas, pacientes y gestores sanitarios.

La primera sesión, celebrada el 9 de febrero de 2017, y titulada “*Las bases éticas y económicas del racionamiento en los sistemas de salud: el problema de los fármacos en Oncología*”, abordó los principios éticos y económicos deben tenerse en cuenta para tomar decisiones sobre la distribución de recursos. El Dr. Fernando Ignacio Sánchez, miembro del Grupo de Economía de la Salud de la Universidad de Murcia, expuso los principios farmacoeconómicos que deben regir la toma de decisiones sobre su financiación y uso, así como las peculiaridades de los fármacos oncológicos y las limitaciones de la evaluación económica en el caso del cáncer. El Dr. Rafael Pacheco, responsable de la Unidad de Medicina Judicial y Ética médica del Hospital Reina Sofía, discutió los problemas éticos que implica la toma de decisiones en las que se racionan recursos para la atención sanitaria. Por último, el Dr. Francisco Ayala, del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Morales Meseguer, revisó cuales son los problemas con los que se encuentra el oncólogo en la práctica clínica y qué supone para pacientes y profesionales la falta de decisiones claras sobre financiación de fármacos. Las implicaciones y puntos difíciles en este ámbito fueron el motivo de la discusión posterior, que contó también con el concurso de la Dra. M<sup>a</sup>. Dolores Nájera, del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Morales Meseguer, de D. Francisco Agulló, Gerente del Servicio Murciano de Salud, y de D<sup>a</sup> Catiana Martínez Cánovas, presidenta de

AMIGA (Asociación Murciana para la ayuda a mujeres con cáncer de mama).

La segunda mesa redonda, celebrada el 2 de marzo de 2017, y titulada “*¿Es realmente posible un acuerdo sobre la incorporación de fármacos oncológicos al sistema sanitario?*”, contó con los mismos ponentes y se centró en las posibilidades reales y prácticas para tomar estas decisiones sin perder de vista los valores éticos y las preferencias sociales. Tras la exposición de dos propuestas prácticas desde la perspectiva de la Economía de la salud (Dr. F. Sánchez) y de la evaluación de fármacos (Dra. M.D. Nájera), ambas centradas en la necesidad de evaluaciones independientes y vinculantes, el Dr. Francisco Agulló expuso la visión del problema desde la óptica de la gestión sanitaria, detallando las perspectivas en el Servicio Murciano de Salud, las dificultades derivadas del entorno de decisión sobre financiación fragmentado y frecuentemente no explícito y los retos de conjugar optimización del uso de recursos con la atención adecuada a los pacientes oncológicos. La discusión posterior entre todos los ponentes y el público generó nuevas preguntas, mostrando a la vez que existen bases comunes para abordar de forma racional la discusión y la toma de decisiones sobre fármacos oncológicos.

## 1ª Mesa Redonda

**‘Las bases éticas y económicas del racionamiento en los Sistemas de Salud; el problema de los fármacos en Oncología’**

### **Ponencias:**

- *Los fármacos oncológicos: enfoque fármaco-económico.*  
Dr. D. Fernando Sánchez Martínez.
- *Aspectos éticos fundamentales en la toma de decisiones sobre el racionamiento de fármacos.*  
Dr. D. Rafael Pacheco Guevara.
- *Los fármacos oncológicos; problemas éticos en la práctica clínica y en la aplicación de los modelos fármaco-económicos.*  
Dr. D. Francisco Ayala de la Peña.

## 2ª Mesa Redonda

**‘Es realmente posible un acuerdo sobre la incorporación de fármacos oncológicos al sistema sanitario?’**

### **Ponencias:**

- *Propuesta para la toma de decisiones desde la economía de la salud.*  
Dr. D. Fernando Sánchez Martínez.
- *Propuesta para la toma de decisiones desde la evaluación de fármacos.*  
Dra. D<sup>a</sup>. María Dolores Nájera Pérez.
- *Propuesta para la toma de decisiones desde la gestión sanitaria.*  
Dr. D. Francisco Agulló Roca.

# Los fármacos oncológicos: enfoque farmacoeconómico

## Resumen

✿ Fernando Ignacio Sánchez Martínez ✿

Prof. Titular de Economía Aplicada de la Universidad de Murcia

Grupo de Economía de la Salud

Aunque en el lenguaje cotidiano se acostumbra a decir que hay cosas que no tienen precio (la salud, la vida) y pese a que en ocasiones se discuta la oportunidad de hablar de asuntos económicos en relación con los servicios sanitarios, lo cierto es que resulta indudable que las medidas orientadas a preservar y mejorar la salud tienen un coste. Constatar esto no es sino asumir el enfoque económico de los problemas sociales: los recursos –en cualquier ámbito y en mayor o menor medida– son escasos, por lo que resulta necesario elegir el mejor uso de los mismos, siendo conscientes de que emplear los recursos en un determinado fin conlleva renunciar a su utilización en un destino alternativo (el concepto económico de “coste de oportunidad”).

El análisis económico ofrece un marco intelectual (una “forma de razonar”) único para pensar acerca de los problemas que rodean a la salud y los servicios sanitarios; problemas como: ¿Debe financiarse la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano? ¿Hay que subir los impuestos sobre el tabaco? ¿Cómo se deberían gestionar las listas de espera? ¿Cuánto debemos pagar por un nuevo fármaco? ¿Está justificado fijar un copago por visita médica? La economía de la salud es la aplicación de la teoría, los modelos y las técnicas empíricas de la economía, al análisis de los procesos de toma de decisiones de los individuos, los proveedores sanitarios y los gobier-

nos, en relación con la salud y los servicios sanitarios.

El enfoque económico, por tanto, parte de la constatación de que “la asistencia sanitaria no es esencialmente diferente de otros bienes y servicios de la economía. La oferta de médicos, de residencias, de camas hospitalarias y de otros servicios es limitada. Las demandas de la población son muy superiores a los recursos existentes.” (Paul A. Samuelson, Premio Nobel de Economía en 1970). A la hora, pues, de decidir cómo utilizar estos recursos escasos resulta necesario comparar los beneficios (en salud) de una decisión con su coste de oportunidad, esto es, con los beneficios que se sacrifican en la opción u opciones no elegidas. Esta es la lógica de la evaluación económica (EE) o farmacoeconomía -cuando se aplica a los medicamentos-, cuyo objetivo es discernir si una nueva tecnología sanitaria (tratamiento, fármaco, intervención, programa, ...) “vale lo que cuesta”.

Estamos obligados a demostrar que las innovaciones terapéuticas constituyen un buen uso de los recursos porque, contrariamente a lo que cabría presuponer, lo nuevo no es siempre mejor y gastar más en nuevos tratamientos (más caros) no siempre se asocia a mejoras significativas en la salud. Una parte del gasto sanitario es esencialmente inefectivo o, en el mejor de los casos, conlleva mejoras marginales en la salud de la población. Esto es así también en el caso del cáncer y un in-

dicio de ello es la total ausencia de correlación entre el gasto sanitario por habitante y la mortalidad por cáncer en los países de la OCDE. Existen serias dudas de que algunas de las nuevas terapias oncológicas que se incorporan a la práctica clínica tengan un efecto significativo en la salud de los pacientes –particularmente en casos de enfermedad terminal– y, en todo caso, que de haber impactos en supervivencia o calidad de vida, estos sean de magnitud suficiente como para compensar los elevados costes que causan al sistema.

La EE, por tanto, ofrece información útil para la toma de decisiones en lo referente a la incorporación de innovaciones, la fijación de precios de nuevos tratamientos y el reembolso público de los mismos. Como se ha señalado, la EE compara los costes adicionales que conlleva un nuevo tratamiento –medidos en términos monetarios: euros– con los beneficios adicionales que aporta –supervivencia y calidad de vida–, en relación con el tratamiento preexistente. Desde la óptica de la economía de la salud, la medida de beneficios o resultados preferida son los Años de Vida Ajustados por la Calidad (AVAC). Esta medida combina en un único número supervivencia y calidad de vida, facilitando la comparación del coste-efectividad de cualesquiera tecnologías sanitarias, por dispares que sean. Desgraciadamente, el Ministerio de Sanidad ha mostrado recientemente su rechazo al uso de AVAC en los procesos tendentes a la fijación de precios de medicamentos, por considerar que esta medida de resultados se basa “en la utilización de parámetros subjetivos que son menos robustos que los parámetros químicos y bioquímicos, por lo que su utilidad en Farmacoeconomía queda muy restringida” (Agustín Rivero, Director General de la Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia).

El problema que surge al aplicar la EE al caso de los nuevos fármacos oncológicos es, como se ha señalado antes, estos suelen tener un elevado precio y –en algunos casos– una efectividad limitada. En relación con esto último, son muchas las dificultades para medir

los beneficios en ensayos clínicos y, con frecuencia, surgen dudas acerca de la relación entre efectividad clínica y resultados en salud (supervivencia global y calidad de vida). Existen argumentos teóricos para reclamar una consideración especial a los fármacos oncológicos en los estudios de EE; argumentos que, en todo caso, requerirían ser contrastados empíricamente. Hay, asimismo precedentes en otros países de este particular tratamiento a los oncológicos en el análisis farmacoeconómico (el protocolo “end-of-life” del NICE británico).

Al plantear estas cuestiones y buscar respuesta a los retos que plantea la innovación terapéutica en oncología, no debemos en cualquier caso obviar que el ritmo de desarrollo de nuevas terapias es altísimo y que, tarde o temprano, puede llegar el momento en que aparezcan tratamientos altamente efectivos que no seamos capaces de financiar. Es preciso actuar antes de que este momento llegue, con criterios objetivos de decisión y priorización que cuenten con el suficiente respaldo de la sociedad.

# Las bases éticas y económicas del racionamiento en los Sistemas de Salud.

## El problema de los fármacos en oncología

### Resumen

✿ Rafael Pacheco Guevara ✿

Especialista en Medicina Legal, Responsable de la Unidad de Medicina Judicial y Ética Médica del Hospital Reina Sofía

- 1- La Bioética pretende analizar los dilemas de naturaleza biológica-médica, desde la óptica de los valores morales.
  - Justicia: Equidad.
- 2- Los valores son abstracciones intangibles, que caracterizan y perfilan a las distintas sociedades, diferenciando unas de otras: la nuestra (la occidental) se fundamenta en los del mundo greco-romano y judeo-cristiano.
- 3- Nuestros principales valores son: libertad, dignidad, responsabilidad, justicia, igualdad ante la ley y democracia (ésta última, la democracia, consiste en urnas y tribunales).
- 4- A nivel personal, también cada uno nos distinguimos por nuestro propio código de valores, siendo identificados por él.
- 5- De esos grandes valores, surgen los principios de la Bioética: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.
- 6- Los derechos de los pacientes son objetivaciones de los principios bioéticos.
  - Beneficencia: respeto, confidencialidad, intimidad, información.
  - No maleficencia: Adecuación del Esfuerzo Terapéutico (Ética de la Contención).
  - Autonomía: Consentimiento Informado, documentos de instrucciones previas.
- 7- Cuando un concepto ético adquiere un gran arraigo e importancia social, termina siendo un precepto legal (de obligado cumplimiento).
- 8- Nuestro SNS se construye sobre unos esenciales fundamentos: altruismo, solidaridad, universalidad, equidad y “gratuidad”.
- 9- Del principio de Justicia, también denominado “de terceros” o “de la sociedad”, deriva directamente el derecho a la equidad. La equidad representa un importantísimo avance social.
- 10- Respecto al gasto sanitario, es preciso diferenciar igualdad de equidad: la primera es un término matemático, mientras que la segunda es un concepto ético, que se ha constituido en derecho. No se trata de dar a todos lo mismo, sino de garantizar a cada uno el pleno disfrute de los derechos, según su necesidad.
- 11- El acceso posible a los fármacos necesarios está incluido en las prestaciones de la Medicina Pública: el medicamento no sólo puede ser considerado un producto

financiero. Se trata de un derecho de las personas, un derecho de todos, sin discriminación alguna. A veces: necesaria una discriminación positiva.

- 12- Las moléculas constitutivas de los modernos medicamentos se logran tras una larga y costosa investigación. Las compañías farmacéuticas son sociedades anónimas, cuyo principal objetivo es el lucro (lo que es lícito). En principio, no se puede considerar ilegítima la búsqueda del interés comercial, porque está en la base de la economía de mercado mundial, pero no está justificado el abuso de las patentes.
- 13- La Macrogestión sanitaria se ocupa de la provisión de los fondos necesarios para que puedan hacerse reales las previsiones legales. Actualmente, en España, más del 90% del gasto del gasto en farmacia, lo aporta el Estado.
- 14- Ya hay, en nuestro país, expedientes sancionadores incoados a laboratorios, por desabastecimiento, posiblemente intencionado.
- 15- Los recursos del Estado provienen de los tributos de los ciudadanos y éstos, evidentemente, son limitados.
- 16- El derecho a la equidad, por su esencia, ha de proteger más a los más necesitados, a los enfermos con patologías más graves y complicadas, y a los que dependen de unos específicos fármacos, entre ellos: los antirretrovirales para los enfermos de sida, los que curan la hepatitis C, los medicamentos huérfanos para las enfermedades raras y los nuevos anticancerígenos.
- 17- Nada es posible, si no está garantizada su viabilidad económica. Las más nobles intenciones fracasan ante la contundencia de las cuentas.

Algunas sugerencias, a debatir, para intentar garantizar la equidad, sin arruinar el sistema sanitario, cuya SOSTenibilidad está gravemente amenazada:

- A- Subir los impuestos.
- B- Combatir más eficazmente el fraude fiscal.
- C- Reducir drásticamente otros gastos del Estado: agrupamiento de ayuntamientos, eliminación de diputaciones provinciales, prescindir de los numerosos asesores y enchufados, que sangran las instituciones y, también, controlar mejor el absentismo.
- D- Esfuerzos par el logro de una mayor educación sanitaria: más implicación ciudadana en el auto-cuidado, la auto-responsabilidad y la racionalidad en la demanda.
- E- Introducir límites en la cartera de servicios.
- F- Extender el copago a toda las prestaciones sanitarias: disuasorio, no recaudatorio (algo similar al sello postal). Es menos lesivo para la equidad cobrar una tasa simbólica a quien puede pagarla, que trasladar la deuda a las futuras generaciones.

Algo, o todo lo anterior, para intentar garantizar los pilares fundamentales del Estado social y del bienestar: educación, sanidad, pensiones, desempleo y dependencia.

## Relexiones

- 1- Está demostrado que las empresas aumentan constantemente el precio de estos medicamentos, de una manera exponencial. Ejemplo: El tamoxifeno, para el cáncer de mama, ha subido su precio en casi un 1000%.
- 2- Es factible un importante abaratamiento del coste de los antitumorales. Los gobiernos deberán implicarse en la necesaria disminución del precio de estos fármacos y en la búsqueda de formas



eficientes de financiación. Algunos cánceres se pueden tratar a bajos precios (el 1% de lo cobrado).

- 3- Ante un inminente futuro de muy eficaces medicamentos a muy elevados precios, la sociedad tendrá que reflexionar y optar por priorizar entre lo más importante y lo que es menos.
- 4- Convencido de que la gratuidad total y absoluta es perversa, por incentivadora de un mal uso y un abuso, habrá que actuar con imaginación, rigor, sin complejos y con sensatez.
- 5- Debemos pasar de Sistema Sanitario (SS) a Sistema Sanitario Sostenible (SSS).
- 6- Hay que huir de la gangrena del populismo.
- 7- Los estados tienen una gran capacidad de presión ante la industria farmacéutica porque son sus grandes clientes: deben negociar duro para abaratar los precios.
- 8- Hay que crear organismos pluri-profesionales, rigurosos e independientes, para las valoraciones terapéuticas de las propuestas de nuevos fármacos (nacionales y europeos).
- 9- Es imprescindible el seguimiento de la eficacia terapéutica y de los resultados (salud, bienestar, dignidad-calidad de vida y supervivencia).
- 10- La prioridad siempre es el paciente... pero la sociedad, en su conjunto, es la financiadora y se imponen la racionalidad, el sentido común, la solidaridad y la eficiencia (eficacia + decencia).



# Propuesta para la toma de decisiones desde la economía de la salud

## Resumen

 **Fernando Ignacio Sánchez Martínez**   
Prof. Titular de Economía Aplicada de la Universidad de Murcia  
Grupo de Economía de la Salud

Como se indicó en la mesa del 9 de febrero, los métodos de evaluación económica (EE) miden el grado de eficiencia de las tecnologías sanitarias (fármacos, intervenciones, programas, tratamientos) comparando los costes adicionales que generan con el beneficio incremental que aportan. El cociente entre el aumento en costes que representa un nuevo tratamiento o fármaco –frente al *statu quo* o la práctica habitual– y la ganancia en efectividad que aporta se denomina “ratio coste–efectividad incremental” (RCEI o ICER, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, un informe del grupo Génesis de mayo de 2014 cifraba el coste del Aflibercept para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en 10.711 euros, frente a los 4.411,72 € que costaba el tratamiento preexistente (placebo + Folfiri), lo que suponía un incremento en costes de 6.299,28 € por tratamiento. El Aflibercept acreditaba una efectividad en términos de supervivencia global (mediana) de 22,1 meses, frente a los 18,7 meses del comparador; esto es, el beneficio incremental del nuevo tratamiento era de 3,4 meses (0,28 años). Con estos datos, la RCEI se cifraba en 22.232,7 € por año de vida ganado (6.299,28 dividido entre 0,28). Siendo éste el indicador resumen de la evaluación económica del nuevo tratamiento, la pregunta inmediata es: ¿merece la pena gastar 22.200 euros en ganar un año de vida? ¿compensa esta ganancia el coste adicional? o, dicho de otro modo, el

nuevo tratamiento ¿vale lo que cuesta”?

Para responder a esta pregunta cabe, en teoría, seguir dos cursos de acción. El primero, denominado “enfoque del presupuesto sanitario”, consistiría en ordenar todas las tecnologías sanitarias de menor a mayor RCEI (asumiendo que dicha ratio fuese conocida para todas ellas) y, a continuación, ir eligiéndolas hasta agotar el presupuesto. Por diversas razones (ausencia de información, heterogeneidad metodológica, entre otras), esta opción no parece factible. La segunda opción –“enfoque del umbral”- pasa por definir a priori el “precio” máximo (umbral) que la sociedad desea pagar por una unidad de efectividad/salud (por ejemplo, por año de vida ganado). Una vez definido este umbral, se incorporarán al sistema y se financiarán todas aquellas intervenciones cuya RCEI no supere este “precio sombra”. El problema de esta segunda estrategia de actuación es que el presupuesto es limitado, lo que exige añadir al proceso de evaluación la estimación del “impacto presupuestario” que tendría incorporar el nuevo tratamiento o intervención.

Aunque en el ejemplo anterior se han medido los resultados en años de vida ganados, lo cierto es que existen tratamientos –también en oncología- que no aumentan la supervivencia, aunque mejoran la calidad de vida, así como terapias que aumentan la supervivencia, pero a costa de reducir la calidad de vida. Esto aconseja disponer de una medi-

da de resultados que combine supervivencia (tiempo) y calidad de vida; y esta medida es el Año de Vida Ajustado por la Calidad (AVAC). El AVAC expresa el tiempo (T) que un paciente pasa en un determinado estado de salud (Q), ponderado por la “utilidad” o índice de calidad de vida que se asocia a dicho estado (1 año en perfecta salud = 1 AVAC; 1 año con calidad de vida reducida < 1 AVAC). Las utilidades o pesos de calidad de vida suelen medirse en una escala en la que el 1 se identifica con la salud perfecta y el 0 con la muerte, siendo posible asignar a un estado de salud utilidades menores que cero (cuando dicho estado se considera tan indeseable que se prefiere morir a experimentarlo). Si en el ejemplo del inicio asumimos que la calidad de vida asociada a la supervivencia extendida que proporciona el Aflibercept tiene un “peso” de 0,5 la RCEI pasará a ser del doble: 44.512,6 € por AVAC (6.299,28 dividido entre 0,14).

Hay quien sostiene que los AVAC no son una medida de resultados apropiada para los pacientes muy graves (p.ej. próximos al final de sus vidas). El argumento es que estos pacientes son diferentes por diversas razones, entre las que se subraya que al final de la vida el tiempo se valora de un modo distinto. Frente a esta crítica a los AVAC cabe oponer que las virtudes de esta medida de resultados (principalmente, su capacidad para integrar cambios en morbilidad y mortalidad en una medida única) son tan aplicables en estos pacientes como en cualesquiera otros. Esto no obvia que se reconozca la necesidad de mejorar los métodos de valoración de la calidad de vida, así como de extender la medida de los beneficios más allá de los directamente relacionados con la salud.

La consideración del hecho de que la valoración de la salud y de la vida puede ser mayor cuanto menor es la expectativa de supervivencia, así como el argumento de que la sociedad valora más las mejoras en la salud de determinados pacientes -como los que sufren cáncer en un estadio avanzado-, podrían avalar que en la evaluación económica se die-

se un tratamiento preferencial a las terapias e intervenciones dirigidas a pacientes oncológicos (en particular, a los que tienen una expectativa de vida reducida). No obstante, se precisa de evidencia empírica que apoye tales argumentos y la existente hasta el momento es escasa y de carácter mixto. Algunos estudios sobre preferencias individuales y sociales (en Reino Unido y Países Bajos) no hallan evidencia robusta de que la población esté dispuesta a priorizar a pacientes con una expectativa de vida corta y/o con cáncer, mientras que otros (en Suecia y Reino Unido) sí confirman que las ganancias en supervivencia se valoran más cuando la esperanza de vida es corta. El único estudio de preferencias realizado en España (Pinto, Sánchez, Corbacho y Baker, 2014) concluye que, tanto desde un punto de vista individual (disposición a pagar por un tratamiento) como desde una perspectiva social (priorización entre pacientes), los individuos valoran más las ganancias en salud que tienen lugar “al final de la vida”. En estas situaciones, además, se valora más una mejora en la calidad de vida que un aumento en la supervivencia equivalente.

La experiencia del NICE con los criterios “*end-of-life*” para pacientes con esperanza de vida limitada puede servir de referencia a la hora de diseñar los procedimientos de evaluación y su uso en la toma de decisiones dentro del Sistema Nacional de Salud. Si bien es cierto que en España no disponemos de un organismo similar al instituto británico, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud podría, de facto, actuar como un “HispaNICE” si se adoptan las medidas necesarias para ello. Por otra parte, en el SNS no disponemos de un umbral coste-efectividad (el del NICE está fijado entre 20.000 y 30.000 libras), pero sería deseable y factible disponer de uno (recientemente, un equipo del Servicio Canario de Salud, en el marco de un proyecto del Ministerio de Sanidad, ha estimado un umbral de entre 21.000€ y 24.000€). La pregunta, no obstante, es si

los decisores estarían dispuestos a aplicar dicho umbral, sea cual fuere su valor “oficial” finalmente acordado.

A modo de conclusión, cabría sostener que los procedimientos de evaluación deberían ser comunes, con independencia de las patologías o los pacientes a los que se destinen las innovaciones terapéuticas. No hay razones teóricas ni empíricas para rechazar el AVAC como medida de resultados en pacientes oncológicos. Los tratamientos oncológicos, en la medida en que pueden dirigirse a pacientes con expectativa de vida reducida, así como los aplicables a otras situaciones “especiales” (p.ej. las enfermedades raras) podrían ser merecedores de una consideración singular (a través del uso de ponderaciones o pesos de equidad), siempre y cuando exista evidencia de que ello está respaldado por las preferencias de la sociedad.



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

*Día Internacional de la Mujer y la Niña  
en la Ciencia*

**'Biomedicina (tijera y cristal):  
ciencia con nombre de mujer'**

15 de febrero de 2017

Participantes

**D<sup>a</sup>. Rocío Álvarez López**

Catedrática Extraordinaria de Inmunología. UCAM

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

**D<sup>a</sup>. María Jesús Periago Castón**

Catedrática de Nutrición y Bromatología. Universidad de Murcia

Académica de Número de la Real Academia de Veterinaria

**D<sup>a</sup>. Marta Garaulet Aza**

Catedrática de Fisiología y Nutrición. Universidad de Murcia

**D<sup>a</sup>. Marta Agudo-Barriuso**

Investigadora Principal Oftalmología Experimental. IMIB

**D<sup>a</sup>. Ana M<sup>a</sup>. González-Cuello**

Doctora en Farmacia. Salud Comunitaria. Universidad de Murcia

**D<sup>a</sup>. Silvia Serrano Ayala**

Presidenta Federación Regional Murciana de Asociaciones de Diabéticos (FREMUD)

Presenta y modera

**D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro**

Catedrática de Anatomía Humana (Neurociencia). Universidad de Murcia

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

## “Biomedicina (tijera y cristal): ciencia con nombre de mujer”



De izquierda a derecha: D<sup>a</sup>. Marta Agudo-Barriuso, D<sup>a</sup>. Marta Garaulet Aza, D<sup>a</sup>. Silvia Serrano Ayala, D<sup>a</sup>. Rocío Álvarez López, D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro, D<sup>a</sup>. María Jesús Periago Castón y D<sup>a</sup>. Ana M<sup>a</sup> González-Cuello.

En conmemoración del Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia (11 de febrero) se celebró una mesa redonda en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia organizado y coordinado por la Dra. María-Trinidad Herrero Ezquerro, Catedrática de Anatomía Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y Académica de Número de esta institución.

Como indica el Secretario General de Naciones Unidas: “los estereotipos discriminatorios impiden el acceso en pie de igualdad de las mujeres y las niñas a la educación en los ámbitos de la ciencia, la tecnología, la ingeniería y las matemáticas (CTIM). Y no brindar a las mujeres la oportunidad de desarrollar su

potencial conduce a privar al mundo del ingenio y de la innovación de la mitad de la población mundial. La igualdad de oportunidades para ambos géneros (hombres y mujeres) puede contribuir de forma determinante en el desarrollo económico del planeta por lo que potenciar a mujeres y niñas a participar de la ciencia es esencial en la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible del planeta.

La Comisión de la Condición Jurídica y Social de la Mujer el 14 de marzo de 2011 aprobó un informe con los datos de acceso y participación de la mujer y la niña en la educación, la capacitación y la ciencia y la tecnología, con el fin de promover la igualdad de acceso de la mujer al mundo laboral. Dos



años más tarde (20 de diciembre de 2013) la Asamblea General de Naciones Unidas aprobó una resolución similar pero relativa a la ciencia, a la tecnología y a la innovación para el desarrollo. Además, reconocía solo con la incorporación de mujeres y niñas a los campos de la ciencia, la tecnología y la innovación se podría conseguir la igualdad entre los géneros y el empoderamiento de la mujer y la niña. Y el 22 de diciembre de 2015 la Asamblea General declaró el 11 de febrero el Día Internacional de las Mujeres y las Niñas en la Ciencia incorporando iniciativas de UNESCO, de ONU-Mujeres, de la Unión Internacional de Telecomunicaciones con el fin de educar, capacitar y promover el interés de las niñas por la investigación en ciencia, tecnología, ingeniería y matemáticas.

El informe del Ministerio de Competitividad de España evaluando la situación de las mujeres en ciencia hasta el año 2015 indica de forma contundente que la tijera sigue abierta (pocas mujeres en puestos de responsabilidad y dirección) lo que indica que a pesar de las políticas científicas activas con

leyes promulgadas todavía en España existe desigualdad en el acceso en pie de igualdad en el campo de la ciencia. En esta mesa redonda se discutieron los aspectos reales y se debatió sobre las posibles causas de su permanencia en niveles inaceptables en un país industrializado y también se expusieron posibles soluciones. Al constatar que 22 años después de la IV conferencia mundial de las mujeres de Pekín (Beijing, 1995) la situación continuaba con datos similares y que el tiempo no cambia nada si no hay convencimiento y modelos y patrones para las mujeres más jóvenes, en solo dos semanas se fraguó una nueva asociación de mujeres científicas de la Región de Murcia: Lyceum de Ciencia de la Región de Murcia (Lyceum) que se presentó oficialmente el día 8 de marzo de 2017 en el Real Casino de Murcia, dónde tiene su sede.

Participaron: Dña. Rocío Álvarez López, Dña. María Jesús Periago Castón, Dña. Marta Garaulet Aza, Dña. Marta Agudo-Barriuso, Dña. Ana M<sup>a</sup> González-Cuello, Dña. Silvia Serrano Ayala y Dña. María-Trinidad Herrero Ezquerro.



Participantes de la mesa redonda del Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia



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

*Semana Mundial del Cerebro*

**'XIV Conmemoración de la Semana  
del Cerebro en Murcia 2017'**

13 al 17 de marzo de 2017

**Dr. Julián Castillo**

Director – Gerente Nutrafur, S.A. – Frutarom. Profesor de Bioquímica. UCAM

**Dr. Octavio de Juan**

Solista y profesor de Viola en Conservatorio Profesional de Alicante.

Licenciado y Doctor en Historia del Arte (Música y cerebro).

Miembro del Cuarteto *Almus e il Concerto Accademico*

**D<sup>a</sup>. Julia Fernández**

Presidenta. Asociación Familiares de Enfermos de Alzheimer de Alcantarilla.

Asociación AFADE

**Dr. Francisco J. Fernández-Gómez**

Profesor Asoc. de Farmacología. Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE).

IMIB. IUIE. UMU

**Dr. Antonio Galbis**

Asociación Española de Psiquiatría Privada (ASEPP)

**Dr. Carlos García Briñol**

Profesor de Psiquiatría. UCAM. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena

**Dra. María Trinidad Herrero**

Catedrática Anatomía Humana. Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE).

IMIB. IUIE. UMU. Académica de Número de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia

**Dra. María Luisa Laorden**

Catedrática de Farmacología. UMU.

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

**Dra. Isabel Lozano**

Médico Adjunto de Psiquiatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Profesora Asociada UMU

**D. Andrés Mármol**

Confitería La Gloria

**Dr. Gaspar Ros**

Catedrático de Nutrición y Bromatología. Decano Facultad de Veterinaria. UMU

**Dra. Carmen Sánchez**

Jefa de Sección. Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Reina Sofía.  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

**Dr. Francisco Toledo**

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Académico de Número de la Real Academia  
de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

**Dr. Tomás Vicente**

Jefe de Servicio Cardiología. Hospital General Universitario Reina Sofía.  
Catedrático Cardiología. UCAM. Académico de Número  
de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

**Dr. Michael Walker**

Catedrático emérito. Paleontropología. UMU. Presidente de Mupantquat

## PROGRAMA

### Lunes, 13 de marzo de 2017

- **Presentación de la XIV Semana Mundial del Cerebro en Murcia**  
Dr. Manuel Clavel-Sainz. *Presidente de la Real Academia de Medicina de Murcia*  
Dra. Encarna Guillén. *Consejera de Sanidad. CARM*  
Dr. Enrique Ayuso. *Secretario General. Fundación HEFAME*  
Dra. María-Trinidad Herrero. *Organizadora y coordinadora*
- **Entrega del Concurso de carteles: Primer premio y accésit.**  
Dr. Enrique Ayuso. *Secretario General. Fundación HEFAME*
- **Menú cerebral: Alimentos inteligentes para el cerebro**
  - *Desarrollo del cerebro humano*  
Dr. Michael Walker
  - *Dieta mediterránea*  
Dr. Gaspar Ros
  - *Extractos naturales (smarfoods)*  
Dr. Julián Castillo
  - *Fitoterapia*  
Dr. Francisco J. Fernández-Gómez

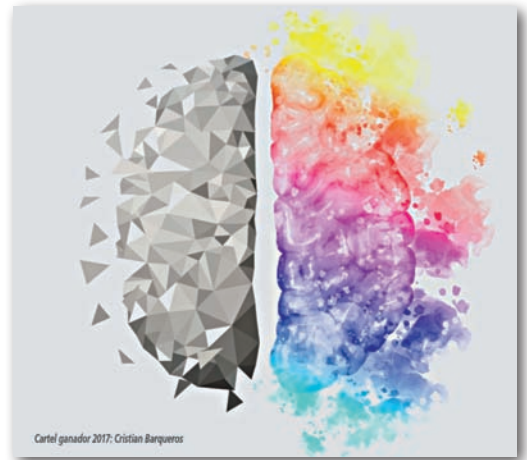
Presenta y modera:  
Dra. María-Trinidad Herrero

### Martes, 14 de marzo de 2017 Cerebro: del miedo a la obsesión

Dr. Antonio Galvis  
Presenta: Dr. Francisco Toledo

### Miércoles, 15 de marzo de 2017 Cerebro y corazón: dualidad perfecta

- *Vida saludable*  
Dr. Tomás Vicente  
Dra. María Luisa Laorden
- *El amor: más que 4 letras. Locura, enamoramiento, celos...*



- Dr. Francisco Toledo
- Dra. Isabel Lozano
- Dr. Carlos García Briñol
- Dra. María-Trinidad Herrero
- *Olores y esencias*

### Jueves, 16 de marzo de 2017 Cerebro, música y emociones

- *Adivina 4 emociones musicales*  
Dra. Carmen Sánchez  
Dra. María-Trinidad Herrero
- *Pictomuscodelfia: Neurocorchea emocionante experimento participativo*  
Dr. Octavio de Juan
- *Chocolate*  
D. Andrés Mármol - Confitería La Gloria

- **Clausura de la XIV Conmemoración de la Semana Mundial del Cerebro en Murcia**  
Dra. M<sup>a</sup> Isabel Sánchez-Mora. *Consejera de Educación y Universidades*  
Dr. José Orihuela. *Rector UMU*  
Dr. Manuel Clavel-Sainz. *Presidente de la Real Academia de Medicina de Murcia*  
Dra. María-Trinidad Herrero

### Viernes, 17 de marzo de 2017 Mira quién canta - Gala bené\*ca

A favor de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.  
D<sup>a</sup>. Julia Fernández. *Asoc. AFADE.*  
Alcantarilla

## XIV Conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia por la Dra. María-Trinidad Herrero Ezquerro



De izquierda a derecha: D<sup>a</sup> María-Trinidad Herrero, D. José Antonio Nuño de la Rosa, D<sup>a</sup>. Encarna Guillén y D. Enrique Ayuso.

La celebración de la semana del cerebro a nivel mundial fue una actividad promovida por la Alianza Dana (Dana Alliance) hace más de 20 años con el fin de dar a conocer a la sociedad la importancia de la investigación sobre el cerebro; para enseñar de forma sencilla cómo funciona el cerebro acercando su complejidad a todos y concienciar a jóvenes y mayores de que se deben preservar las funciones cerebrales desde tempranas etapas de la vida. Como todos los años, la conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia está organizada y coordinada por la Dra. María-Trinidad Herrero Ezquerro, Catedrática de Anatomía Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y

Académica de Número de esta institución, y la inauguración de la semana se celebra en la Real Academia de Medicina de Murcia. En la XIV conmemoración se incluyeron charlas muy diversas:

- 1) cómo mejorar la función cerebral y preservarla con edades avanzadas;
- 2) que alimentos son “cerebro saludables” y porqué, con consejos nutricionales;
- 3) explicaciones de la forma en que el cerebro se activa con chocolate, con aceite, con olores o con la música modificando las emociones;
- 4) la influencia del amor y del desamor o del miedo y de las obsesiones.

# Palabras presentación

## XIV Semana Mundial del Cerebro en Murcia 2017

✿ Enrique Ayuso Hernández ✿  
Secretario General. Fundación HEFAME

Buenas tardes.  
Gracias por la presentación.

Saludo a la Consejera de Sanidad,  
al Vicepresidente de la academia,  
a M. Trinidad, Académica de la academia,  
señoras y señores.

Quisiera comenzar dando las gracias a la academia por acoger este evento y explicando que Fundación Hefame es la Fundación de la Cooperativa Hefame, con objetivos sanitarios de docencia e investigación dentro de las Ciencias de la Salud.

Es por ello que **Fundación Hefame** lleva **colaborando junto con El Club Ciencia Médica XXI** en la investigación y divulgación de la Conmemoración de la Semana Mundial del Cerebro en Murcia, entregando un premio y un accésit en su convocatoria.

En esta ocasión celebramos la **XIV Convocatoria de la Semana Mundial del Cerebro en Murcia** y que lleva por título **“Percepción, Sensación y Emoción”**. Ya son 12 años participando con la Semana Internacional del Cerebro. Nos separan dos años desde los comienzos de la conmemoración de esta actividad científica hasta la incorporación de Fundación Hefame como oc-participe de su celebración, ya que los inicios de la Semana Mundial del Cerebro fueron en el año 2003 y Fundación comenzó a colaborar desde el año 2005.

Quisiera seguir mis breves palabras dando las gracias a D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Trinidad Herrero y a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Mur-

cia por llevar durante tantos años y consecutivos la divulgación sobre el funcionamiento del cerebro a un nivel y entendimiento popular, haciéndolo tan atractivo como entendible mediante charlas, mesas redondas y talleres que explican los últimos avances científicos en investigación cerebral y cómo funciona el cerebro, de la mano de expertos que nos aconsejan sobre hábitos de vida cerebro saludables. Año tras año se han programado diferentes actividades: visitas a laboratorios de neurociencia, exposiciones, degustaciones de alimentos, conciertos, juegos, tests de desarrollo cognitivo y conferencias divulgativas que mejoran la actividad en el cerebro y nos hacen comprender a los más profanos como funciona nuestro cerebro de una manera diferente, divertida y muy accesible. Felicidades y Gracias por vuestra labor.

Por último felicitar a **CRISTIAN BARQUEROS GALEA**, ganador y a **JUAN DIEGO INGELMO BENAVENTE**, accésit por su trabajos en esta materia y bajo el lema **“Percepción, Sensación y Emoción”**



De izquierda a derecha: D. Enrique Ayuso, D. Cristian Barqueros Galea, D<sup>a</sup> María-Trinidad Herrero y D. José Antonio Nuño de la Rosa.





# El cerebro: Del miedo a las Obsesiones

## Resumen

✿ Antonio L. Galbis Olivares ✿

Asociación Española de Psiquiatría Privada (ASEPP)

### 1) Introducción:

En primer lugar considero importante insistir en el mal uso de los conceptos relativos a la causalidad de los trastornos mentales.

Es habitual hablar de la “Mente”, término ambiguo que implica para el paciente y su familia la idea de que la actitud “mental” positiva y la fuerza de voluntad son los únicos que van a rescatarle de la situación de sufrimiento por la que atraviesa.

*“El problema está en tu Mente”.*

Estos planteamientos son adecuados pero no suficientes. Al paciente hay que explicarle que existe en la base de su enfermedad una alteración neurobiológica en una área de su Cerebro llamada Sistema Límbico, y que requiere de una medicación específica para reparar y restaurar el equilibrio. De lo contrario puede caer en el sentimiento de frustración, fracaso y culpabilidad que generan las típicas frases: “Tienes que poner de tu parte”, “Los medicamentos no te van a curar”, “Tienes que ser tú”. Esto el paciente ya lo sabe y sin embargo no puede remontar por sí mismo.

### 2) La palabra que mejor define la ansiedad es: *Miedo*.

- El miedo es una reacción normal ante un peligro real e identificado.
- La ansiedad es la respuesta a una amenaza anticipada, no hay objeto identificado.

### 3) En la Etiopatogenia de la Ansiedad nos encontramos con:

- **Factores predisponentes:** innatos o adquiridos, que determinan tendencias individuales del estilo de reacción afectiva y de estrategias de afrontamiento. Tienen un importante papel en la vulnerabilidad para desarrollar los Trastornos de Ansiedad.
- **Factores desencadenantes:** son los que pueden desencadenar esta patología (uso de medicamentos, drogas psicoestimulantes, estrés ambiental)
- A nivel **neurobiológico** se produce una alteración en el denominado Sistema Ejecutivo del Miedo que comprende la Amígdala Cerebral, el Hipotálamo y la Sustancia Gris Periacueductal.

### 4) *Clínica:* La Ansiedad es un trastorno que comporta una afectación psíquica y física.

- La **ansiedad psíquica** provoca un estado de alerta o alarma, la sensación de espera de un mal, de peligro inminente, genera inquietud e intranquilidad.
- La **ansiedad física** causa una gran variedad de síntomas físicos (mareos, vértigos, inestabilidad, sequedad de boca, palpitaciones, taquicardias, opresión, ahogo, molestias digestivas de todo tipo, temblores, sudores, escalofríos, calambres, hormigueos... sensaciones de despersonalización, dificultad de con-

centración) que no obedecen a ninguna enfermedad orgánica. Las exploraciones serán por tanto negativas.

### 5) Tipos de Ansiedad

- Ansiedad **Generalizada**, que afecta al 8 % de la población. Como los demás trastornos de ansiedad, aparece en adultos jóvenes. Es una ansiedad flotante y continua, de intensidad variable y cuyos síntomas pueden oscilar de un día para otro.
- **Trastorno de Pánico o Angustia** que se puede acompañar de Agorafobia. Afecta al 3 a 4 % de la población.  
En este caso la ansiedad aparece de forma brusca e imprevisible, sin factores desencadenantes. El paciente es presa de un pánico intenso (con sintomatología psíquica y física) que se acompaña de miedo a morir o de miedo a volverse loco o a perder el control.
- La **Agorafobia** es el miedo a encontrarse en situaciones o lugares en los que si aparece el ataque de pánico, el sujeto vea difícil escapar o recibir ayuda. La consecuencia de ello son las conductas de evitación y la necesidad de un acompañante "contrafóbico" (el paciente se siente más seguro si va acompañado por alguien de su confianza).
- Las **Fobias** se definen como un miedo irracional y desproporcionado hacia un objeto, situación o actividad específica. La exposición al objeto fóbigeno genera una intensa ansiedad. Se presentan entre el 7 al 14 %. Hay distintos tipos de fobia:  
La **Fobia específica** es la que aparece ante situaciones u objetos específicos (animales, jeringuillas, por ejemplo)  
La **Fobia Social** aparece en situaciones en las que el individuo se ve expuesto al al escrutinio por parte de los demás (hablar o comer en público, por ejemplo).
- **Trastorno Obsesivo Compulsivo**. Se define como la presencia de ideas, senti-

mientos o conductas de carácter forzado que se imponen al sujeto y que le llevan a una lucha inextinguible sin que, no obstante, el mismo paciente deje de considerar irrisorio este parasitismo incoercible (Henry Ey). Afecta al 2.5 % de la población.

El sujeto considera las **ideas obsesivas** como absurdas, las rechaza y lucha contra ellas, sufriendo un cuadro significativo de ansiedad y malestar.

Las **compulsiones** son comportamientos o actos mentales de carácter intrusivo, inapropiado y recurrente y cuya realización resulta perentoria para lograr disminuir o aliviar el malestar que generan.

Los temas más habituales son la contaminación (lavarse las manos constantemente), duda (comprobar y verificar varias veces las cosas que se han hecho), temas sexuales o agresivos (miedo a agredir a alguien), simetría y precisión, hipcondríacos, acumulación, religiosos.

### 6) Tratamiento:

Salvo en las fobias simples cuyo tratamiento es específicamente psicológico (cognitivo-conductual), en el resto de los trastornos de ansiedad se utilizan las benzodiazepinas y otros **fármacos con efecto ansiolítico** inmediato (antiepilépticos) y los **antidepresivos** de acción serotoninérgica (ISRS, ISRSN, Tricíclicos).

La combinación de ambos en las fases iniciales resulta muy eficaz lo que permite en la mayoría de los casos la retirada progresiva de las benzodiazepinas.

Las **terapias psicológicas** de tipo cognitivo-conductual (Psicoeducación, Reestructuración cognitiva, relajación, técnicas de exposición) son el complemento perfecto y necesario para la recuperación de los pacientes.

# El cerebro, las emociones y la música

❁ Carmen Sánchez Álvarez ❁

Jefa de Sección. Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Reina Sofía.  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

La música es arte y ciencia a la vez; Es un lenguaje universal, y el medio de expresión con el que el músico quiere transmitir diferentes emociones: a la vez, genera una reacción emocional en el que escucha. Con la música se pueden identificar las emociones básicas (la tristeza, la felicidad, el miedo, la ira, el asco y la sorpresa).

Fui invitada a participar en la XIV semana del cerebro, en la tarde en la que se exponían las emociones, la música y el cerebro. Para ello preparé una serie de obras que pudieran expresar las emociones básicas. En una primera parte interpreté 4 obras, en las que el autor había pretendido compartir sus sensaciones con el público oyente. Tales fueron:

- Preludio nº 4 de F. Chopin: los preludios para piano solo son un conjunto de veinticuatro *preludios* que conforman el Op. 28 del compositor polaco. Son piezas breves, de entre treinta segundos y cinco minutos de duración; y cada uno está escrito en una tonalidad distinta, expresando una idea o un sentimiento. Este preludio 4, con su tiempo largo expresa bien la **TRISTEZA**, la melancolía propia del carácter del compositor
- **Tocata** de la *Tocata y fuga en re menor*, BWV 565 de Johan Sebastian Bach: Con este inicio tan conocido, alternando fuertes y pianos, trinos, arpeggios, octavas, calderones, Bach pretende asombrar al auditor y lo consigue. Capta su aten-

ción en todo momento. Actualmente se considera que el **MIEDO Y LA SORPRESA** son la misma emoción, por lo que se eligió esta pieza para compartir con el público.

- **Rondo alla turca** (marcha turca) de W.A. Mozart: Esta pieza, 3º movimiento de la *Sonata para piano nº 11 en la mayor*, es una pieza encantadora que refleja el carácter despreocupado y alegre del músico: **LA ALEGRÍA**
- **Estudio op 10 nº 12** de F. Chopin (Estudio revolucionario). En 1930 ocurrió el levantamiento de noviembre de Polonia contra los rusos, la llamada Revolución de los cadetes, pues fueron ellos los que iniciaron la lucha armada en 1930. Chopin con su frágil salud no pudo participar en esta lucha, pero sí expresar sus sentimientos de **RABIA (ODIO)**, en especial en este conocido estudio.

Posteriormente se propuso al público reconocer en 4 obras las emociones que sentían al oír la música:

- **La lista de Schindler** de John Williams. La partitura tiene una belleza enorme: fue realizada para la película de Spielberg sobre el holocausto judío: la melodía destila pena y angustia en cada momento. El público reconoció la **TRISTEZA**.
- **La danza del fuego del ballet del amor brujo** de Manuel de Falla: la mayor parte del público olió el **MIEDO**, aunque

hubo desacuerdos. La obra en su versión completa, (la danza de las gitanas en el fuego para atraer el espectro del antiguo amante de la protagonista de la obra y poder dejarla libre) con un baile atormentado, oscuro, donde solo las llamas permiten ver los contornos de las mujeres atrayendo al más allá) sobrecoge de espanto.

- El vals nº 2 de Shostakovich, tan conocido, fue compartido con ALEGRÍA por todo el público. Es curioso que este Vals que forma parte de la “*Suite para orquesta de variedades*” se sigue presentando como perteneciente a la Suite de Jazz nº 2, muy anterior a la presentación de este vals.
- **Danza de los caballeros del ballet de Romeo y Julieta** de S. Prokofiev (también llamada danza de los cuchillos). Demuestra perfectamente el odio existente entre los Montesco y los Capuletos y hace presagiar la tragedia que va a ocurrir. Se creó una sensación de **ODIO** o **ASCO** en todos los asistentes.

Espero haber demostrado la sensación que distintas músicas pueden conseguir en los oyentes.

La Asociación de Fibromialgia, la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia  
y la Fundación Cajamurcia

*Día Internacional de la Fribromialgia*  
**'Mesa redonda sobre Fibromialgia'**

17 de mayo de 2016

Ponentes

**Dra. Ana María García Alonso**  
Jefa de Servicio de Inmuología del HCUVA

**Dr. Francisco Javier Hidalgo Tallón**  
Instituto de Neurociencias de la Universidad de Granada  
Director de la Cátedra de Dolor Crónico de la UCAM

**Dr. Alberto Bermúdez Torrente**  
Jefe de Servicio de Reumatología del HCUVA

**Dr. José Antonio Olmo Fernández-Delgado**  
Jefe de Servicio de Rehabilitación del HCUVA

Moderador

**Dr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

# Fibromialgia



En 1993 se designó el 12 de mayo como el día Día Internacional de la Concienciación de las Enfermedades Neurológicas e Inmunológicas Crónicas, en conmemoración del nacimiento de Florence Nightingale, la enfermera inglesa que inspiró la fundación de la Cruz Roja.

Nightingale, conocida también como la dama de la lámpara, contrajo una enfermedad paralizante en torno a los 35 años y pasó los últimos 50 años de su vida postrada en una cama, pero esto no le impidió fundar la primera escuela de enfermería del mundo. Un claro ejemplo de sacrificio y superación.

Desde ese año, se celebra el día Mundial de la Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica, fecha señalada con la intención de subrayar las serias dificultades por las que pasan miles de enfermos en el mundo.

Este año, Fibrofamur, en colaboración con la Real Academia de Medicina, ha preparado una mesa redonda sobre Fibromialgia que tendrá lugar en el aula de cultura de Cajamurcia de Gran Vía a las 7 de la tarde.

Agradecemos su asistencia y colaboración al difundir la información sobre esta actividad.



La Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, en colaboración con Fibrofamur, tienen el honor de invitarle a la

**MESA REDONDA SOBRE FIBROMIALGIA**  
que tendrá lugar el próximo 12 de mayo con motivo de la celebración del Día Internacional de la Fibromialgia en el Aula de Cultura de Cajamurcia a las 19,00 h

**Intervienen:**  
**Dr. Alberto Bermúdez Torrente**  
Jefe de Servicio de Reumatología del HCUVA  
**Dra. Ana María García Alonso**  
Jefa del Servicio de Inmunología del HCUVA  
**Dr. Francisco Javier Hidalgo Tallón**  
Instituto de Neurociencias de la Universidad de Granada. Director de la Cátedra de Dolor Crónico de la UCAM  
**Dr. José Antonio Olmo Fernández-Delgado**  
Jefe del Servicio de Rehabilitación del HCUVA

**Moderador:**  
**Dr. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Para finalizar el acto se hará entrega de la placa acreditativa como Socio de Honor de Fibrofamur por su entregada colaboración a don Manuel Clavel-Sainz Nolla

**Entrada libre hasta cubrir aforo**

# Fibromialgia

✿ Francisco Javier Hidalgo Tallón ✿

Instituto de Neurociencias de la Universidad de Granada

Cátedra de Ozonoterapia y Dolor Crónico de la UCAM

Grupo de Investigación en Cefaleas, Fibromialgia y Psicótrpos  
de la Junta de Andalucía (CTS 502) y Director Médico de Clinalgia  
(Unidades de Dolor. Murcia y Granada)

Se define como sensibilización central al procesamiento anormal de los impulsos somatosensoriales en el sistema nervioso central. En esta situación los estímulos dolorosos se amplifican (hiperalgesia) o bien se perciben como dolorosos estímulos que normalmente no producen dolor (alodinia). (Iannetti GD et al, 2005)

Subyace un fenómeno de hiperexcitabilidad neuronal que además de afectar a las vías nerviosas del dolor puede implicar a otras redes neuronales, justificando respuestas alteradas, ya no solamente desde el punto de vista del dolor, sino también en el plano emocional o de la regulación de otras funciones, como podrían ser el sueño, la vascularidad, la respuesta al estrés, la dinámica del sistema inmune o la función visceral.

Se consideran síndromes de sensibilización central los de colon irritable, vejiga irritable, piernas inquietas, fatiga crónica, hipersensibilidad química múltiple, síndrome de la guerra del Golfo, trastorno de estrés postraumático, etc. Todos suelen cursar con dolor más o menos generalizado que se acompaña de una constelación de síntomas particulares, según las zonas más afectadas y la idiosincrasia de cada individuo

La fibromialgia también es un síndrome de sensibilización central.

Hoy sabemos que en esta situación, los síndromes dolorosos locales afectan negativamente al dolor generalizado, amplificándolo, y que un estado de dolor generalizado aumentará a su vez la percepción dolorosa de cualquier estímulo periférico (bajo umbral del dolor).

La fibromialgia es una enfermedad que cursa con dolor crónico generalizado al que se añaden otras condiciones clínicas como son la rigidez muscular, los trastornos del sueño, la fatiga crónica, la ansiedad, la depresión, o las deficiencias de tipo neurocognitivo y autoinmune.

La etiopatogenia de la fibromialgia es compleja. Sobre una base genética, determinados factores desencadenantes darían lugar a una variedad de respuestas orgánicas responsables de la clínica tan diversa que experimentan los pacientes. Desde el punto de vista del dolor, se han descrito alteraciones de la dinámica neuronal, con fenómenos de excitación central y periférica que se potencian entre sí, desembocando en un estado de hiperalgesia extendida. (Bradley LA, 2008; Stisi S et al 2008)

El paciente con fibromialgia, con su dolor generalizado mantenido por la hiperalgesia, suele presentar áreas concretas de dolor periférico, que a su vez amplificará el dolor

generalizado. Se establece así un “bucle doloroso” que empeora el pronóstico general del cuadro.

### Consideraciones terapéuticas

Los síndromes dolorosos de sensibilización central cursan con una sintomatología diversa, propia de la etiopatogenia de estos procesos. A esto se añaden las particularidades de cada paciente, lo que obliga a tratamientos interdisciplinarios, adaptados para cada enfermo. (Goldenberg DL, 2008; Häuser W et al, 2009)

En el tratamiento general de la fibromialgia, será necesario que el terapeuta evalúe el estado general del paciente y considere los síndromes dolorosos periféricos más importantes en cada caso (Síndromes miofasciales, dolores artrósicos, dolores neuropáticos periféricos...). También será imprescindible tratar las patologías no dolorosas asociadas como pueden ser el insomnio, la ansiedad, la depresión, el colon irritable y la fatiga crónica.

Aunque se admite que los tratamientos farmacológicos por sí solos no son eficaces en el tratamiento de la fibromialgia, sí es importante un tratamiento farmacológico de base, normalmente asociando varios fármacos, ya que las asociaciones suelen ser más efectivas que la monoterapia. La etiopatogenia tan diversa avala la politerapia, (Calandre EP et al, 2012) pues al no haber ningún medicamento que por sí solo haya demostrado una efectividad robusta se ha de considerar la actuación sobre diferentes mecanismos, que serían complementarios entre sí. (Bennet RM et al, 2005) Además, la gran sensibilidad de estos pacientes sugiere que las combinaciones terapéuticas mejorarían la tolerabilidad y optimizarían la eficacia. (Han C et al, 2011)

Los medicamentos de primera línea, con mayor eficacia contrastada son la amitriptilina (antidepresivo tricíclico), la pregabalina (antiepiléptico que actúa sobre los canales del calcio), la duloxetina y el milnacipran (inhibidores de la recaptación de serotonina y no-

radrenalina). Además, hay ensayos positivos con otros medicamentos, como la paroxetina, la fluoxetina, la venlafaxina, la gabapentina, la ciclobenzaprina o la naltrexona. Está claro que los opiáceos no son efectivos, (Ngian GS et al, 2011; Sommer C et al, 2012; Callejas-Rubio JL 2003) a excepción de la combinación tramadol/paracetamol. (Bennett RM et al, 2003) Los antiinflamatorios en general y el paracetamol sólo serán útiles como tratamiento de rescate.

Otros aspectos importantes son la psicoterapia y la educación de los pacientes, ya que si éstos conocen parte de los mecanismos que justifican su sintomatología disminuyen los niveles de ansiedad y victimismo, lo que mejora la calidad de vida. (Van Oosterwijck J et al, 2013; Van-Koullil S et al, 2010)

También han demostrado ser eficaces el ejercicio y las terapias físicas, cuyos efectos parecen ser más duraderos que la terapia educativa o psicológica. (Adams N and Sim J. 1998; Sánchez Guerrero E et al, 2000; Häuser W et al, 2009)

Al ser una enfermedad sin curación definitiva y con síntomas diversos, es normal que se hayan ensayado multitud de tratamientos. La lista es extensa, y podemos enumerar las siguientes técnicas: Acupuntura, TENS, ozonoterapia, masoterapia, crioterapia, termoterapia, hidroterapia, electroterapia, laserterapia, hipnoterapia, hipoterapia y bio feed-back. (Sánchez-Guerrero E et al, 2000) En una revisión sobre el uso de terapias alternativas en fibromialgia se vio que un 91% de los pacientes había recurrido a las terapias complementarias. (Pioro-Boisset M et al, 1996)

En todo caso, hay que insistir en que los tratamientos han de ser interdisciplinarios, actuando simultáneamente sobre los componentes central y periférico del dolor. (Sessle BJ, 2000)



## Referencias

- Adams, N. and Sim, J. *An overview of fibromyalgia síndrome. Mechanisms, differential diagnosis and treatment approaches.* Physiotherapy 1998; 53: 1270-1281.
- Bennett, R.M.; Kamin, M.; Karim, R.; Rosenthal, N. *Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double blind, randomized, placebo-controlled study.* The American Journal of Medicine 2003; 114: 537-545.
- Bennet, R.M.; Schein, J.; Kosinski, M.R.; Hewitt, D.J.; Jordan, D.M.; Rosenthal, N.R. *Impact of fibromyalgia patients on Elath-related quality of life before and after treatment with Tramadol/acetaminophen.* Arthritis and rheumatism (Arthritis Care and Research) 2005; 53:519-572.
- Bradley, L.A. *Pathophysiologic mechanisms in fibromyalgia and its related disorders.* J Clin Psychiatry 2008; 69(supl.2):6-13.
- Calandre, E.P.; Rico-Villademoros, F.; Rodríguez-López, C.M. *Monotherapy or combination therapy for fibromyalgia treatment?* Curr Rheumatol Rep 2012; 14:568-575.
- Callejas-Rubio, J.L.; Fernández-Moyano, A.; Navarro-Hidalgo, D.; Palmero-Palmero, C. *Fentanilo transdérmico en el tratamiento de la fibromialgia.* Med Clin (Barc) 2003; 120: 357-9.
- Goldenberg, D.L. *Multidisciplinary modalities in the treatment of fibromyalgia.* J Clin Psychiatry 2008; 69 Suppl 2:30-34.
- Han, C.; Lee, S.J.; Lee, S.Y.; Seo, H.J.; Wang, S.M.; Park, M.H.; Patkar, A.A.; Koh, J.; Masand, P.S.; Pae, C.U. *Available Therapies and current Management of fibromyalgia: Focusing on pharmacological agents.* Drugs of today 2011; 17: 539-557.
- Häuser, W.; Bernardy, K.; Arnold, B.; Offenbächer, M. and Schiltenwolf, M. *Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials.* Arthr and Rheum (Arthr Care and Res) 2009; 61: 216-224.
- Iannetti, G.D.; Zambrenu, L.; Wise, R.G.; Buchanan, T.J.; Huggins, J.P.; Smart, T.S.; Vennart, W.; Tracey, I. *Pharmacological modulation of pain-related brain activity during normal and central sensitization states in humans.* Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102:18195-18200.
- Ngian, G.S.; Gymer, E.K.; Littlejohn, G.O. *The use of opioids in fibromyalgia.* Int Journal Rheum Dis 2011; 14: 6-11.
- Pioro-Boisset, M.; Esdaile, J.M.; Fitzcharles, M.A. *Alternative medicine use in fibromyalgia syndrome.* Arthritis Care Res 1996; 9:13-17.
- Sánchez Guerrero, E.; Díaz Mohedo, E.; Pineda Galán, C.; Moreno Morales, N.; Guillén Romero, F.; Labajos Manzanares, M.T. *Niveles de acción de las técnicas de tratamiento fisioterápico en las afecciones psicósomáticas.* Fisioterapia 2000; 22: 143-151.
- Sessle, B.J. *Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates.* Crit Rev Oral Biol Med 2000; 11:57-91.
- Sommer, C.; Häuser, W.; Alten, R.; Petzke, F.; Späth, M.; Tölle, T.; Üçeyler, N.; Winkelmann, A.; Winter, E.; Bär, K.J. *Drug therapy of fibromyalgia syndrome, systematic review, meta-analysis and guideline.* Schmerz 2012; 26: 297-310.
- Stisi, S.; Cazzola, M.; Buskila, D.; Späth, M.; Giamberardino, M.A.; Sarzi-Puttini, P.; Arioli, G.; Alciati, A.; Leardini, G.; Gorla, R.; Marsico, A.; Ceccherelli, F.; Bazzichi, L.; Carignola, R.; Gracely, R.H.; Salaffi, F.; Marinangeli, F.; Torta, R.; Di Franco, M.; Biasi, G.; Cassisi, G.; Casale, R.; Altomonte, L.; Atzeni, F. *Italian Fibromyalgia Network. Ethiopian gene-*

- tic mechanisms of fibromyalgia syndrome.* Reumatismo 2008; 60(supl.1):25-35.
- Van-Koulik, S.; Van-Lankveld, W.; Kraaimaat, F.W.; Van-Helmond, T.; Vedder, A.; Van-Hoorn, H.; Donders, R.; De Jong, A.J.L.; Haverman, J.F.; Korff, KJ.; Van-Riel, P.L.C.M.; Cats, H.A.; Evers, A.W.M. *Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk patients with fibromyalgia.* Arthritis Care Res 2010; 62:1377-1385.
  - Van Oosterwijck, J.; Meeus, M.; Paul, L.; De Schryver, M.; Pascal, A.; Lambrecht, L.; Nijs, J. *Pain Physiology Education Improves Health Status and Endogenous Pain Inhibition in Fibromyalgia: A Double-Blind Randomized Controlled Trial.* Clin J Pain 2013; 29:873-882.

# Aportaciones de la rehabilitación en el tratamiento de la Fibromialgia

✿ Juan Antonio Olmo-Fernández Delgado ✿

Jefe de Servicio de Rehabilitación del Hospital Clínico Universitario  
Virgen de la Arrixaca de Murcia

Presidente de la SORHEMUR (Sociedad Murciana de Rehabilitación)

El papel de la rehabilitación ha empezado a reconocerse como trascendente en el tratamiento de la fibromialgia, a partir de que la evidencia científica le han dado al ejercicio físico un papel fundamental en la mejoría de los síntomas y la calidad de vida, objetivada por las escalas específicas como la FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire).

El ejercicio físico tiene actualmente, un grado de recomendación A (la más alta que manejan las guías clínicas).

## Beneficios del ejercicio en Fibromialgia

- Disminuye la percepción del dolor.
- Aumenta la fuerza muscular y capacidad aeróbica.
- Mejora la calidad del sueño.
- Repercute positivamente en el estado psicológico.
- Incrementa la función física global.
- Mejora la calidad de vida.

El problema fundamental para poder realizar esta parte del tratamiento es la dosificación; a ningún médico se le ocurre decir al paciente: tome analgésicos; sino que hace una prescripción con el nombre del fármaco, número de tomas al día, etc; pero ante el ejercicio se suele hacer una recomendación



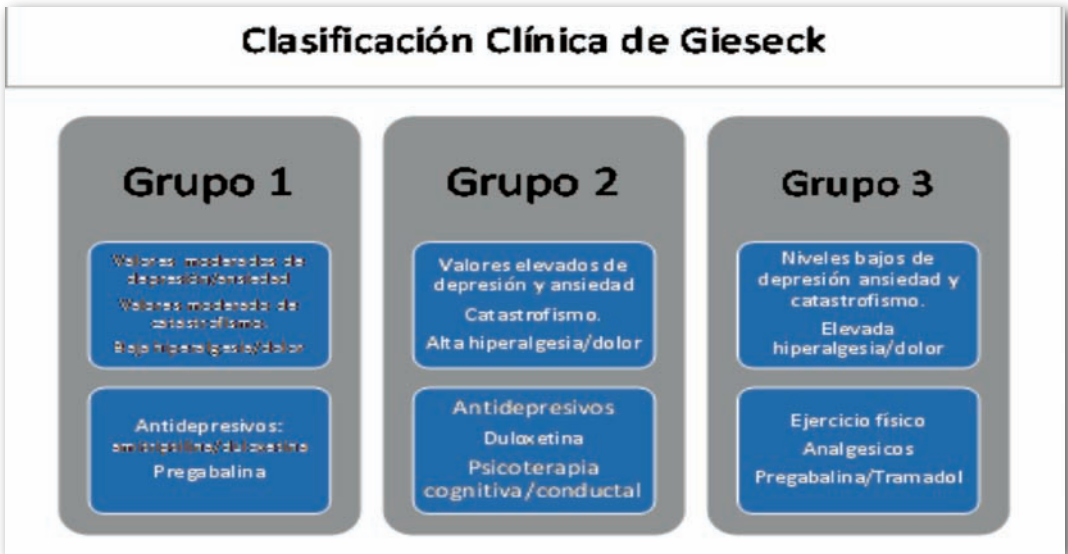
Dr. Juan Antonio Olmo-Fernández Delgado.

genérica i haga usted ejercicio!, que muchas veces aporta poco al paciente, muy especialmente a los fibromiálgicos donde la tolerancia al ejercicio está muy afectada.

Por esta necesidad de dosificación y complejidad, es aconsejable que con un médico especialista en rehabilitación, con formación en Fibromialgia, participe en el tratamiento de esta patología.

Pero para que el paciente pueda hacer un ejercicio terapéutico, será necesario controlar la intensidad de los síntomas, por lo que será necesario sumar otros tratamientos, dentro de la consideración de un tratamiento integral y multidisciplinario.

Ante la complejidad sintomática y terapéutica de la Fibromialgia hay una clasificación que puede ser orientativa para el médico:



Hay parámetros analíticos que se deben controlar para mejorar la eficacia del ejercicio y aunque cualquier alteración iónica y enfermedad metabólica pueden ser relevante lo más habitual será:

- Corregir la anemia, hipoalbuminemia y muy especialmente los déficits de vitamina D.

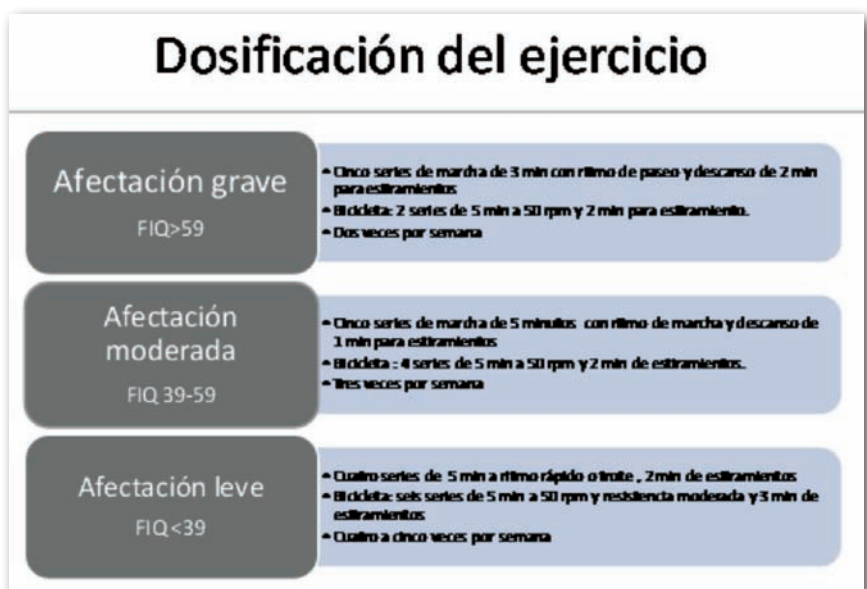
Los músculos tienen importantes receptores para esta vitamina, su deficiencia (muy frecuente en nuestra sociedad) influye en la fuerza muscular y aumenta el nivel del dolor y el riesgo de caídas.

En cuanto a la estructura del programa de ejercicios, deben contar con estiramientos, reentrenamiento aeróbico y potenciación muscular.

La modalidad será elegida según preferencias del paciente: andar, cicloergómetro, natación... para los la potenciación muscular puede utilizar mancuernas o bandas elásticas.

La dosificación se debe adecuar a la gravedad de los síntomas que en esos momentos sufre el paciente, existiendo unos protocolos que se pueden utilizar de referencia.

Conforme vayan mejorando los síntomas, el paciente irá aumentando la carga física.



Si se decide realizar hidrocinesiterapia (ejercicios en el agua), tampoco será aceptable la indicación: “haga natación”. Los programas que resultan ser útiles son los dirigidos por un fisioterapeuta o monitor con experiencia, obteniendo mejor resultados cuando se realizan en grupos terapéuticos..

Hay protocolos que unen la hidrocinesiterapia con ejercicios fuera del agua. No existen estudios comparativos que demuestren mejores resultados entre las distintas modalidades, si bien algunos pacientes toleran mejor el ejercicios en agua caliente (35-37 grados) .

Antes de iniciar el ejercicio terapéutico el paciente debe ser informado y aconsejado en los siguientes puntos :

- Hacer el ejercicio al menos tres horas antes de acostarse y 3 después de la comida.
- Realizar evaluaciones periódicas por parte de su médico personal sanitario que controle el programa a las 4-8-12 semanas (mejora la adherencia y servirá para ajustar la dosis).
- Advertir que los beneficios pueden tardar varias semanas en obtenerse.
- La mejoría desaparece si se abandona el tratamiento.
- Puede haber un incremento pasajero del dolor en las primeras sesiones.

En cuanto a otro procedimiento físico que pueden ser útiles en el tratamiento de los síntomas fibromiálgicos tenemos la magnetoterapia.

La terapia por campos magnéticos, que se inicio en épocas prehistóricas con la utilización de amuletos de magnetita, actualmente se basa en el magnetismo que provoca una corriente eléctrica al atravesar una bovina.

Los campos magnéticos tienen unas acciones y efectos biológicos muy bien documentados:

### Efectos biológicos de la magnetoterapia

- Aumento de la permeabilidad de la membrana: estímulo de la bomba Na/K.
- Incremento de la síntesis de AMPc y del DNA celular: aumento de la capacidad regenerativa.
- Síntesis de las prostaglandinas. efecto antiinflamatorio.
- Vascular: vasodilatación (hipotensión)
- Efecto piezoeléctrico sobre el hueso: regulación y crecimiento de la masa ósea
- Efecto sobre potencial de membrana: efectos analgésicos y relajación muscular.
- Síntesis de endorfinas: analgesia y relajación.

El efecto sobre el potencial de membrana retrasando la conducción nerviosa y la síntesis de endorfinas es lo que la hace recomendable para esta patología.

Además que la forma de aplicación es general, pudiendo actuar el campo magnético de forma global en todo el cuerpo, lo que la hace eficiente en pacientes, que como los fibromiálgicos, tienen dolores generalizados.

El grado de recomendación es C, por lo que se debe utilizar como técnica coadyuvante para disminuir los síntomas y el paciente haga ejercicio.

Un nuevo tratamiento que tiene conexiones con la medicina físicas es la electroestimulación transcraneal.

En la patogenia de la Fibromiálgia interviene una alteración de la neuro modulación del dolor, estando implicados por tanto, los núcleos cerebrales que intervienen en la con-



ducción y gestión de los impulsos dolorosos .

La electroestimulación tras craneal consigue activar o inhibir áreas y núcleos cerebrales, pudiendo modificar la percepción del dolor. Actualmente existen dos sistemas: estimulación eléctrica o magnética.

Según publicaciones recientes el grado de recomendación es B.

Como conclusión, los tratamientos de medicina física y rehabilitación son útiles en el control de los síntomas, muy especialmente el ejercicio, por tanto deben formar parte del tratamiento integral y multidisciplinario de la Fibromialgia.

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

*Día Mundial del Medio Ambiente*

## **'El suelo y la salud'**

5 de junio de 2017

Ponentes

**D<sup>a</sup>. María José Martínez Sánchez**

Contaminación de suelos. Universidad de Murcia

**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Encarnación Molina Miñano**

Ingeniera Industrial por la Universidad Politécnica de Valencia

Subdirectora General de Evaluación Ambiental (CARM)

**D. Antonio Ayala Gómez**

Departamento Bioquímica y Biología Molecular

Universidad de Sevilla

Moderadora

**D<sup>a</sup>. María José Martínez Sánchez**

Contaminación de suelos. Universidad de Murcia

# El suelo y la salud

## Resumen

La relación del suelo con el hombre, es conocida desde la Prehistoria, las distintas civilizaciones se han ido desarrollando y el suelo ha jugado un papel preponderante, fundamentalmente desde el punto de vista de la agricultura, atendiendo a las necesidades primarias.

A menudo se confunde “suelo” con “tierra”, quitándole una dimensión dinámica y de interrelación con los sistemas con los que se encuentra en equilibrio, como son la geosfera, la hidrosfera y la atmósfera. Actualmente en dicho equilibrio tiene una gran influencia la tecnosfera, donde la mano del hombre puede llegar a poner en peligro la salud del suelo, la de nuestro entorno y la salud humana.

Se ha prestado una gran atención a la relación de la salud con la calidad del agua, con la calidad del aire, con las sustancias químicas, pero ¿qué ha pasado con la relación salud-calidad del suelo?, ¿por qué los suelos no han estado nunca en los estándares que determinan la calidad de vida?, ¿ha predominado la productividad frente a la salud?, ¿hay otras amenazas para nuestro entorno y para la salud provocadas por impactos del suelo?, ¿qué implicaciones tiene el suelo sobre la salud por el cambio climático? ¿es el suelo el eslabón perdido en la relación suelo-medioambiente-salud?

La versión tradicional del suelo y su relación con la salud debe tratarse con nuevos paradigmas. La investigación de nuevas metodologías para la determinación del análisis de riesgos, junto a los conceptos de bioaccesibilidad y biodisponibilidad de contaminantes en los suelos, viene a cubrir lagunas de conocimiento en relación con sustancias químicas que el suelo puede transferir a la cadena trófica y su relación con la prevención de muchas patologías. Es preciso ayudar a la toma de decisiones con nuevos argumentos científicos.



De izquierda a derecha: D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López, D<sup>a</sup>. María José Martínez Sánchez, D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Encarnación Molina Miñano y D. Antonio Ayala Gómez.

¿Qué Instrumentos administrativos existen para la protección, conservación y recuperación de suelos, a nivel regional, nacional y europeo, cómo pueden influir en la salud y calidad de vida de las personas?.

El cuidado del entorno, junto con el del cuerpo y la mente, es uno de los pilares básicos para el control del envejecimiento, que además de ser el problema de salud número uno, puede ser retrasado o agravado en función del medio en el que se vive.

### Ponencias:

- *¿Es el suelo el eslabón perdido en la protección de la salud?.*

D<sup>a</sup>. María José Martínez Sánchez.

- *Instrumentos administrativos para la protección, conservación y recuperación de suelos.*

D<sup>a</sup>. Encarnación Molina Miñano.

- *El entorno: Uno de los pilares básicos en el control del envejecimiento.*

D. Antonio Ayala Gómez.



# Instrumentos administrativos para la protección, conservación y recuperación de suelos

✿ M<sup>a</sup> Encarnación Molina Miñano ✿  
Ingeniera Industrial por la Universidad Politécnica de Valencia  
Subdirectora General de Evaluación Ambiental (CARM)



D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Encarnación Molina Miñano recibiendo diploma después de la lectura de su discurso, acompañada de D<sup>a</sup>. María José Martínez Sánchez, D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. del Rocío Álvarez López y D. Antonio Ayala Gómez.

El medio ambiente es un bien colectivo cuya tutela debe integrarse en las políticas, planes y proyectos, así como en las actividades de todos y cada uno de los sectores económicos, y allí donde se desarrolle o haya desarrollado cualquier actividad humana. La protección de este bien tan preciado, y frágil, no concierne sólo a unos pocos, sino que involucra en un esfuerzo común al conjunto de los poderes públicos y de toda la sociedad.

El derecho constitucional que tenemos a disfrutar de un medio ambiente adecuado conlleva el deber de todos los ciudadanos de conservarlo y la obligación de los **poderes públicos** de velar por el uso racional de los recursos naturales y la defensa y restauración del medio ambiente.

El suelo, como ya se mencionó en la Cumbre de Río en 1992, constituye uno de los medios receptores de la contaminación más sensibles y vulnerables. Contribuye a ello que actúa como interfase entre la atmósfera, la biosfera, la litosfera y la hidrosfera.

Un suelo contaminado es la consecuencia de una mala gestión de los residuos sólidos o líquidos generados en las actividades, de vertidos incontrolados sobre el terreno, de acumulaciones de materiales o sustancias inadecuadas o del abandono de industrias sin someterse a los controles normativos.

El suelo forma parte de esos recursos naturales que tenemos el deber de proteger, conservar y restaurar. Es necesario por tanto la adopción de políticas de protección del suelo

encaminadas a proteger la salud humana y los ecosistemas sin frenar el desarrollo, gestionando de forma adecuada los materiales excavados y aprovechando los suelos potencialmente afectados una vez recuperados hasta un determinado estándar de calidad, para nuevos usos. Uno de los principales objetivos de estas políticas sobre suelos, debe ser **PREVENIR** la alteración de la calidad del suelo.

Para conseguir estos fines, se han promulgado sobre todo en las dos últimas décadas un conjunto de normas comunitarias y estatales, que han tenido también en algunos casos, como en el de la Región de Murcia, un desarrollo autonómico.

Analizaremos a través de la respuesta a estas preguntas el marco legislativo existente: ¿Es suficiente la normativa existente en materia de suelos contaminados? ¿Cuál es la política que se sigue en la Región de Murcia en materia de suelos contaminados? ¿Qué retos debemos plantearnos para los próximos años?

Realizamos un breve recorrido por la normativa existente a nivel estatal que permite actuar en materia de suelos contaminados y en la prevención de la contaminación, esto es, el Real Decreto 9/2005, de 14 de enero, por el que se establece la relación de actividades potencialmente contaminantes del suelo y los criterios y estándares para la determinación de suelos contaminados, la Ley 22/2011, de 28 de julio, de residuos y suelos contaminados, la Ley 5/2013, de 11 de junio, por la que se modifican la Ley 16/2002, de 1 de julio, de prevención y control integrados de la contaminación, El Real Decreto 815/2013, de 18 de octubre, por el que se aprueba el Reglamento de emisiones industriales y de desarrollo de la Ley 16/2002, así como por la normativa de carácter transversal como es la Ley 21/2013, de evaluación ambiental de planes y proyectos, que permite analizar los impactos de los planes, proyectos y actividades con carácter previo a su implantación, consultando a todas las administraciones públicas afectadas por prescripción normativa, incluyendo a la

administración con competencias en materia de salud pública, y seleccionando la mejor ubicación de los usos y actividades que sea técnicamente viable y que evite o minimice dichos impactos, encontramos varios instrumentos administrativos que nos permiten actuar de forma **PREVENTIVA** en materia de suelos contaminados.

Encontramos en este conjunto de normas, que la mejor estrategia para prevenir la contaminación de los suelos o su adecuación a los usos que garanticen la ausencia de riesgo, es el **ENFOQUE INTEGRADO** de la contaminación. Encontramos en este conjunto de normas que la evaluación ambiental de los planes, proyectos y actividades y el control preventivo que se consigue con las autorizaciones de enfoque integrado es la base de la protección del suelo y por tanto de la protección de la salud y de los ecosistemas.

Convencidos de ellos, y en esa misma línea de integración, a nivel autonómico se aprobó la Ley 4/2009, de 14 de mayo, de protección ambiental integrada de la contaminación, que entró en vigor en el año 2010, y que incide todavía más en el enfoque integrado de la contaminación, unificando en un solo instrumento de control preventivo, la autorización ambiental única, el conjunto de autorizaciones ambientales que previenen los efectos contaminantes de las actividades, al aire, al agua y al suelo.

Esta normativa establece que se lleve a cabo un expediente único por actividad de manera que se realice un seguimiento de su evolución, del control de los cambios y de las ampliaciones de la actividad o sus cambios de titularidad.

En base a estas normas, se exige a los proyectos un contenido y requisitos mínimos encaminados a la prevención de la contaminación de aguas y suelos a través de un enfoque integrado, y que se va ajustando a los requisitos de otras administraciones públicas, el organismo de cuenca, la competente en la protección de la flora, la fauna y los ecosistemas, la competente en salud pública, acci-

dentes graves, etc, a través de la instrucción de los trámites de evaluación de impacto ambiental que sean exigibles a cada proyecto o actividad, y que realiza la administración ambiental competente.

En un segundo nivel de intervención administrativa, se actúa a través de las autorizaciones ambientales, como técnicas de ordenación, prevención y control, que tratan de conciliar el respeto a la libertad y a la iniciativa privada, con las exigencias del interés general que representa la defensa del derecho colectivo al medio ambiente. Se trata de autorizaciones de funcionamiento o de “tracto continuo” que se caracterizan porque no se limitan a realizar un control preventivo de la sujeción de la actividad a unos límites determinados, sino que además encauzan y orientan positivamente la actividad de su titular en la dirección marcada por los planes o normas aplicables e implican unas intensas facultades de limitación y control por parte de la Administración, y si las circunstancias varían habrá de modificarse el contenido de la autorización otorgada para mantenerlo constantemente adaptado a lo largo de su vigencia a las exigencias del interés público.

La jurisprudencia reconoce en este sentido que las autorizaciones sobre las actividades con efectos nocivos sobre el entorno hacen surgir una relación permanente entre la Administración y el sujeto autorizado con el fin de proteger el interés público en todo caso frente a las vicisitudes y circunstancias que puedan surgir a lo largo del tiempo en el funcionamiento de la actividad autorizada.

Desde el año 2010, en la Región de Murcia, se aplica un enfoque integrado de la contaminación al aire, a las aguas y al suelo, que permite la detección de incumplimientos de las autorizaciones ambientales que regulan el funcionamiento de las actividades, y que pueden afectar a la salud y al medio ambiente, introduciendo la normativa autonómica mecanismos que permiten de una manera inmediata, sin esperar a la tramitación de un procedimiento sancionador, que será impuesto

igualmente, la suspensión de la actividad que pueda estar ocasionando un daño potencial o real, e iniciar de una manera inmediata el restablecimiento de la legalidad ambiental y la reparación del daño.

La declaración de un suelo como contaminado, que se regula en el Real Decreto 9/2005, de 14 de enero, por el que se establece la relación de actividades potencialmente contaminantes del suelo y los criterios y estándares para la determinación de suelos contaminados, es una herramienta correctiva, que sólo sería necesario aplicar si fallan el resto de instrumentos de control preventivo citados o en aquellos casos en los que no encontremos en supuestos de contaminación histórica o en los que no sea posible identificar al causante o el causante o poseedor no responda de sus obligaciones.

Sin embargo, en estos casos, y aunque es necesario actuar en ocasiones en ejecución subsidiaria a costa del causante o sujeto obligado, puede ocurrir que acabemos pagando entre todos los daños causados, si finalmente es la administración pública la que tiene que actuar para evitar o minimizar los riesgos sobre la salud y el medio ambiente.

Conseguir el objetivo de reparación del daño en los casos complejos, requiere no solo de poner todo el esfuerzo y los recursos de que disponemos las administraciones en ese empeño, sino que en muchas ocasiones demanda una

actuación coordinada de todos los poderes públicos implicados, legislativo, judicial y de las administraciones estatal, regional y local, tanto a nivel nacional como transnacional, ya que en ocasiones los problemas que afectan al entorno, a la calidad ambiental, no conocen, ni de fronteras, ni de divisiones territoriales. Deben participar todos los centros directivos de la Comunidad Autónoma, entre ellos la Dirección General de Salud Pública, la comunidad científica, los entes locales y otros poderes públicos e instituciones, como el SEPRONA, la Guardia Fluvial de la CHS, los juzgados de instrucción, etc.

La colaboración y cooperación interadministrativa en la vigilancia, inspección y control ambiental desde cada ámbito competencial es indispensable para conseguir los objetivos de restablecimiento de la legalidad y reparación de los daños causados al medio ambiente, y al suelo en particular.

Pero tal y como refleja la exposición de motivos de todas las normas revisadas, es fundamental la prevención y el enfoque integrado de la contaminación para evitar que se produzcan estos daños, a través de los instrumentos administrativos descritos: la evaluación ambiental y las autorizaciones ambientales.

En materia de protección del medio ambiente, y del recurso suelo en particular, también es aplicable el refrán “más vale prevenir que curar”, y en este caso como se ha visto, la normativa ha intensificado en los últimos años los mecanismos e instrumentos que persiguen este objetivo, el de la prevención a través del enfoque integrado de la contaminación. Avanzar en prevención de la contaminación del suelo, es avanzar en prevenir los efectos sobre la salud de las actividades, y en la Región de Murcia, se dispone de normas e instrumentos que lo hacen posible.

El reto para los próximos años es continuar la estrategia de prevención, desarrollando normas, guías metodológicas, instrucciones técnicas y niveles de referencia de los parámetros que deben ser controlados, que se sumen a las ya existentes en la Región de Murcia, para avanzar en la prevención de la contaminación del suelo. Y reforzar el equipo humano, en número y formación, que permita un mayor control de las actividades que no cumplan la normativa para restablecer la legalidad ambiental y prevenir los efectos sobre las aguas y el suelo y potencialmente sobre la salud.

# El entorno: Uno de los pilares básicos en el control del envejecimiento

✿ Antonio Ayala Gómez ✿

Departamento Bioquímica y Biología Molecular  
Universidad de Sevilla

## **Envejecimiento: Aspectos socio-demográficos y económicos**

Durante el siglo XX, ha habido un aumento espectacular de la longevidad en Europa y en todos los países se vive más de 70 años. Pero esto no ha ocurrido en todos los continentes y hay países en vías de desarrollo en los que se vive muy poco. Estas diferencias dan idea de que la longevidad es maleable, es decir, que hay ciertas claves que permiten vivir más tiempo. España no ha sido ajena a estos cambios y la esperanza de vida al nacer se ha duplicado entre 1900 y 1998, destacando que la esperanza de vida de las mujeres es mayor que la de los hombres (5 años).

Estos aumentos en las expectativas de vida y los cambios en las pirámides de población entusiasman pero a la vez preocupa, porque se vislumbran escenarios para los próximos años que habrá que tener en cuenta para la ejecución de muchas políticas sanitarias, sociales, etc, ya que el envejecimiento se ha convertido en el problema número uno de salud debido a que el número de personas mayores de 65 años va aumentando estrepitosamente, siendo el segmento de mayores de 85 años el que más aumento ha experimentado.

## **Bases bioquímicas y genéticas del envejecimiento.**

### **Teorías del envejecimiento**

El envejecimiento se puede definir como la pérdida de las funciones normales del orga-

nismo con el paso del tiempo. Además de los procesos bioquímicos intrínsecos, factores exógenos contribuyen al envejecimiento. Estos elementos exógenos tienen que ver con el medio ambiente y los hábitos de vida de las personas (exposición a radiaciones, contaminantes del aire, el agua, los suelos y los alimentos, productos usados por la industria alimentaria, etc). Estos factores intrínsecos y extrínsecos determinan directa o indirectamente la velocidad a la que envejecemos, la variabilidad en longevidad entre individuos y el aumento de las enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

Hay más de 300 teorías sobre por qué se produce el envejecimiento, de las cuales sólo unas pocas son ampliamente aceptadas. Estas teorías se pueden englobar en dos grandes grupos: Teorías de acumulación de errores y Teorías de la Activación genética. Dentro del primer grupo está la Teoría de los Radicales Libres (RL). Dentro del segundo están todas las teorías que tienen que ver con los genes relacionados con la longevidad.

La Teoría de los Radicales Libres (RL), propuesta por Harman (Harman, 1951) establece que las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN), destruyen la capacidad de las células individuales de desempeñar una función, debilitando todos los tejidos enteros, lo que conlleva al envejecimiento y muerte. Estas ERO y ERN se producen endógena y exógenamente en el organismo. Entre las fuentes exógenas están las radiaciones

UV, la contaminación, la dieta, el humo del tabaco, los medicamentos y los disolventes. También se originan durante el curso del metabolismo normal de los organismos aerobios, principalmente en las reacciones de transferencia de electrones dentro de la mitocondria y en las de destoxicación mediadas por el sistema citocromo P-450 microsomal.

Dentro de la mitocondria, el 98 % de los electrones procedentes del NADH y FADH<sub>2</sub> pasan a los complejos de la cadena respiratoria hasta el aceptor final que es el oxígeno. Es importante que el oxígeno esté presente al final de la cadena respiratoria para lo cual es necesario respirar bien. El 2% restante de los electrones reaccionan directamente con el oxígeno para producir radical superóxido, que puede ser transformado en agua oxigenada por la superóxido dismutasa (SOD) mitocondrial. El agua oxigenada producida es degradada por acción de las enzimas catalasas y glutatión peroxidasa. Sin embargo, parte del agua oxigenada puede reaccionar con el hierro II, si este está presente en exceso dentro de la mitocondria y mediante la llamada reacción de Fenton generar radical hidroxilo, que puede afectar los complejos de la cadena respiratoria.

También, éstas ERO y ERN se producen en otras reacciones como por ejemplo durante el metabolismo del alcohol y durante la actividad del sistema inmune (ver apartado de inflamación crónica).

### **Influencia del entorno en el envejecimiento**

La segunda fuente principal endógena de RL son las reacciones de destoxicación mediadas por el sistema "citocromo P-450. Este sistema forma parte de las reacciones de fase I de destoxicación y está presente en el hígado y, en menor medida, en el intestino. Su principal función es modificar químicamente compuestos de procedencia endógena (hormonas, por ejemplo) y exógena (xenobióticos) para aumentar su solubilidad y facilitar la excreción urinaria. El inconveniente de este

conjunto de reacciones es que se producen especies reactivas de oxígeno (peróxido de hidrógeno y radical superóxido) cada vez que se pone en funcionamiento. Se ha visto que las personas con mayor nivel de citocromo p-450 presentan un mayor daño por oxidación. Si se comparan distintas especies se observa que aquellas que más viven presentan menores niveles de citocromo p-450.

Cuando decimos que el aumento del estrés oxidativo puede tener un origen exógeno nos estamos refiriendo a compuestos inductores del citocromo P-450: contaminantes del aire, el agua y los suelos, el humo del tabaco, los medicamentos, los disolventes, todos los aditivos alimentarios (sustancias que se añaden a los alimentos para mejorar su color, su textura, su sabor o, simplemente, para su conservación durante un período más largo de tiempo), los productos tóxicos que se genera durante el cocinado de los alimentos, etc, cuyas principales vías de entrada al organismo es por contacto con la piel o los ojos, la ingesta e inhalación.

Supuestamente, un medio ambiente cuidado y limpio no tendría por qué afectar a la velocidad de envejecimiento. Sin embargo, en el medio ambiente hay una gran cantidad de xenobióticos que causan efectos inmediatos o a largo plazo muy variados sobre la salud de las personas y determinan un envejecimiento saludable o patológico.

La exposición a todos estos elementos contaminantes suponen una inducción constante de los sistemas de destoxicación con la consiguiente formación de radicales libres. Este aumento del estrés oxidativo es uno de los mecanismos por los que los contaminantes del ambiente aceleran el envejecimiento y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad. Además, hay que tener en cuenta que todos estos componentes ambientales pueden interaccionar con la genética de las persona, con lo cual la aparición o no de una enfermedad y la velocidad a la que se envejece no es algo que simplemente dependa de los individuos sino del entorno en el que vivan.

## Genes y envejecimiento

Una parte importante del envejecimiento está determinado por los genes, los cuales controlan el 30 % de la longevidad o del plazo de vida. En este sentido, hay un segundo grupo de teorías de envejecimiento que sostienen que en el genoma hay secuencias que alteran el plazo de vida de las células, por ejemplo, los telómeros. Además de los telómeros, cuatro son las rutas que afectan el plazo de vida: las rutas AMPk, y sirtuinas alargan la vida y las rutas mTOR e IGF-1 la acortan. Lo más importante es que todas ellas son modificables farmacológicamente.

## Control del envejecimiento: Bases científicas

Independientemente de las cuestiones genéticas y de otros aspectos no modificables, entre los factores que dan lugar al envejecimiento acelerado o patológico, podemos destacar: 1.- Los errores nutricionales. Está sobradamente demostrado el efecto negativo que ejercen sobre la salud la alimentación actual, hipercalórica, con exceso de azúcares refinados y grasas saturadas. 2.- El estrés oxidativo. Nuestro metabolismo aeróbico tiene efectos secundarios. Vivir significa consumir oxígeno, lo que lleva consigo la liberación de radicales libres con efecto oxidante sobre estructuras fundamentales de nuestro organismo, tales como ADN (riesgo mutación y cáncer), lípidos (riesgo de arteriosclerosis) y proteínas (envejecimiento cutáneo). De un buen equilibrio entre factores prooxidantes y antioxidantes va a depender un envejecimiento saludable o patológico. 3.- El declive hormonal. El declive lento y progresivo de hormonas tales como la melatonina, hormona de crecimiento, hormonas sexuales, etc. está relacionado de forma significativa con la aparición de múltiples enfermedades degenerativas. 4.- La intoxicación crónica. El acumulo de toxinas (por ejemplo, las derivadas del tabaco, tóxicos alimentarios, contaminación ambiental, etc.) sobre diversos órganos, provoca un deterioro funcional de éstos. 5.- El ejercicio físico. Diversos estudios

han confirmado la relación existente entre el ejercicio físico adaptado a la edad y condiciones físicas del individuo, con la salud. 6.- el estrés psíquico crónico. El estrés mantenido provoca un deterioro del eje psico-neuro-endocrino-inmunológico, con el consiguiente deterioro para la salud. Todos estos factores se potencian mutuamente y son perfectamente modificables, quedando demostrado que el 70-80 % de la salud depende de ellos.

## Recomendaciones para controlar el efecto de los contaminantes sobre el envejecimiento

Actualmente, sabemos que nuestra salud, el riesgo de padecer ciertas enfermedades y la velocidad de envejecimiento depende de la respuesta biológica a lo que comemos, bebemos, y respiramos y muchos otros aspectos de nuestro entorno. Conociendo que los factores ambientales juegan un papel clave en estas enfermedades durante toda la vida, es necesario tomar una serie de medidas de prevención e intervención.

En el caso concreto del sistema citocromo p-450, el cual es inducible por exposición a xenobióticos del ambiente y dieta, habría que evitar la exposición a los mismos, sin olvidar que dentro de los xenobióticos hay que incluir los fármacos. La metabolización de estos contaminantes no solo generan radicales libres sino que en algunos casos los compuestos intermedarios que se producen son incluso más tóxicos que el compuesto de partida. Además, hay que tener en cuenta que, paralelamente, el estrés oxidativo generado por el metabolismo de los xenobióticos puede producir una depleción general de los sistemas antioxidantes de forma que pueden no estar disponibles para realizar su función dentro de las mitocondrias y evitar el daño de estos orgánulos subcelulares. Consecuentemente, y teniendo en cuenta que la inducción del sistema p-450 acelera el envejecimiento, para "no molestar" a este sistema y controlar el envejecimiento se podría recomendar lo siguiente: Tomar productos ecológicos sin aditivos, Evitar los pre-

cocinados, pelar las frutas cuando sea posible para evitar los plaguicidas presentes en las mismas, evitar quemar en exceso los alimentos en el cocinado, evitar los fritos, no reusar los aceites, evitar las barbacoas y ahumados, evitar tomar medicamentos innecesariamente y alejarse de las ciudades contaminadas.

Pero además de estas intervenciones individuales, sería necesario políticas a muchos niveles para verdaderamente conseguir un verdadero avance en la prevención de las enfermedades, como por ejemplo: 1.- Favorecer la producción localizada/ecológica de alimentos, lo cual reduciría la dependencia de plaguicidas y el uso de combustibles fósiles y la contaminación del aire y agua, así como las emisiones de gases de efecto invernadero, que actualmente se conoce que tienen efectos pro-inflamatorios y neurotóxicos. 2.- Priorizar el desarrollo de sistemas de transporte público eficientes en energía y potenciando la construcción y el uso de carriles bici en las ciudades para ahorrar energía y reducir al mínimo la contaminación del aire y prevenir la obesidad. 3.- Reducir el uso de sustancias tóxicas en el hogar y en el lugar de trabajo. 4.- Promover el uso de la dieta Mediterránea, consistente en frutas frescas y verduras, legumbres (como lentejas y garbanzos), cereales integrales, pescado, nueces, ácidos grasos insaturados (y aceite de oliva y vino, en cantidades moderadas. Esta dieta reduce la inflamación, el síndrome metabólico, reduce sustancialmente los riesgos de desarrollar enfermedades del corazón, la diabetes y el cáncer, Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. 5.- Especial atención es necesario poner en los aditivos químicos presentes en los alimentos, o los antibióticos y hormonas usados para criar aceleradamente a los animales. Todos ellos aumentan el carácter inflamatorio de la dieta y el riesgo de enfermedades crónicas y envejecimiento acelerado. Aunque en la actualidad su uso está regulado y muchos de ellos se han prohibido (regulación europea), es necesario revisar todos los estudios de toxicidad usando técnicas más actuales.



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

*Día Mundial del Alzheimer*

**'Sigo siendo yo'**

19 de septiembre de 2017

*Día Mundial de las Personas Mayores*

**'Prevenir la fragilidad:  
contienda del siglo XXI'**

2 al 6 de octubre de 2017



**Día 19 de septiembre - 19:30 h**

Sala de Actos de CajaMar (Plaza del Romea), Murcia

## **Día Mundial del Alzheimer** **'SIGO SIENDO YO'**

### **Entrega del Premio del II Concurso del Cartel Semana de las Personas Mayores en Murcia**

- D. Enrique Ayuso Hernández.** Secretario General. Fundación HEFAME  
**D. Simón Párraga.** Presidente Federación de Personas Mayores de Murcia  
**D. Gonzalo Benito.** Director de Informática. Fundación HEFAME  
**D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero.** Facultad de Medicina. Directora IUIE. UMU

**\*\* Fundación HEFAME donará dispositivos para personas mayores**

#### ***Aspectos Psicológicos, Cognitivos y Conductuales en personas mayores y en enfermedad de Alzheimer***

**D<sup>a</sup>. Sonia Gayoso Requejo.** Neuropsicóloga. AFAL-CC

#### ***Aspectos cotidianos en la enfermedad de Alzheimer: cada día diferente***

**D<sup>a</sup>. Julia Fernández Sánchez.** Presidenta. AFADE



Primera semana de octubre

## Semana de las Personas Mayores 'LA CIENCIA DE LA FELICIDAD'

Lunes, día 2 de octubre - 19:00 h

Aula Caja Murcia (Gran Vía), Murcia

Largometraje: **'AQUÍ SIGO'**, de Lorenzo Hagerman: *(El secreto de la longevidad)*

**D. José Antonio González-Cuevas.** CEO Ideas Agitadas. Barcelona

**D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero.** Catedrática de Medicina. Directora IUIE.UMU

Presentación obra de teatro: **'Lo que piensas'**, **D<sup>a</sup>. Marisol María Socorro Morente**

Martes, día 3 de octubre - 19:30 h

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

**Personas mayores en el cine, ayer y hoy: de la tristeza a la búsqueda de la felicidad**

**D. Pedro Sánchez Vera.** Catedrático de Sociología. Inst. de Envejecimiento. UMU

Miércoles, día 4 de octubre - 16:30 h

Fundación Poncemar. Salón de Actos. Facultad CC de la Salud de Lorca

**Fragilidad, caídas, deterioro funcional y felicidad**

**D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero.** Catedrática de Medicina. Directora IUIE.UMU

Jueves, día 5 de octubre - 19:30 h

Aula Cultural. Fundación CajaMurcia, Cartagena

**Mindfulness: para envejecer sano y feliz**

**D. Francisco de Asís Pérez-Crespo.** Jefe de Servicio. Psiquiatría Área 5 (SMS)

Modera: **D<sup>a</sup>. Carmen Castelo.** Periodista. Facultad de Comunicación. UMU

Viernes, día 6 de octubre - 19:30 h

Salón de Grados. Facultad de Derecho. Universidad de Murcia

**Felicidad y mejora de la calidad de vida (ejercicio, alimentación, sueño...)**

**D. Vicente Vicente Ortega.** Catedrático de Anatomía Patológica. UMU

**D. Salvador Zamora Navarro.** Catedrático de Fisiología y Nutrición. UMU

**D<sup>a</sup>. María Luisa Lozano Sánchez.** Médico Residencia Geriátrica. IMAS

## II Conmemoración de la Semana Mundial de las Personas Mayores en la Región de Murcia

En conmemoración del Día Internacional de las personas de edad (1 de octubre), se celebraron una serie de conferencias y mesas redondas durante la primera semana de octubre. El lema de la Semana a nivel Mundial fue: *sigo siendo yo*.

Con el título genérico de *Prevenir la fragilidad: contienda del siglo XXI*, se celebró en diferentes municipios de la Región de Murcia la Semana de los Mayores organizada y coordinada por la Dra. María-Trinidad Herrero Ezquerro, Catedrática de Anatomía Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, Directora del Instituto Universitario de Investigación en Envejecimiento y Académica de Número de esta institución.

El envejecimiento es un fenómeno de actualidad y futuro en nuestras sociedades ya que va in crescendo. En la actualidad 700 millones de personas son mayores de 60 años. Y se supone que para el año 2050 el 20% de la población mundial será mayor de 60 años, lo que se estima en más de 2.000 millones de personas. Pero, aunque podamos vivir más años, no significa que la calidad de vida de esos años sea excelente. Por ello, se han de prevenir los factores de fragilidad con el fin de vivir más años con calidad de vida aceptable: envejecimiento saludable. Así, se proyectó la película documental "AQUÍ SIGO" de Lorenzo Hagerman: (El secreto de la longevidad) que plasma la vida de personas centenarias en 6 países del mundo intentando vislumbrar cuales son los factores para conseguir no solo una vida longeva sino un envejecimiento saludable y feliz. En la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia se organizó una conferencia con debate analizando la visión de las personas mayores en el cine, ayer y hoy: y se valoró como en películas y documentales del siglo XX, en general, a las personas ma-



Dra. María-Trinidad Herrero Ezquerro, organizadora de los eventos del Día Mundial del Alzheimer y Día Mundial de las Personas Mayores.

yores se las tildaba de tristes y sin esperanza mientras que en las películas del siglo XXI las personas de edad siguen teniendo el espíritu joven, quedan todavía muchos años que vivir desde el momento de la jubilación y las personas mayores se afanan en la búsqueda de la felicidad de los últimos (y prolongados) años de la vida. El profesor D. Pedro Sánchez Vera, catedrático de Sociología de la Universidad de Murcia debatió con los presentes los aspectos de bienestar en la sociedad actual y de cómo se traduce en las películas desde el punto de vista sociológico. Todos estos aspectos son de especial relevancia ya que desde Naciones Unidas el lema de este día en 2017 ha sido "*Entrando en el futuro: Aprovechar el talento, la contribución y la participación de los mayores*" haciendo referencia a la imperiosa necesidad de que se considere que las personas mayores pueden contribuir a mejorar la sociedad, a sus familias y a sus comunidades por su experiencia de vida y por su actividad, pero que también las personas de edad sean respetadas y se tengan en cuenta tanto sus derechos como sus preferencias, evitando cualquier atisbo de discriminación.

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

*2º Aniversario de la Cumbre Mundial de París  
sobre Cambio Climático*

## **'Cambio climático y salud'**

16 de noviembre de 2017

Ponentes

**D. Francisco Victoria Jumilla**

Jefe de Servicio de Fomento del Medio Ambiente y Cambio Climático  
de la Consejería de Turismo, Cultura y Medio Ambiente

**D. Pedro F. Sánchez-López**

Responsable de los Programas “Efectos de los extremos térmicos sobre la salud”  
y “Vectores de enfermedades humanas”, de la Consejería de Salud y colaborador de la  
Unidad de Medicina Tropical del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”

**D. Pedro J. Jiménez Montalbán**

Jefe de Sección Técnica Veterinaria del Ayuntamiento de Murcia y Responsable Técnico  
del Centro Municipal de Control de Zoonosis

**D. Antonio Soler Valcárcel**

Presidente de “Nueva Cultura por el Clima”

Presenta y modera

**D. Francisco Victoria Jumilla**

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

## Conmemoración del 2º Aniversario de la Cumbre Mundial de París sobre Cambio Climático



D. Antonio Soler Valcárcel, D. Ginés Madrid García, D. Pedro J. Jiménez Montalbán, D. Pedro F. Sánchez-López, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D. Francisco Victoria Jumilla.

### **Ponencias:**

- *Cambio Climático y Salud.*  
D. Francisco Victoria Jumilla.
  
- *Sistema regional de prevención de los efectos de los excesos de temperaturas en la salud, y de la gestión de las enfermedades transmisibles por el mosquito tigre.*  
D. Pedro F. Sánchez-López.
  
- *Lucha contra vectores (emergentes y re-emergentes) de enfermedades en un mundo globalizado. Perspectiva municipal.*  
D. Pedro J. Jiménez Montalbán.
  
- *Adaptación de los sistemas de salud pública en el sureste ante el cambio climático. Punto de vista de Nueva Cultura por el Clima.*  
D. Antonio Soler Valcárcel.

# Cambio Climático y Salud

✿ Francisco Victoria Jumilla ✿

**Doctor en Ciencias Biológicas. Jefe del Servicio de Fomento del Medio Ambiente y Cambio Climático y Coordinador del Observatorio Regional del Cambio Climático de la CARM. Miembro de la Comisión de Coordinación de Políticas de Cambio Climático entre el Estado y las Comunidades Autónomas**

La tierra ha pasado por varios cambios climáticos a lo largo de su historia, algunos no tan lejanos en el tiempo, y siempre han tenido su origen en causas naturales como pequeñas variaciones en el eje de giro de la tierra. La información sobre estas alteraciones climáticas está permitiendo demostrar cómo los drásticos cambios del clima condicionaron la evolución humana y cómo, generando enormes movimientos de población “refugiados climáticos”, cambiaron en numerosas ocasiones el curso de la historia.

Como en aquellos otros cambios climáticos, al que asistimos ahora tendrá unos costes sociales y económicos enormes<sup>1</sup>.

Entre los impactos que el cambio climático supone para la salud son especialmente destacables las modificaciones de la dinámica de las enfermedades infecciosas, que son sensibles a los cambios en la temperatura, de la que depende su incidencia y propagación<sup>2</sup>.

El posible riesgo sobre las enfermedades infecciosas vendría por extensión geográfica de vectores ya establecidos o por la importa-

ción e instalación de vectores. Este es el caso del mosquito tigre (*Aedes albopictus*), responsable, entre otras, de la transmisión del virus del Chicunguña. El mosquito tigre es también objeto de recientes preocupaciones sanitarias por la transmisión del virus Zika. El mosquito tigre está muy extendido en nuestra región y en otras 6 comunidades autónomas (Cataluña, Comunidad Valenciana, Baleares, Andalucía, País Vasco y Aragón).

En 2004 se detectó por primera vez la presencia del mosquito tigre en San Cugat del Vallés (Barcelona), y después han colonizado prácticamente todo el litoral mediterráneo. El primer caso detectado en la Región de la presencia del mosquito tigre fue en 2011, en un espacio de huerta entre las pedanías murcianas de Era Alta y Nonduermas. Al año siguiente ya se tenía constancia del insecto en Mazarrón y su difusión por el resto del municipio de Murcia. En apenas tres años se había extendido a otros trece municipios. En las dos ciudades más pobladas, la incidencia es mayor.

Otro de los impactos previstos es el incremento del número de olas de calor. La característica esencial de la ola de calor es la persistencia en el tiempo de temperaturas máximas y mínimas anormalmente altas para la época considerada. En la Región de Murcia, la tendencia marcada por los últimos 65 años es de un aumento de entre 2 y 3 días cálidos

---

1. Consejo Económico y Social. Región de Murcia. “Competitividad y Cambio Climático”. <https://www.cesmurcia.es/cesmurcia/paginas/publicaciones/UltimasPublicaciones.seam?publd=1143&rcid=497>

2. “Cambio Climático en la Región de Murcia. Evaluación basada en indicadores. Trabajos del Observatorio Regional del Cambio Climático” [cambio\\_climatico\\_region\\_murcia\\_2016\\_WEB.pdf](#)

por década. Desde el punto de vista sanitario la temperatura umbral para la prevención de olas de calor es definida por el Ministerio de Sanidad. La temperatura umbral para la Región de Murcia ha sido revisada en 2015 aplicándose desde ese momento las temperaturas de 38°C y 23°C

Estos son solo dos de los más importantes efectos a los que debemos sumar otros muchos como la alteración de las estaciones y los efectos sobre la producción de polen y alergias.

Pero también la lucha contra el cambio climático va a generar efectos beneficiosos sobre la salud. Es el caso de la contaminación atmosférica en nuestras ciudades que es generada casi en exclusiva por el tráfico urbano<sup>3</sup>.

El tráfico urbano en el que el vehículo privado es el protagonista genera emisiones de CO<sub>2</sub> de enormes proporciones. Es, además y sobre todo, un emisor de contaminantes que genera importantes efectos sobre la salud. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sostiene que la contaminación del aire urbano causa el triple de fallecimientos que los accidentes de tráfico y «casi 10 veces más muertes» que los accidentes laborales. Además, es causa del aumento del número de ingresos hospitalarios por patologías respiratorias, la aparición de alergias, las enfermedades respiratorias tempranas en niños, la pérdida de función pulmonar en mayores e incluso el cáncer de pulmón.

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.

Año tras año, las grandes ciudades superan los niveles admisibles de contaminantes por las emisiones procedentes del tráfico urbano. En la Región de Murcia se superan con cierta frecuencia los Óxidos de Nitrógeno, otro de los peligrosos contaminantes aportados por el tráfico.

La reducción de emisiones de gases de efecto invernadero llevara, en consecuencia, aparejados beneficios directos para la salud que, como ha calculado la Comunidad Autónoma del País Vasco en su *Estrategia de Cambio Climático a 2050*, supone unos importantes beneficios en reducción de costes sanitarios<sup>4</sup>.

Trasladando, con todas las cautelas, los grandes números señalados para el País Vasco, donde las emisiones anuales son algo más del doble de las de la Región de Murcia (19,3 millones de toneladas), se podría hablar de un co-beneficio, solo por ahorro de costes económicos en salud y ahorro en el gasto sanitario, del orden de 6 a 15 millones de euros/año.

La economía baja en carbono será uno

3. **Victoria Jumilla, F.:** “El Cambio Climático en la Región de Murcia. Evidencias, impactos e iniciativas para la adaptación”. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Año 2008. Vol. 83. Junio de 2009 pág 197 a 237. Murcia.

**Victoria Jumilla, F.:** “Cambio climático y salud”, XI Congreso Nacional de Reales Academias de Medicina de España. Año 2010. Libro de Actas. 2011, Cord. Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. pág 213 a 223.

4. “Una reducción de emisiones de CO<sub>2</sub> del 9,6 % entre 2015 y 2020, llevaría asociada una reducción de 10% y 17% en partículas finas (PM2.5 y PM10), así como una reducción del 15% de las emisiones de NO<sub>x</sub>. Si a estas emisiones evitadas se le aplicase el rango monetario estimado asociado a los daños a salud evitados (disminución de la mortalidad y enfermedades asociadas, así como del gasto sanitario derivado de los tratamientos médicos y el coste de las bajas laborales), se obtendrían unos beneficios importantes. Según los resultados obtenidos, se estima que los daños evitados para salud por la reducción asociada a los contaminantes atmosféricos se situaría entre 12 y 32 millones de euros por año, un orden de magnitud similar a los obtenidos con estudios similares y recientes publicados por la Organización Mundial de la Salud.” OMS y OECD (2015) Economic cost of the health impact of air pollution in Europe: Clean air, health and wealth, WHO Regional Office for Europe.



de los motores que impulsen una verdadera revolución en el sistema de transporte, apoyando la movilidad eléctrica y compartida de vehículos de todo tipo<sup>5</sup>.



el Cambio Climático acoge su 23ª cumbre anual desde hoy en Bonn, Alemania. A la reunión de dos semanas asistirán alrededor de 25.000 personas de todo el mundo, que buscan promover la acción climática y el desarrollo sostenible y fortalecer el cumplimiento de los objetivos y ambiciones del Acuerdo de París, firmado en 2015.

La sociedad busca interlocutores capaces de responder a las dudas e interrogantes. En esta mesa redonda presentamos un grupo de expertos en estos asuntos.

Es mucho lo que desde la gestión sanitaria y desde la gestión del cambio climático hemos avanzado, Y es mucho lo que ciudadanos y personas podemos hacer por mejorar nuestra salud y adaptarnos al cambio climático y por reducir nuestra contribución en emisiones de gases de efecto invernadero.

Como recoge el Observatorio de Salud y Cambio Climático dependiente de los Ministerios de Sanidad y Medio Ambiente el cambio climático es un hecho inequívoco y una de las principales amenazas a las que la sociedad se enfrenta tanto como reto medioambiental como para la salud y el bienestar social.

Durante este mes de noviembre la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre

5. Consejo Económico y Social. Región de Murcia. "Competitividad y Cambio Climático"

<https://www.cesmurcia.es/cesmurcia/paginas/publicaciones/UltimasPublicaciones.seam?publd=1143&cid=497>



# Sistema regional de prevención de los efectos del exceso de temperaturas en salud y gestión de las enfermedades transmisibles por el mosquito tigre

✿ Pedro F. Sánchez-López ✿

Responsable de los Programas “Efectos de los extremos térmicos sobre la salud” y “Vectores de enfermedades humanas”, de la Consejería de Salud y colaborador de la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”

El Servicio de Sanidad Ambiental, dentro de la Dirección General de Salud Pública y Adicciones de la Consejería de Salud, desempeña tareas de protección de la salud frente a efectos directos del cambio climático, como son los efectos del exceso de temperaturas sobre la salud de las personas, así como protección frente a efectos indirectos, como es la proliferación y dispersión de determinados vectores de enfermedades humanas, como el mosquito tigre asiático.

## Sistema Regional de Prevención de los Efectos del Exceso de Temperaturas en Salud

El Sistema Regional de Prevención de los Efectos del Exceso de Temperaturas en Salud da cumplimiento al Plan Nacional de Actuaciones Preventivas de los Efectos del Exceso de Temperaturas sobre la Salud, dirigido por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). A través de este sistema se elabora un Índice Diario de Extremos Térmicos (IDET) desde el 1 de junio hasta el 15 de septiembre de cada año. El IDET calculado cada día constituye el número de días, contando el del propio IDET más los cuatro días siguientes, en los que la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET) prevé que se superen simultáneamente unas temperaturas umbrales máximas y mínimas, de 34°C y 23°C respectivamente. Con un IDET de 0, se estima

que no existe riesgo para la salud ese día (nivel 0, color VERDE); con un IDET de 1 ó 2 se estima un nivel de riesgo para la salud bajo (nivel 1, color AMARILLO); con un IDET 3 ó 4 se estima un nivel de riesgo medio (nivel 2, color NARANJA); mientras que si el IDET es 5, el nivel estimado de riesgo será alto (nivel 3, color ROJO). Tanto los IDET como los niveles de riesgo estimados junto con sus códigos de color, se envían diariamente a una lista de distribución compuesta por diversos agentes sanitarios, agentes sociales, medios de comunicación y otros destinatarios implicados, con las recomendaciones para reducir ese riesgo, publicándose también en la página web de la Consejería de Salud: [www.murcia-salud.es](http://www.murcia-salud.es)

Este Plan Nacional se estableció en 2004 tras la mortífera ola de calor que azotó Europa en 2003, y que dejó decenas de miles de muertos. Desde entonces, el sistema de prevención establecido por el Plan Nacional se ha ido enfrentando a nuevos retos, sobre los que el Servicio de Sanidad Ambiental está trabajando en la actualidad.

En primer lugar, hay que señalar que el Plan Nacional de Prevención de los Efectos del Exceso de Temperaturas sobre la Salud, del MSSSI, coexiste con el Plan Nacional de Predicción y Vigilancia de Fenómenos Meteorológicos Adversos METEOALERTA, de AEMET. Este Plan Nacional de AEMET es-

tablece unos niveles de riesgo meteorológico de aparición de fenómenos meteorológicos adversos con un código de colores similar al Plan del MSSSI, pero con un significado que no es equivalente. El predominio de los niveles de riesgo de AEMET en las secciones de “El tiempo” de los medios de comunicación puede dar lugar a confusión al ciudadano, ya que en un mismo día puede encontrarse que AEMET estima que no hay riesgo, con color VERDE, mientras que el MSSSI publica un nivel de riesgo 1, con color AMARILLO.

Un segundo reto es la evaluación de la necesidad de comarcalización de los IDET, ya que dentro del Plan Nacional del MSSSI las temperaturas umbrales a partir de las cuales se calcula este IDET son las recogidas en la capital de provincia, sin tener en cuenta que dentro de la misma podrían necesitarse distintos índices en función de comarcas isoclimáticas.

Por último, en relación con la prevención de los efectos de los excesos de temperaturas sobre la salud, sería necesario revisar las recomendaciones que se envían a los ciudadanos para prevenir daños a su salud, teniendo en cuenta que previsiblemente iremos enfrentándonos a temperaturas máximas cada vez más altas en nuestra Región.

### **Gestión de vectores de enfermedades humanas: el mosquito tigre**

En relación con la protección de la salud frente a las enfermedades transmitidas por vectores, el Servicio de Sanidad Ambiental trabaja desde el año 2012 en la gestión del mosquito tigre asiático, vector del Zika, el dengue, la fiebre amarilla y el chikungunya.

El mosquito tigre asiático pertenece al género *Aedes*, un género en el que se encuentran mosquitos considerados organismos invasores, como el mosquito de la fiebre amarilla (*Aedes aegypti*) o el propio mosquito tigre asiático (*Aedes albopictus*), que han conseguido colonizar territorios ubicados en los cinco continentes. Varias condiciones han permitido esta expansión, entre ellas:

su capacidad para reproducirse en pequeños volúmenes de agua contenida en recipientes de origen humano; han sido capaces de sacar partido de la globalización diseminando sus huevos pegados a artículos de comercio internacional como neumáticos usados y determinadas plantas ornamentales; y además se han visto favorecidos por el cambio climático, estableciéndose en localizaciones cada vez más norteñas o a mayor altitud. Además, estos mosquitos se consideran “superdiseminadores”, por su capacidad extraordinaria de transmitir un gran número de virus causantes de enfermedades al ser humano. Estos arbovirus, o virus transmitidos por artrópodos (ARthropod-BORne-VIRUS), causan decenas de miles de muertes anualmente en el mundo, representando además una gran carga para las economías locales por los gastos de asistencia sanitaria en la enfermedad aguda, y la asistencia sanitaria y social de secuelas y malformaciones fetales.

Aunque tradicionalmente han estado asociados a países en vías de desarrollo, el siglo XXI ha traído sucesivos brotes de estas enfermedades en los países desarrollados. Así, en 2007 se produjo el primer brote autóctono de chikungunya en Europa en el norte de Italia con 330 casos, seguido en 2012 de un brote de dengue en la isla de Madeira (Portugal), donde se identificaron unos 2.200 casos que fueron exportados a toda Europa a través de turistas repatriados. Posteriormente, en 2016 se produjo el primer brote de Zika autóctono en Estados Unidos en Miami, donde se diagnosticaron unos 250 casos, y en 2017 se está produciendo un brote de chikungunya en Italia, donde ya se han contabilizado más de 400 casos.

En la Región de Murcia el mosquito tigre asiático ha ido expandiéndose por gran parte del territorio desde 2011, cuando se identificó por primera vez en la pedanía de la Era Alta en el municipio de Murcia. Este insecto se ha establecido en zonas de todos los municipios costeros de la Comunidad Autónoma, en el municipio de la capital, y en muchos

municipios de las vegas de los ríos Segura y Guadalentín. Este hecho, unido a que en la Región se reciben todos los años casos importados de enfermedades transmisibles por el mosquito tigre, hace que exista el riesgo de que se produzcan brotes autóctonos.

En respuesta a la existencia de este riesgo para la salud, en 2016 se aprobó el Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente al Dengue, el Chikungunya y el Zika en el seno de la Comisión de Salud Pública del MSSSI, que instaba a las Comunidades Autónomas a crear Comités Autonómicos de Control y Seguimiento de Enfermedades Transmitidas por Vectores. Siguiendo este mandato, la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia crea la Comisión Regional para la Vigilancia y el Control del Mosquito Tigre Asiático y las Enfermedades Asociadas a su Presencia, presidida por el Director General de Salud Pública, y que se reúne por primera vez en septiembre de ese año.

El Plan Nacional se articula alrededor de seis elementos clave: vigilancia epidemiológica y microbiológica; vigilancia entomológica; gestión del vector; protección individual de la población; formación, información e investigación; y coordinación y comunicación entre las administraciones y resto de agentes implicados; estando actualmente en proceso de elaboración el Plan Autonómico articulado en base a estos elementos.

## Conclusiones

El cambio climático representará nuevos retos para la Salud Pública en nuestra Región, tanto de forma directa como indirecta. El previsible aumento de temperaturas que se producirá en los próximos años obliga a revisar y actualizar el Sistema Regional de Prevención de los efectos del exceso de temperaturas sobre la salud, aclarando el papel de los planes del MSSSI y de AEMET frente a la información ciudadana, evaluando la necesidad de comarcalización de los IDET en la Región, y estudiando la necesidad de disponer de nuevas recomendaciones sanitarias para los ciudada-

nos frente a temperaturas máximas más altas.

Por otro lado, dentro de los efectos indirectos que el cambio climático implicará para la salud de las personas en esta Comunidad Autónoma, la aparición de mosquito tigre asiático en 2011 en Murcia y su posterior diseminación por gran parte de la Región ha conllevado que los ciudadanos de la Región de Murcia se vean expuestos frente nuevas enfermedades. El aumento de las temperaturas afectará a la densidad y a la distribución de las poblaciones de este insecto exótico, así como a la velocidad a la que se multiplican los virus en él. Se está trabajando en un Plan Regional de Preparación y Respuesta frente al Dengue, el Chikungunya y el Zika, coordinado desde la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Salud, que incorpora los elementos clave señalados en el Plan Nacional, y que trata de reducir los riesgos de que se produzcan brotes autóctonos de estas enfermedades.



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

*Día Mundial de la Infancia*  
**'Atención integral al niño oncológico'**

23 de noviembre de 2017

Ponentes

**Dr. D. José Luis Fuster Soler**

Jefe de Sección de Oncología Pediátrica del HCU "Virgen de la Arrixaca". Murcia

**Dr. D. Álvaro Navarro Mingorance**

Pediatra Responsable de la Unidad de Cuidados Paliativos Pediátricos  
del HCU "Virgen de la Arrixaca". Murcia

**Dra. D<sup>a</sup>. María Tasso Cereceda**

Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital General de Alicante  
Máster en Bioética y Miembro del Comité de Bioética de la Comunidad de Valencia

**D<sup>a</sup>. Marisol Martínez Torralba**

Asociación de Familiares de Niños con Cáncer de la Región de Murcia (AFACMUR)

Presenta y modera

**Dr. D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz**

Catedrático de Medicina Legal y Forense de la Universidad de Murcia  
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

# Atención integral al niño oncológico

## Resumen

El tratamiento del cáncer infantil ha mejorado de forma espectacular en los últimos años, con un aumento de las tasas globales de curación.

Sin embargo, no se puede caer en la complacencia pensando que lo más importante está hecho. El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en la edad pediátrica, y queda un amplio margen de mejora que la sociedad debe abordar. La evolución de los distintos tipos de tratamiento a lo largo del tiempo revela diferencias muy notables entre el pasado y el presente y, sobre todo, permite adivinar un futuro en el que nuevas formas de abordaje diagnóstico y terapéutico logren aumentar la supervivencia, y puedan ofrecer tratamientos curativos para aquellos procesos que ahora no lo tienen. En la edad pediátrica la causa más frecuente de muerte susceptible de Cuidados Paliativos Pediátricos es la enfermedad oncológica. La muerte del niño es un evento para el que la comunidad sanitaria y el entorno familiar no están suficientemente preparados. La sociedad, en general, no espera que los niños mueran y las familias, en particular, tienden a creer que la medicina puede curar casi todas las enfermedades. Estas expectativas llevan a que la familia y a veces el personal sanitario rechacen una transición formal hacia intervenciones que no tengan como objetivo la curación. La atención paliativa a los pacientes que lo requieren es un derecho reconocido por organismos internacionales y una prestación sanitaria claramente descrita en la legislación española. Los cuidados paliativos son una forma de prestar asistencia centrada en las personas. Y en los Cuidados Paliativos Pediátricos las personas son el niño, su familia y los profesionales que los atienden. Los cuidados paliativos pediátricos son: “Cuidados activos



D. Álvaro Navarro Mingorance, D<sup>a</sup>. Marisol Martínez Torralba, D<sup>a</sup>. María Tasso Cereceda, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. Ginés Madrid García, D. José Luis Fuster Soler, D. José Carlos Vicente y D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz.

totales del cuerpo, la mente y el espíritu del niño incluyendo también el apoyo a la familia. Comienzan cuando se diagnostica una enfermedad amenazante para la vida y continúan independientemente de si el niño recibe o no tratamiento de la propia enfermedad”. Como reconoce la Academia Americana de Pediatría (AAP), el diagnóstico de una enfermedad incurable o una situación clínica irreversible hace al paciente tributario de un abordaje paliativo. En cada momento de su evolución puede requerir recursos asistenciales diferentes.

### Ponencias:

- *La Oncología Pediátrica.*  
Dr. D. José Luis Fuster Soler.
- *Los Cuidados Paliativos en Pediatría.*  
Dr. D. Álvaro Navarro Mingorance.
- *Aspectos éticos de la atención en oncología pediátrica.*  
Dra. D<sup>a</sup>. María Tasso Cereceda.
- *El paciente oncológico pediátrico y su familia.*  
D<sup>a</sup>. Marisol Martínez Torralba.



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

*200 Aniversario Enfermedad de Párkinson*  
**'Commemoración en la Región de Murcia  
1817-2017)'**

14 al 16 de diciembre de 2017

Ponentes

**Dr. D. Emiliano Fernández Villalva**

F.E.A. de Neurología. Adjunto en Sección de Neurología. Hospital Morales Meseguer  
Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE-IMIB). Profesor Asociado de Neurología. UMU

**D<sup>a</sup>. Sonia Gayoso Requejo**

Neuropsicóloga. Asociación de familiares de enfermos de Alzheimer (AFAL-Cartagena)  
Vicepresidenta. Asociación Murcia de Neurociencia (AMUNE)

**Dra. D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro**

Catedrática de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. UMU  
Investigadora Responsable. Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE-IMIB)  
Directora del Instituto de Investigación en Envejecimiento. UMU  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

**Dr. D. Gurutz Linazasoro Cristóbal**

Neurólogo. Servicio de Neurología. Unidad Trastornos del Movimiento  
Director del Centro de Investigación de Párkinson. Policlínica Guipúzcoana. San Sebastián

**Dra. D<sup>a</sup>. María Rosario Luquin Piudo**

Consultora Departamento de Neurología. Catedrática de Medicina. Universidad de Navarra  
Directora Científica de IdiSMA. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona



**200 Aniversario  
Enfermedad de Párkinson**

**Commemoración en la Región de Murcia  
(1817-2017)**

**Del 14 al 16 de diciembre de 2017**

**14 de diciembre de 2017 – 18:30 h.**  
Salón de Actos. Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.  
Plaza Preciosa, s/n. Murcia

**15 de diciembre de 2017 – 10:00 h.**  
Salón de Actos. Facultad de Ciencias Sociosanitarias.  
Universidad de Murcia. Campus de Lorca

**16 de diciembre de 2017 – 10:00 h.**  
Sala de Reuniones del Antiguo Club de Regatas.  
Autoridad Portuaria. Cartagena

**Coordinadora:**  
Dra. María-Trinidad Herrero Ezquerro (NICE-IMIB-IUIE)  
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

**Secretaría técnica:**  
D. Miguel Ángel Gallego Mompeán  
miguelangelgm@um.es - 868 887 150

La enfermedad de Párkinson fue descrita por primera vez en Londres por el Dr. James Parkinson hace 200 años (1817). Su nosología se estudió de forma sistemática en París por el Profesor Jean-Martin Charcot (padre de la neurología) quien la denominó enfermedad de Párkinson en honor a James Parkinson.

La enfermedad de Párkinson es una entidad neurodegenerativa, crónica e irreversible que avanza lentamente. En España la padecen más de 120.000 personas (datos inexactos ya que pueden haber más de 30.000 pacientes sin diagnosticar).

Es una enfermedad asociada al envejecimiento que afecta de forma preferente a personas mayores de 60 años, pero el 20% de los pacientes son menores de 50 años, y en 8 a 10% de los pacientes la enfermedad se inicia antes de los 40 años. La enfermedad de Párkinson tiene síntomas sistémicos muy variados (no solo signos motores).

Más allá del tratamiento farmacológico de cada uno de los síntomas, los pacientes deben

ser tratados con perspectiva multifactorial y multidisciplinar y tener acceso a rehabilitación física, entrenamiento cognitivo, logopedia, apoyo psicológico y refuerzo social.

Aunque la enfermedad de Párkinson cada día se comprende mejor, 200 años después todavía se desconoce su causa. No obstante, se están ensayando nuevos tratamientos que ralenticen su progresión y que mejoren la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares.

### Ponencias:

- *Historia de la enfermedad de Párkinson. 200 años de avances.*  
Dra. D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro.
- *La enfermedad de Párkinson en el siglo XXI.*  
Dr. D. Emiliano Fernández Villalba.
- *¿Qué han aportado los modelos animales al conocimiento de la enfermedad de Párkinson?*  
Dra. D<sup>a</sup>. María Rosario Luquin Piudo.
- *Futuro terapéutico en la enfermedad de Párkinson.*  
Dr. D. Gurutz Linazasoro Cristobal.
- *Medicación y Cognición en la enfermedad de Párkinson.*  
D<sup>a</sup>. Sonia Gayoso Requejo.

# Futuro terapéutico en la enfermedad de Párkinson

✿ Gurutz Linazasoro Cristóbal ✿

Neurólogo. Servicio de Neurología. Unidad Trastornos del Movimiento  
Director del Centro de Investigación de Párkinson. Policlínica Guipúzcoana. San Sebastián

## Principales líneas de investigación en terapias para la enfermedad de Parkinson

Las principales líneas de investigación en terapias para la enfermedad de Parkinson (EP), descansan sobre dos avances conceptuales. El primero es que los cambios patológicos característicos de la EP comienzan muchos años antes de la aparición de los primeros síntomas motores típicos de la enfermedad. Esta idea abre una ventana de oportunidad para un diagnóstico en la fase premotora y una actuación terapéutica muy temprana. Para ello debe clarificarse el concepto de EP (es muy probable que existan muchos tipos de la enfermedad) y deben identificarse biomarcadores de capacidad predictiva total o muy elevada. El segundo es que gracias a los avances en las tecnologías “ómicas”, vivimos en la era de la medicina de las 5 P: Predictiva, preventiva, personalizada, precisa y participa-

tiva. La conjunción de estos dos elementos conduce a que los grandes objetivos terapéuticos actuales en la EP sean: 1) identificar la fase preclínica con un alto grado de seguridad para plantear terapias dirigidas a la biología del proceso degenerativo (neuroprotección) y 2) personalizar las terapias farmacológicas y ser precisos en las quirúrgicas (funcionales y regenerativas) para ganar eficacia y seguridad.

Para lograr el primer objetivo cobran especial protagonismo las estrategias dirigidas a evitar el depósito de alfa-sinucleína, mediante el empleo de terapias de inmunización activa (vacuna) o pasiva (inmunomodulación con anticuerpos monoclonales). La personalización de terapias farmacológicas se basa en la utilización de la farmacogenómica para seleccionar el fármaco ideal para un paciente con un perfil genético concreto. Mientras tanto hay numerosos fármacos en fase de ensayo clínico, como exenatide (Glucagon-like pep-



D. Emiliano Fernández Villalba, D<sup>a</sup>. María Rosario Luquin Piudo, D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro, D<sup>a</sup>. Estrella Muños Delicado, D<sup>a</sup>. Sonia Gayoso Requejo y D. Gurutz Linazasoro Cristóbal.

tide 1, antagonistas del glutámico (nilotimib y PXT-CL17 (met4 y GABA)), antagonistas colinérgicos alfa7, nuevas formulaciones de apomorfina (sublingual) y de levodopa (Inhalada, acordeón, subcutánea, IPX 166 (Ritary (en USA))).

La cirugía con ultrasonidos de alta frecuencia (HIFU) es menos agresiva que la cirugía convencional con implantación de electrodos y se ha mostrado muy eficaz en el alivio del temblor. Para poder aplicarse a un mayor número de pacientes, la HIFU va ampliando las dianas de actuación y se han publicado resultados prometedores actuando sobre el núcleo subtalámico. El desafío es la actuación sobre ambos hemisferios cerebrales. Las nanotecnologías pueden mejorar los actuales electrodos de estimulación haciéndolos más pequeños, menos lesivos y más inteligentes (capaces de activarse solo si hay hiperactividad neuronal o de liberar fármacos y genes). La optogenética posibilitará también la manipulación de circuitos muy específicos y concretos.

La terapia génica es un área de gran actividad. Los genes son transportados al interior de las neuronas utilizando vectores virales como vehículo. Los estudios pilotos han mostrado que la técnica es segura. La producción de vectores virales a escala industrial es un obstáculo que debe superarse. La terapia celular está pendiente del resultado de varios ensayos clínicos con neuronas dopaminérgicas fetales implantadas en el estriado de pacientes jóvenes y con una EP moderada. Mientras tanto, los estudios experimentales realizados en primates con parkinsonismo por MPTP utilizando neuronas dopaminérgicas obtenidas a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPS) han dado resultados positivos (revierten el parkinsonismo y las neuronas sobreviven y establecen contactos sinápticos con las neuronas del huésped).

Por último, la inteligencia artificial puede impulsar el conocimiento sobre aspectos críticos de la etiología y la patogenia de la EP que resultará en tratamientos más específicos y eficaces para los pacientes. Asimismo,

el progreso que van a vivir las Neurociencias en los próximos años gracias a los proyectos BRAIN y Human Brain Project se traducirá en nuevas tecnologías y terapias. Con todo ello, esperamos derrotar al monstruo y que no sea necesario conmemorar el 300 aniversario de la descripción de la EP.

# La Academia en la Historia



# Meteorología Médica

❁ Francisco Abellán ❁

1860

Cuando el deber impera, el deber o hace prodigios o hace al sujeto presa del sarcasmo. Lo primero no puede caberme de modo alguno. Yo tenía que presentar a esta benemérita cuanto ilustrada Academia un escrito de Medicina y el plazo se había cumplido; y mi ingenio en su pequeñez no me ofrecía una vida nueva, ni i escaso talento era apto a resolver alguna de las cuestiones importantes que existen en el seno de la ciencia de curar; ni había recogido en mi práctica, poco afortunada, una observación que pudiera excitar la atención de tan aventajados Académicos.

Mas como era preciso cumplir, al fin me decidí a hacer lo que pudiera, esto es, a presentar algunas reflexiones higiénicas, resumiendo, aunque sin las galas de la elocuencia, lo que demás interés se ha escrito para la Medicina sobre los agentes meteorológicos. De nada servirá para la ciencia este infierno escrito; pero si con la indulgencia de la Academia consigo haber llenado mi obligación, para mí habrá valido lo bastante.

Existe en nuestro organismo un agente misterioso que dirige las acciones del mismo llamado principio vital. Este principio o fuerza vital es susceptible de modificarse directa o indirectamente por los mismos agentes externos o estímulos que lo mantienen en armonía fisiológica con los órganos, en expresión de Broun, produciendo lesiones dinámicas; otras veces dicha lesión pasa a los

tejidos que los componen y en este caso las lesiones producidas se denominan materiales u orgánicas, las cuales conmueven más o menos profundamente todos los aparatos por las intimas relaciones que en ellos existen.

Unas y otras lesiones se dan a conocer por un conjunto de fenómenos insólitos llamados síntomas: dichos síntomas en las lesiones dinámicas dan razón de la alteración funcional en las lesiones materiales hay además otro orden de fenómenos morbosos referibles al órgano en que se establece la modificación de textura. Mas la apreciación de este orden de síntomas no es siempre fácil, porque tomando origen en un órgano interno, se escapan muchas veces a la simple observación; siendo el raciocinio en tal caso el único medio de averiguación.

Es indudable que se opera en los órganos una modificación íntima presidida por una fuerza desconocida, de que resultan fenómenos secundarios o sean las enfermedades propiamente dichas: e igualmente lo es que modificación tan íntima y los fenómenos sensibles que la acompañan son producidos por unos agentes que siendo indispensables a la existencia del hombre, suponiendo ciertos cambios, ya aumentando o disminuyendo su acción, o bien asociándose a ciertas disposiciones orgánicas, se convierten en fuerzas destructoras del mismo.

Los agentes externos se convierten aun con

más frecuencia en causas de enfermedades en la edad de la vejez, pues es sabido, que en este periodo de la vida la acción de dichos agentes predomina sobre la reacción del organismo según doctrina del inmortal Bichat.

Causa de las enfermedades es todo lo que las produce o auxilia de algún modo su desarrollo. Se han dividido en internas y externas, de las primeras, que consisten en ciertos desequilibrios orgánicos, y que constituyen las aptitudes o predisposiciones, no es mi propósito separarme; si lo hace únicamente de otra categoría de causas generales, que existiendo fuera de nuestra organización pueden, obrando paulatinamente y como las predisponentes individuales, constituían ciertas aptitudes patogénicas; mas estas pueden ser ya reconocidas y entonces la acción de aquellas produciría inmediatamente una conmoción en el organismo, que pondrá de manifiesto las dolencias.

No es mi objeto tampoco que estas breves consideraciones versen sobre todas las causas generales de las enfermedades, me limitaré a hacerlas exclusivamente sobre los agentes meteorológicos. Así pues examinare la influencia que cada uno de ellos ejerce en la economía animal bajo los puntos de vista higiénico, patológico y terapéutico.

Muchas veces después de la grata brisa se observa el silbar del aguilón. También contrasta el crepúsculo matinal con la luz intensa del sol en el periodo de estío cuando llega a su cenit. Aún a la misma distancia del ecuador, ¿qué diferencia no experimentamos en la temperatura con la sucesión de las estaciones? ora se observa el rocío; ora beneficia lluvia que solaza al labrador en sus rusticas faenas. Cuando la electricidad se halla en desequilibrio, los fenómenos que nos impresionan son casi siempre pavorosos: muchas veces hemos visto el relámpago fugaz que ha rasgado el firmamento, y aunque con menos frecuencia también el rayo desolador desprenderse de las nubes; y además el ronco trueno que se pierde en el espacio.

Tales cambios en los fenómenos meteo-

rológicos no consisten en otra cosa, que en ciertas modificaciones accidentales de que son susceptibles el aire, el vapor acuoso, el calórico, el lumínico y la electricidad.

El hombre necesita indispensablemente de la influencia de los agentes meteorológicos para continuar su existencia, siempre que su intensidad y sus formas estén en relación con las leyes primordiales de la economía animal, y con la vida y energía propias de cada uno de los órganos. Mas cuando la acción de dichos estímulos no guarda esta proporción, entonces en vez de sostener la vida, tienden a aniquilarla, entrando en la esfera de la etiología.

El aire es diáfano, y elástico, que se compone de 21 partes de oxígeno, 79 de nitrógeno, rodea nuestro planeta formando una capa continua de catorce leguas de altura bestial llamada atmósfera, en la cual existen algunas centésimas de ácido carbónico, y agua en estado de vapor.

Anaximandro de la escuela jonia juzgó que todas las cosas nacían del aire, y volvían a él; creyó que era inmenso, infinito y aunque la misma Alma humana no era otra cosa que el aire. No podía menos de ser erróneo y falso un sistema que carecía de buenos y racionales principios. No obstante, se deduce que el discípulo de Anaximandro conoció, aunque de un modo tan exagerado la importancia que el aire tenía en la naturaleza. Con efecto privábase del aire a los reinos animal y vegetal y seguidamente dejaban de existir; por que los animales se verán privados de la sangre inmediatamente nutritiva, y de la química viviente tan indispensable al sostenimiento de la vida; y también cesarían los vegetales en sus funciones, porque les faltaría el carbono y el hidrógeno que absorben por medio de los vasos neumatoforos.

El aire pues es necesario a la vida del hombre; pero es igualmente preciso, que la cantidad inspirada este en relación con la capacidad de los pulmones sanos, circunstancia que se obtiene habitando en terrenos al nivel del mar. Cuando se desciende a los valles o minas, entonces en cada inspiración penetra



en los pulmones una cantidad mayor de aire y la respiración se hace más lenta. Por el contrario cuando nos elevamos sobre el nivel del mar, la respiración es precipitada y anhelosa, porque no entrando en los pulmones suficiente cantidad de aire, los movimientos de inspiración son acelerados y corresponden a la necesidad de la conveniente cantidad de ore observando en la consecuencia la aceleración del pulso, propensión a las congestiones cerebrales, ansiedad general, y una laxitud extraordinaria.

Aun son más marcados estos efectos cuando se asciende a las grandes alturas que tienen treinta o cuarenta mil varas sobre el nivel del mar, porque esta de tal modo enrarecido el aire que produce la asfixia, debida a la suspensión de acción de los músculos inspiradores por la falta de la conveniente presión atmosférica sobre los órganos internos, que ceden al movimiento de los fluidos contenidos en ellos; presentándose el enfisema, y hemorragias por diferentes partes del cuerpo según lo ha observado Humbolt.

Sin embargo de ser un mismo terreno, conviene designar la altura en que deben colocarse los sujetos. Las habitaciones altas serán útiles a los individuos de constitución floja, y perjudicaran a los robustos predispuestos a las inflamaciones de pecho, a los que padecen aneurismas y hemorragias.

El aire ejerce una influencia distinta que está en relación de la cualidad que se le une de frío, caliente, seco o húmedo. Si sube la temperatura entonces disminuye la densidad de la atmosfera, y el aire puede ser caliente y seco, o caliente y húmedo; pero cuando baja la temperatura, el aire puede ser frío y seco, o frío y húmedo. Voy a considerar al aire con relación a dichas cualidades.

A beneficio de un aire medianamente caliente y seco puede producirse una excitación en el organismo, y ser útil a los sujetos debiles y en las enfermedades atómicas, y al propio tiempo será perjudicial a las personas de temperamento sanguíneo y en las enfermedades de tono y excitación.

El aire caliente y seco en los sujetos robustos e irritables puede acarrear ciertas afecciones, como hemorragias, flemarias del cerebro y gastro-intestinales, cutáneas y epidémicas. Los efectos serán diferentes si hacemos aplicación de dichas cualidades del aire a ciertas organizaciones, las cuales con su auxilio pueden adquirir el grado de tonicidad y de excitación que necesitan, así es como puede ser beneficiosa esta cualidad del aire en las escrófulas, raquitis y reumatismo.

Además el aire caliente y seco que es perjudicial en las flemarias agudas puede artificialmente convertírsele en provechoso dándole la cantidad necesaria de humedad esto se consigue poniendo en las habitaciones de los enfermos vasijas que tengan en cocción sustancias emolientes y aun el agua sola hirviendo.

El aire caliente y húmedo induce la relajación y debilidad de todos los tejidos orgánicos y la alteración de sus funciones, y si se prolonga por mucho tiempo, concluye por producir la constitución linfática. Es conveniente a los sujetos robustos y de temperamento bilioso. Mas puede acarrear las enfermedades a que predispone el temperamento linfático, a saber: las escrófulas, hidropesías, escorbuto, fiebres intermitentes, flegmasías crónicas de las membranas mucosas, y aun epidemias. El aire con las cualidades de caliente y húmedo es provechoso en las afecciones inflamatorias agudas.

Bajo la influencia de un aire frío y seco, no siendo muy intenso y contando con la reacción de la fuerza vital, los tejidos aumentan su cohesión molecular, adquieren más fuerza y en su consecuencia las funciones se ejercen con más energía. Favorece a los sujetos linfáticos, y a aquellos cuyas funciones están enervadas. Si esta cualidad del aire continua, puede dar lugar a la plétora y sus consecuencias. Mas si el frío llega a ser excesivo y prolongado, pueden sobrevenir fenómenos capaces de comprometer la existencia, tales como la supresión de la traspiración cutánea, temblor convulsivo, rigidez de los miembros, suspensión de la circulación de la sangre, el

color de la piel se vuelve pálido o vislado entorpecimiento general, y por ultimo viene un sueño que puede indicar la muerte.

El aire frio y húmedo es sin duda de peor influencia, pues obrando enérgicamente sobre el órgano cutáneo, sin vasos capilares experimentan tan fuerte contracción que efectúan en la sangre un movimiento muy pronunciado hacia los órganos internos. Se suprime completamente la traspiración santoriana, disminuyese la tonicidad de los órganos y sus funciones se debilitan hasta dejar impresos los caracteres del predominio linfático.

Esta cualidad del aire siempre es perjudicial, así que bajo su acción se observan fiebres intermitentes, afectos verminosos, mucosos, y escrofulosos, el escorbuto, reumatismo, e hidropesías.

Tan dañosa influencia podrá neutralizarse a beneficio de las habitaciones calientes, vestidos de lana, alimentos, alimentos tónicos y un ejercicio activo.

Las variaciones atmosféricas generalmente son perjudiciales, si bien se nota que en muchos individuos quedan sin acción, pero esto depende en gran parte del habito, por lo cual todos debieran acostumbrarse a tales agentes.

Cuando las variaciones son continuas no son tan dañosas, mayormente del frio al calor. No sucede lo mismo cuando son repentinas, entonces sirven de ocasión a a aparición de las dolencias; así es como al pasar súbitamente del frio al calor se observan las congestiones y aun la hemorragia cerebral. En el caso inverso se padecerán la pulmonía, pleuresía y otras.

Cuando al aire frio y seco continuando se le une la influencia estimulante de la primavera, induce en los individuos sometidos a dichas cualidades una aptitud, que bien pronto pasa a ser enfermedad. En tales circunstancias pueden observarse constituciones médicas de angina gutural, y fiebre inflamatoria. Del mismo modo, cuando es persistente el aire frio y húmedo, con frecuencia aparece la gripe. En este caso la causa predisponente general sirve también de ocasional.

Finalmente el aire puede ejercer una acción nociva y deletrea en el organismo; bien transportando los principios miasmáticos a mayor o menor distancia; bien cargándose de gases impropios a la respiración que pueden comprometer la vida.

Llegan los meteoros ácueos. No todos ejercen su acción en igual grado: el rocío, el sereno, y la escarcha, como reconocen por causa, como todos los de la clase, una baja de temperatura más o menos marcada, su impresión es fría y ligeramente húmeda. Podemos sustraernos de su acción estando en cama. Más cuando no se evitan sus efectos, pueden servir de causa ocasional a las afecciones catastrales. Perjudican además a los sujetos valetudinarios, nerviosos y linfáticos.

Los efectos de las nieblas son más sensibles, son los del frío húmedo; pero todavía son mucho más notables los de las nubes y lluvias, cuyas humedades obrando simultáneamente con la de la tierra, ejercen una acción debilitante en los tejidos, a que acompaña la lentitud en las funcionales, y en particular de la traspiración cutánea, dando por resultado las afecciones catarrales, o mucosas, infartos de las glándulas linfáticas, alteraciones cutáneas, escrófulas y fiebres intermitentes.

Según Heráclito el fuego es el origen de todas las cosas, y siendo el calórico una cualidad inesperable del fuego, debió considerarlo de la misma importancia. Con efecto: si prescindimos por un momento de la creación del mundo, no cabe la más mínima duda, que el calórico contribuye al principio y conservación de todas las cosas. Él es el que auxilia y sostiene la vida de los seres organizados, y aunque el grado de calórico que gozan es el mismo en cualquier punto de la tierra que se les considere, se observa sin embargo que sus funciones se modifican y aún pueden cesar, cuando experimentan los efectos del calórico en sus diferentes grados.

Las variedades de los meteoros de calor constituyen las diferentes temperaturas: modificaciones que dependen de la dirección más o menos oblicua, más o menos perpen-

dicular de los rayos solares, y de la mayor o menor permanencia del sol en el horizonte, cuyas circunstancias astronómicas forman los climas y las estaciones.

Los terrenos elevados y las capas superiores de aire gozan de una temperatura más baja; igualmente sucede en los países polares en donde apenas se dejan sentir los efectos del calórico del sol por su prolongada ausencia; por lo demás, la temperatura máxima es casi igual en todas las zonas, con la diferencia de su duración que es menor cuanto más frías son.

Los climas y las estaciones que cuentan con una temperatura alta, ejercen una acción estimulante en la organización. Los climas y las estaciones en que la temperatura es más o menos baja, constituyen el clima frío y el invierno. Ambas condiciones termométricas iguales en sus efectos serán útiles a los sujetos de constitución débil, linfáticos y de temperamento nervioso. Serán perjudiciales a los individuos robustos y pletóricos, e irritables. Bajo la acción estimulante pueden observarse flecmarias gastro-biliosas, y cutáneas; y en virtud de la tónica la hemorragia cerebral, pulmonía y otras. La temperatura muy baja es fatal: puede sustraer al cuerpo cierta cantidad de calórico, y hacerla bajar a veinte y ocho grados, en cuyo caso se extinguen las fuerzas animales y cesa la vida.

También puede ser de funestas consecuencias una temperatura muy alta: Delaroché ha demostrado que una temperatura de 30 grados continuada por mucho tiempo, al principio comunica a la sangre venosa la apariencia de la arterial, si se calienta más, vuelve a manifestarse el color negro en la primer, se extiende a la segunda, sobreviniendo inmediatamente accidentes mortales.

La luz solar que según Moisés fue hecha por Dios en el primer día de la Creación y que fue destinada al punto para disipar las tinieblas que representaban la nada, y poco después para separar el día y la noche, este fluido sutil, repito, o éter universalmente esparcido según Descartes, si bien no le conoce-

mos su esencia, podemos sin embargo apreciar su influencia sobre la economía animal. Y en verdad cuando los cuerpos vivos sienten por algún tiempo la acción del lumínico, los tejidos se sobreexcitan y adquieren mayor actividad, facilidad y prontitud en el ejercicio de sus funciones, y su acción será más o menos duradera según la estación en que se le considere. Cuanto más vida y clara es la luz, tanto mayor es su virtud estimulante y en tal caso, es beneficiosa a los sujetos de constitución débil, a los linfáticos y desmerecidos por largos padecimientos. Cuando la luz es débil y escasa, como en los subterráneos y calabozos puede producir una flojedad bastante marcada en los tejidos que componen los órganos, y una modificación en el fluido sanguíneo con predominio del suero, cuyos cambios acarrear necesariamente afecciones atonías, y humorales, como la linfangitis, hidropesías, escorbuto, y la leucorrea. Por el contrario una luz viva y sostenida será beneficiosa a los individuos que estén padeciendo dichas dolencias; perjudicando por consiguiente los robustos y pletóricos, por favorecer en ellos el desenvolvimiento de las flecmarias.

La electricidad atmosférica, uno de los agentes principales de la naturaleza: que según Berceus se halla compuesta de dos fluidos simples de propiedades distintas, constituyendo en todos los cuerpos el fluido natural, neutralizador el uno por el otro, entra a formar parte del misterioso fluido electro-vital encargado de mantener una comunicación directa entre el Alma y las funciones orgánicas que tienen a su dirección.

Cuando la electricidad se halla equilibrada el organismo no recibe efecto alguno desagradable. Mas no sucede lo mismo cuando aparecen nubes tempestuosas, porque entonces pueden observarse diferentes alteraciones; así que en los sujetos nerviosos, mujeres y niños suele sobrevenir pesadez, malestar, cefalalgia y aún sopor; y en los heridos grandes alteraciones expresadas por gritos. Otras veces hallándose un individuo dentro de la esfera de actividad de la electricidad esta se descom-

pone pasando la positiva al depósito común, produciéndose el rayo en la recomposición, que puede matar súbitamente.

Como el rayo se dirige a los cuerpos buenos conductores, deben adoptarse algunas precauciones, cuando hay tempestad, no se debe caminar a caballo ni estar en habitaciones altas, ni bajo de árboles, ni en iglesias; teniéndose por así los seguros los subterráneos cubiertos por una superficie de agua. Las telas de seda y lona son malos conductores, si bien con su auxilio no podemos considerarnos del todo seguros. Además como quiera que los metales son más fácilmente atacados por el rayo, debemos separarnos de ellos. Hay, en fin, un medio superior a todos capaz de defender a los hombres y a los edificios, y es el pararrayos.

Por la aplicación de la electricidad se han obtenido grandes resultados en el tratamiento de muchas enfermedades. A su acción la invasión adquiere más actividad, y aun se restablecen funciones que se hallaban suspendidas; así es como por las conmociones producidas por la electricidad atmosférica se han curado paralíticos según Wilkinson.

Tal vez cuando las funciones orgánicas languidecen y se desarreglan por mera lesión dinámica, es que la electricidad que forma parte de los espíritus animales está disminuida y defectuosa, y es susceptible de restablecerse, y de recobrar el natural equilibrio, aumentándola convenientemente. No obstante soy de opinión que dicho agente meteorológico ejercerá una acción más eficaz, cuando se trate de corregir una alternativa local pues sabido es que una modificación general del sistema sensible, arguye la falta de armonía entre este y el fluido sanguíneo encargado primordialmente de darle fuerza y actividad, cuando se desarmoniza.

Lo que deberá hacerse en tal caso será procurar que la sangre adquiera buenas cualidades y de este modo la electricidad podrá producir algún beneficio.

Además Leroy y S. Frank aconsejan el uso de la electricidad en la asfixia particularmen-

te la producida por los líquidos. También se emplea en el reumatismo muscular, parálisis esenciales generales y locales, cólico nervioso, y generalmente hablando, en todas las afecciones del sistema nervioso.

He concluido.

Murcia ocho de octubre de 1860  
Lcdo. Francisco Abellán

Murcia ocho de octubre de 1860.  
Lic. Do. Fran.º Abellán

## Otras sesiones académicas y Cursos



**La Comisión Académica del Máster en Bioderecho:  
Derecho, Ética y Ciencia, el Centro de Estudios  
en Bioderecho, Ética y Salud (CEBES) y la Real Academia de  
Medicina y Cirugía de la Región de Murcia**

*Acto de Clausura del Curso 2016/2017*

**'Máster en Bioderecho:  
Derecho, Ética y Ciencia'**

Intervienen

**D<sup>a</sup>. Josefa Cantero Martínez**

**Profesora Titular de Derecho Administrativo en la Universidad de Castilla-La Mancha  
Presidenta de la Asociación Juristas de la Salud**

**D. André Gonçalo Dias Pereira**

**Profesor de la Universidad de Coimbra  
Director del Centro de Derecho Biomédico**

**24 de abril de 2017**

## Ponencias



Acto de clausura del curso 2016/2017, de izquierda a derecha: D. Ginés Madrid García, D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, D. José Ramón Salcedo Hernández, D<sup>a</sup>. Josefa Cantero Martínez, D. André Gonçalo Dias Pereira, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D. Domingo Coronado.

### **Ponencias:**

- *El derecho a la protección de la salud como un derecho transportable en Europa: luces y sombras.*  
D<sup>a</sup> Josefa Cantero Martínez.
- *Fin de vida: debate actual en Portugal.*  
D. André Gonçalo Dias Pereira.



# El derecho a la protección de la salud como un derecho transportable en Europa: luces y sombras

✿ Josefa Cantero Martínez ✿

Profesora Titular de Derecho Administrativo en la Universidad de Castilla-La Mancha  
Presidenta de la Asociación Juristas de la Salud

En la conferencia de clausura del prestigioso Máster en Bioderecho: Derecho, Ética y Ciencia, se ha realizado una reflexión sobre nuestro derecho constitucional a la protección de la salud, el desarrollo legislativo que se ha producido de este derecho, especialmente como consecuencia de la crisis económica, y los importantes cambios que se están produciendo en los últimos años como consecuencia de la influencia del Derecho comunitario, de la irrupción de las normas del mercado en el ámbito de la salud. Esta situación no deja de ser realmente llamativa y de producir un gran contraste.

Por una parte, en los últimos años hemos adoptado medidas que restringen notablemente el ámbito subjetivo de protección del derecho a la salud. Hemos expulsado a colectivos enteros del sistema público, a los inmigrantes irregulares (873.000 tarjetas sanitarias se han retirado), y hemos regulado con carácter regresivo algunas de las prestaciones sanitarias, especialmente las prestaciones farmacéuticas. Todo ello a través del Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. La exclusión de colectivos ha sido corroborada por varias Sentencias del Tribunal Constitucional. La primera de ellas, la STC 139/2016, de 25 de julio, ha degradado el derecho constitucio-

nal a la protección de la salud a un mero principio rector de la política social y económica de nuestro país, que no tendría un contenido mínimo y básico que vincule al legislador. En consecuencia, éste puede darle el contenido que considere oportuno en cada momento.

Por otra parte, al mismo tiempo y por imperativo del Derecho comunitario, hemos ampliado la dimensión territorial del derecho a la protección de la salud. Hemos creado un derecho nuevo, el *derecho a la libre opción sanitaria transfronteriza*, que surge a partir de la aplicación directa de las libertades comunitarias al ámbito de la salud. Las prestaciones sanitarias no dejan de ser un “servicio” a efectos del Derecho Comunitario y, por tanto, están sometidas al principio de la libre prestación de servicios y a la libre circulación de ciudadanos (pacientes, en este caso).

Ello significa que los pacientes asegurados españoles (asegurados cuyo Estado de filiación es España) pueden decidir libremente si se someten a un tratamiento médico en nuestro país, con las condiciones de nuestro Sistema Nacional de Salud (siempre en centros públicos o concertados) o, por el contrario, someterse a ese mismo tratamiento en cualquier país de la Unión Europea (o, mejor dicho, del Espacio Económico Europeo), en cuyo caso pueden elegir con toda libertad, tanto el país del tratamiento como la naturaleza pública o privada del centro sanitario.

El paciente tendrá que anticipar el pago de la asistencia prestada, que después le será reembolsado por el servicio público autonómico.

En este sentido, no es de extrañar que se haya considerado como un nuevo derecho ciertamente elitista, toda vez que sólo van a poder ejercerlo las personas que tengan suficientes recursos económicos para viajar al extranjero y anticipar el coste del tratamiento. Tampoco podría considerarse como un mero fenómeno de "turismo sanitario", en la medida en que esta modalidad turístico-sanitaria se va a realizar con cargo a las arcas públicas y dentro de un marco muy potente de derechos para los pacientes transfronterizos y de obligaciones para los servicios de salud autonómicos.

Este reconocimiento vino inicialmente de la mano de la jurisprudencia dictada por el Tribunal de justicia de la Unión Europea, que creó un nuevo sistema de acceso a las prestaciones en paralelo al sistema de movilidad de pacientes ya establecido a través de los distintos Reglamentos comunitarios de coordinación de la Seguridad Social.

Efectivamente, con la jurisprudencia sentada a partir del año 1998 en los casos Kohll y Decker, de 28 de abril, puede decirse que el Tribunal inauguró una segunda vía para el acceso a las prestaciones sanitarias al margen de la normativa prevista en materia de Seguridad Social y sin necesidad de contar con una previa autorización administrativa. Como ambas sentencias se referían a prestaciones sanitarias prestadas en una consulta y que habían sido pagadas por los interesados, se planteaba la duda de si la misma interpretación debía realizarse con las prestaciones que se prestan en los hospitales y, en su caso, en el marco de un Sistema Nacional de Salud. Con la Sentencia Geraets y Peerbooms, de 12 de julio de 2001 (asunto C-157/99) quedó también solucionada esta duda, «las prestaciones médicas dispensadas a cambio de una remuneración están comprendidas en el ámbito de aplicación de las disposiciones relativas a la

libre prestación de servicios, incluida la asistencia dispensada en un marco hospitalario» y, asimismo, ha considerado que «la libre prestación de servicios comprende la libertad de los destinatarios de los servicios, incluidas las personas que requieren tratamiento médico, para desplazarse a otro Estado miembro con el fin de recibir allí dichos servicios» (entre otras muchas, en las sentencias de 16 de mayo de 2006, Watts, C-372/04, en la de 19 de abril de 2007, Stamatelaki, C-444/05, en la de 15 de junio de 2010, Comisión/España, C-211/08; en la Sentencia Elchinov de 5 de octubre de 2010, asunto C-173/09 o en la Sentencia de 9 de octubre de 2014, asunto C268/13, Elena Petru).

En fin, esta jurisprudencia tan casuística ha creado un marco absolutamente complejo, por lo que las Autoridades comunitarias decidieron finalmente sistematizar, codificar y clarificar este nuevo marco jurídico a través de la *Directiva 2011/24/UE relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza*. Esta norma comunitaria, que entró en vigor el 25 de octubre de 2013, ha sido transpuesta a nuestro ordenamiento a través del *Real Decreto 81/2014, de 7 de febrero, por el que se establecen normas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza, y por el que se modifica el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación*.

El nuevo modelo, basado exclusivamente en la libertad del paciente, crea importantes problemas teóricos en nuestro modelo público sanitario. A partir de ahí, en la ponencia se ha analizado todo este proceso de construcción de este nuevo derecho, así como sus consecuencias sobre los principios inspiradores de nuestro sistema público sanitario y, sobre todo, con los principios de igualdad y solidaridad que hasta ahora lo han inspirado.

# Fin de vida: debate actual en Portugal

✿ André Gonçalo Dias Pereira ✿

Profesor de la Universidad de Coimbra  
Director del Centro de Derecho Biomédico

Como morir?...  
Esta es la cuestión a la que todas las culturas humanas intentan dar una respuesta. Y es la más variada.

Para el Hinduismo la Buena muerte es la muerte voluntaria... Las personas se encaminan hasta la Ciudad de Vanarasi, donde uno determina previamente el día de su muerte, renuncia a la comida y se deja morir... y después sigue en el Rio Ganges.

Para los Dinka de Sudan, el líder de la tribu preside sus rituales fúnebres... Este procedimiento elimina la naturaleza arbitraria de la muerte y aumenta la fertilidad y la prosperidad de la comunidad.

En nuestras sociedades, por ejemplo, la escritora francesa, Marie de Hennezel en su obra, *La mort intime* señala: “Ocultamos la muerte como si fuera vergonzosa y sucia. Vemos en ella sólo horror, sufrimiento absurdo, inútil y doloroso, *escándalo insoportable, aunque es la culminación de nuestra vida, tu corona, que le da sentido y valor.*”

En la actualidad asistimos a la Medicalización de la vida y de la muerte. El mundo occidental entra en el siglo XXI con la muerte en el hospital. Más del 70% de las personas en Francia y el 80% en Estados Unidos conocen el omega de su vida entre cuatro paredes blancas, rodeado por la tecnología, intoxicado con productos farmacéuticos y, a menudo, lejos de su familia y amigos cercanos.

En las sociedades post industriales, ¿buscamos nuevas formas de morir?

Nos planteamos estas preguntas:

*¿Dónde está la familia? ¿Cómo podemos morir en casa, en paz, con dignidad...?*

En Portugal, la Ley 15/2014 (Ley de derechos y deberes de los usuarios de servicios sanitarios) establece en su artículo 12 lo siguiente: Se reconoce el derecho de apoyo a la familia .... a las personas con enfermedad incurable en fase avanzada y la etapa final de la vida. Quien puede estar (24 horas) en el hospital son: el ascendente, descendente, cónyuge o pareja; y en ausencia o incapacidad de éstos o, por su voluntad, será la persona designada por el enfermo.

Hay que analizar los muchos puntos de consenso que hay en esta materia:

- 1) **La prohibición de la distanasia**, encarnizamiento, obstinación o ensañamiento terapéutico es el empleo de todos los medios posibles, sean proporcionados o no, para prolongar artificialmente la vida y por tanto, retrasar el advenimiento de la muerte en pacientes en el estado final de la vida, a pesar de que no haya esperanza alguna de curación.
- 2) **Principio del doble efecto**. El discurso de Pío XII de 1957 a los médicos acepta la posibilidad de que la vida pueda acortarse como efecto secundario (e involuntario) del uso de medicamentos para

reducir el sufrimiento de los pacientes con dolor insoportable. La intención es disminuir el dolor, pero como consecuencia de los efectos secundarios del tratamiento se puede acelerar la muerte del paciente. Juan Pablo II publicó en 1980 la Declaración sobre la eutanasia, que permite el procesamiento de doble efecto y la suspensión o la reducción de esfuerzos extraordinarios para prolongar la vida de pacientes con enfermedades terminales, en particular cuando el tratamiento se considera como terapia inútil. La ley francesa de 2005 – (loi Leonetti) también afirma este principio.

3. **El derecho a los cuidados paliativos.** La Ley portuguesa n.º 52/2012, de 5 de septiembre (*Lei de Bases dos Cuidados Paliativos*) establece una Rede Nacional de Cuidados Paliativos, que todavía es insuficiente.<sup>1</sup>
4. **El Derecho al rechazo de tratamientos** está previsto en el Convenio de Oviedo (Art. 5), en vigor en Portugal desde diciembre 2001, en el Art. 156 del Código Penal y en la Ley 15/2014 y en el Reglamento de Deontología médica.
5. **Derecho a instrucciones anticipadas de voluntad y testamento vital, regulado en la Ley n.º 25/2012.** Se trata de un derecho al rechazo anticipado a tratamientos, que garantice la dignidad al final de la vida y es un instrumento contra la distanásia y el encarnizamiento terapéutico.

1 Reglamento de Deontología Médica – 707/2016 -Art. 66.º Cuidados paliativos 1 - En situaciones de enfermedad avanzada y progresiva cuyos tratamientos no permita revertir su evolución natural, el médico debe dirigir su acción para el bienestar del paciente, la prevención de la futilidad terapéutica, es decir, el uso de los diagnósticos y terapéuticos que pueden , ellos mismos inducen más sufrimiento sin proporcionar ningún beneficio ocasionado. 2 - Los cuidados paliativos, con el fin de minimizar el sufrimiento y mejorar en lo posible, la calidad de vida de los pacientes, constituyen el estándar de tratamiento en las situaciones a las que se refiere el párrafo anterior.

Hay también caminos de acuerdo moderado, como por ejemplo en algunas comunidades autónomas. Un ejemplo es en Andalucía donde se aprobó la Ley 2/2010, de 8 de abril, de *Derechos y Garantías de la Dignidad de la Persona en el Proceso de la Muerte*. De igual forma, en Francia se ha aprobado la “*sédation profonde et continue*” (Loi Clayes-Leonetti de 2016).

Finalmente, en los *caminos de polémica radical*, se discute el ¿Derecho al suicidio asistido? y el ¿derecho a la eutanasia?

El **suicidio asistido** es regulado en Suiza y en determinados estados de los Estados Unidos, como Oregon, Washington, Vermont, California, Montana, Colorado y Washington D.C.

La **eutanasia** está despenalizada en ciertas condiciones en Holanda desde 2002 (pero se practicaba desde los años 70), en Bélgica también desde 2002 y en Luxemburgo desde 2008. Recientemente, en febrero 2015, el Tribunal Supremo de Canadá considero inconstitucional la criminalización de la eutanasia.

En Portugal el debate político empezó en febrero de 2016 con el Manifiesto “Derecho a morir con dignidad” firmado por más de 100 personalidades portuguesas (*de varias tendencias políticas*), donde se afirmaba: “Es imperativo poner fin al sufrimiento innecesario y sin sentido, impuesta en nombre de las creencias de otras personas. Es urgente para despenalizar y regular la muerte asistida “ (...) “Nadie puede obligar a nadie a vivir con sufrimiento”. Por ello en este país se reclama un debate sobre la despenalización de la eutanasia.

De *iure condito*, la eutanasia voluntaria directa es punible como homicidio privilegiado por el art 134.º, castigado con cárcel hasta 3 años, lo que es una pena baja en derecho comparado. El Suicidio Asistido también es punible por el art. 135 Código penal con una pena de cárcel hasta 3 años. En la Deontología médica, el Reglamento n.º 707/2016 (Reglamento de Deontología Médica) nos dice que: “65/2 — Ao médico é vedada a ajuda ao suicídio, a eutanásia e a distanásia.”

En el Parlamento hay un Proyecto de Ley del Partido PAN = *Pessoas, Animais, Natureza* y un Anteproyecto de ley del Partido Bloco de Izquierda en debate público. El *Consejo Nacional de Ética para las Ciencias de la Vida* ha organizado 12 debates de naturaleza multidisciplinaria en diferentes ciudades del país.

El Anteproyecto del Bloco de Izquierda define y regula las condiciones en las que no es punible la anticipación de la muerte, por decisión de la propia persona con lesión definitiva o enfermedad incurable y fatal y que se encuentra en sufrimiento duradero e insoportable.

En este texto se prevé en su Artículo 2.º (De la solicitud de anticipación de la muerte):

1. *La solicitud de anticipación de la muerte deberá corresponder a una voluntad libre, seria e informada de la persona con lesión definitiva o enfermedad incurable y fatal y con sufrimiento duradero e insoportable.*
2. *La referida solicitud del apartado anterior solamente podrá dar origen a un proceso clínico de anticipación de la muerte si es realizada por persona mayor, capaz de comprender el sentido y alcance de la solicitud y consciente en el momento de su formulación.*
3. *La solicitud puede ser libremente revocada en cualquier momento.*

Estos proyectos de ambos partidos tienen los siguientes aspectos críticos para el debate político y jurídico. Hablan de muerte asistida con una semántica curiosa “proceso clínico de anticipación de la muerte” y no distinguen suicidio asistido y eutanasia:

- El enfermo que requiere es un adulto, capaz y con solicitud expresa y repetida.
- Incluye el permiso de muerte asistida para fallos de lesión definitiva y enfermedad incurable y fatal que causen sufrimiento duradero e insoportable, incluyendo sufrimiento físico y sufrimiento psíquico.
- Además, habrá un *control procedimental*,

con la autorización de dos médicos y de un psiquiatra, si hay dudas sobre el estado de salud mental.

- Finalmente se crea un mecanismo de evaluación y control a posteriori, es decir, un *comité de evaluación*.

El debate se está llevando a cabo en las academias, la sociedad y no es improbable que en el 2018 haya una votación en el Parlamento de uno de éstos proyectos, con un resultado de la votación imprevisible, una vez que el Partido Socialista y el Partido Social Demócrata permitan la libertad de conciencia a los diputados y las diversas sensibilidades estén divididas. El partido más conservador (CDS) votará en contra y el partido comunista no tiene una posición oficial sobre el tema.



La Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia y la Universidad Internacional  
del Mar (Campus Mare Nostrum)

*XXXIV Edición de los Cursos de Verano*  
**'Hipnosis Clínica en la práctica'**

Intervienen

**D<sup>a</sup>. Lorena Belmonte García**  
Psicóloga de la Universidad de Murcia

**D<sup>a</sup>. Mariángeles Carrillo Córdoba**  
Psiquiatra del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

**D<sup>a</sup>. María Luz Padilla del Rey**  
Psiquiatra del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Coordinador

**D. Francisco Toledo Romero**  
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

18 y 19 de septiembre de 2017

## HIPNOSIS CLÍNICA

**Directores*****Dr. Francisco Toledo Romero***

Profesor Asociado de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Académico. Psiquiatra Titular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

***Dña. Lorena Belmonte García***

Psicóloga y Profesora de la Facultad de Educación de la Universidad de Murcia.

**Coordinadora*****Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Carrillo Córdoba***

Psiquiatra. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**Secretaria*****Dra. María Luz Padilla del Rey***

Anestesióloga, especialista en Medicina del Dolor, FIPP, EDPM. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

**Sumario**

La Hipnosis es una herramienta clínica muy útil como coadyuvante en el tratamiento psicológico y médico de muchas patologías, incrementando la eficacia de dichas intervenciones. Lejos de ser un curso con obligado abordaje teórico, se pretende ofertar también una formación práctica, donde se realizarán ejercicios de hipnosis y de inducción al trance, incluso con la pretensión de que los alumnos puedan durante el mismo, experimentar dicho estado.

**Destinatarios**

Estudiantes universitarios de Medicina, Psicología, Enfermería, Fisioterapia, Odontología, Ciencias de la Actividad Física y del Deporte y Ciencias de la Salud. Médicos, psicólogos, enfermeros, odontólogos y trabajadores en salud mental. Profesionales de los estudios universitarios mencionados y cualquier persona interesada en el tema.

**LUNES**

**17:00 h. Conferencia inaugural de hipnosis.**

***Dr. Francisco Toledo***

de Psiquiatría de la Universidad de Murcia. Titular del Hospital Clínico de la Arrixaca. Murcia.

**18:00 h. Definición y características de la hipnosis.**

***Dña. Lorena Belmonte***

sora de la Facultad de Educación de Murcia.

**19:00 h. Procesos básicos y aplicaciones de la hipnosis.**

***Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Carrillo***

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**20:00 h. Hipnosis y dolor.**

***Dra. María Luz Padilla***

especialista en Medicina del Dolor. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

**MARTES**

**17:00 h. Evaluación de la susceptibilidad a las hipnosis de inducción.**

***Dña. Lorena Belmonte***

sora de la Facultad de Educación de Murcia.



## EN LA PRÁCTICA

### es 18

#### al: Historia y orígenes de la

**Romero.** Profesor Asociado Facultad de Medicina de la ... Académico. Psiquiatra Clínico Universitario Virgen de

#### ísticas de la hipnosis.

**te García.** Psicóloga y Profesora de Educación de la Universidad

#### correlatos neurobiológicos

**rrillo Córdoba.** Psiquiatra. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

**illa del Rey.** Anestesióloga, Clínica del Dolor, FIPP, EDPM. Clínico Universitario Morales Meseguer.

### es 19

#### gestionabilidad y técnicas de inducción y profundización.

**te García.** Psicóloga y Profesora de Educación de la Universidad

#### 18:00 h. Aplicaciones clínicas de la hipnosis.

**Dña. Lorena Belmonte García.** Psicóloga y Profesora de la Facultad de Educación de la Universidad de Murcia.

#### 19:00 h. Práctica: Ejercicios de sugestionabilidad, inducción al trance e hipnosis grupal.

**Dña. Lorena Belmonte García.** Psicóloga y Profesora de la Facultad de Educación de la Universidad de Murcia.

#### Clausura y entrega de diplomas.

E

## Conclusiones

- La hipnosis es una herramienta de la psicología que debe ser utilizada por profesionales de la salud y estar enmarcada dentro de un tratamiento psicoterapéutico. Está alejada de la hipnosis de espectáculo y los mitos existentes en torno a ella están en relación con esta utilización fuera de los contextos profesionales.
- Está reconocida su utilidad en base a los criterios metodológicos de Chambless y Hollon (1998) para diferentes áreas, considerándose como bien establecidos para el manejo del dolor y de elementos emocionales del asma y probablemente eficaz para la ansiedad, obesidad, asma, trastornos del sueño, depresión, tabaquismo, preparación a la cirugía, enuresis en niños y trauma. En los trastornos psicósomáticos y en medicina se apunta a su utilidad, aunque aún quedan estudios más rigurosos para poder aseverar tal afirmación.
- Entre sus ventajas encontramos que genera expectativas positivas, permite trabajar con procesos no conscientes, acorta los tratamientos, inducen estados de ánimo positivos y una relajación profunda, siendo la autohipnosis un complemento efectivo al trabajo en consulta.
- En el sistema nacional de salud (BOE



D<sup>a</sup>. María Luz Padilla del Rey, D<sup>a</sup>. Lorena Belmonte García y D<sup>a</sup>. Mariángeles Carrillo Córdoba.

10/2/94) la hipnosis está excluida de los tratamientos de salud mental.

- Consideramos que es necesario seguir realizado una adecuada difusión de esta técnica para desmitificar ideas erróneas en los pacientes y aumentar el conocimiento entre los profesionales acerca de que es la hipnosis, de cómo usarla y de las investigaciones al respecto y así permitir que esta ocupe el lugar que le corresponde en el campo de la salud.

*Firmado:*

*Lorena Belmonte García  
María Luz Padilla del Rey  
Mariángeles Carrillo Córdoba*



Participantes XXXIV Edición de los Cursos de Verano "Hipnosis clínica en la práctica).

# Actos Solemnes



# SESIÓN DE APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO DE LAS ACADEMIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA

## *Solemne Acto Conjunto de Apertura de las Academias de la Región de Murcia*



Asistentes al acto de apertura de las Academias de la Región de Murcia.



**Premios**  
**Real Academia de Medicina y Cirugía**  
**de la Región de Murcia**





# Premios Real Academia de Medicina, en su edición del año 2016

**TEMA 1. Sociología de la Medicina en la Región de Murcia en cualquiera de sus aspectos. Patrocinado por Cajamurcia.**

**Ha quedado desierto**

**TEMA 2. Premio “Dres. Manuel Serrano Martínez y Carlos García Ballesta” del Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia.**

**Premiado el trabajo titulado:** “Tratamiento rehabilitador en pacientes con sialorrea y discapacidad psíquica”.

**Autor:** D<sup>a</sup>. María Lorca Larrosa y colaboradores

**Premio dotado:** 1.000 Euros y Diploma Acreditativo

**TEMA 3. Premio Enrique Gelabert del Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia.**

**Ha quedado desierto por falta de trabajos**

**TEMA 4. Premio Dr. D. Pedro Alonso Carrión, por un trabajo sobre algún aspecto de la historia de la Medicina o Farmacopea de la Región de Murcia. Patrocinado por la Ilustrísima Sra. D<sup>a</sup>. Pilar Cáceres Hernández-Ros.**

**Ha quedado desierto**

**TEMA 5. Premio Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia.**

**Premiado el trabajo titulado:** “Papel de MIR-1<sup>a</sup> en el cáncer de mama”.

**Autor:** D. Ginés Luengo Gil

**Premio dotado:** 1.000 Euros y Diploma Acreditativo

**TEMA 5. Premio Real Academia de Medicina de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia al mejor Expediente Académico de Licenciatura en la Facultad de Medicina de Murcia en el curso académico 2016-2017.**

**Premiado:** D. Kyrlylo Magaletsky

**Premio dotado:** 400 Euros



# Nueva alternativa de tratamiento en pacientes con sialorrea y discapacidad psíquica

## Resumen

✿ María Lorca Larrosa ✿

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

### Introducción

Los pacientes con discapacidad psíquica suelen ser un sector de la población muy olvidado y poco atendido en lo referente a su atención dental. La presencia de sialorrea en las personas con discapacidad psíquica, puede conducir a alteraciones funcionales, psicológicas y sociales, que afectan tanto a la vida del paciente, como a sus cuidadores. Los estudios han demostrado que cuanto más severo es el daño neurológico, mayor es el riesgo de enfermedad dental. Esto se debe a múltiples factores, que incluyen las dificultades motoras y de coordinación, así como una higiene bucal limitada. La dificultad para alimentarse por la incoordinación motora obliga en muchos casos a una dieta blanda y rica en hidratos de carbono, lo que hace que esta población tenga un mayor riesgo de desarrollar caries, que afecta negativamente a su calidad de vida.

La sialorrea es una condición incapacitante, que afecta negativamente al aspecto físico, vida cotidiana y atención, interacciones sociales y autoestima. La sialorrea es un problema frecuente en este grupo poblacional, la etiología de la sialorrea es multifactorial fármacos, cuerpos extraños un deficiente control motor de la zona oral, la incompetencia labial, algunas maloclusiones o alteraciones en la movili-

dad lingual, y déficits neurológicos y frecuentemente la vemos asociada a una disfunción neuromuscular. El babeo tiene consecuencias muy negativas en la vida del paciente, ya que necesita atención constante, pues tanto la zona de la boca, como la ropa, objetos están continuamente húmedas, provocando problemas de higiene y un olor desagradable. Además, en la piel, aparecen irritaciones y abrasiones, que conllevan un aumento de la probabilidad de infecciones periorales y orales, sobre todo por *Candida albicans*, y en los casos más graves, una pérdida excesiva de líquidos corporales, que puede derivar en deshidratación. Hay muchos enfoques en cuanto al tratamiento del babeo, con medicamentos orales o tópicos, técnicas quirúrgicas, todas con efectos secundarios importantes a largo plazo; por lo que hay que investigar procedimientos con menos efectos secundarios y técnicas menos invasivas. Su abordaje debe ser realizado por un equipo multidisciplinario para llegar a su control. Entre las opciones terapéuticas descritas en la literatura, se incluyen tratamientos conservadores con fármacos anticolinérgicos, toxina botulínica, acupuntura y terapia miofuncional. Los tratamientos invasivos, como la cirugía o la radioterapia, se reservan para aquellos que no responden a los tratamientos conservadores, cuando los efectos colaterales o interacciones

con otros fármacos se vuelve inaceptables. En la actualidad están apareciendo otros procedimientos que pueden ayudar a mejorar la sialorrea, con el vendaje neuromuscular. Se considera que el vendaje aplicado sobre la región suprahiodea actuaría como un estímulo propioceptivo constante que mejoraría la contracción muscular necesaria para hacer frente al problema de deglución de la saliva y eludir de esa manera el babeo. Sin embargo, son muy escasos los estudios realizados en el campo de la sialorrea.

**Objetivo:** Valorar la eficacia del vendaje neuromuscular en el control de la deglución de saliva en pacientes con sialorrea y discapacidad psíquica, al inicio del tratamiento, al mes o a los tres meses.

## Material y métodos

Estudio prospectivo en pacientes con discapacidad psíquica y babeo. El tratamiento consistió en la aplicación durante tres meses de una cinta de vendaje neuromuscular en la zona del hioides.

Este proyecto se llevo a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia (aprobado con informe favorable el 16/10/2014), llevándose a cabo previamente un protocolo de información a los padres/tutores de los sujetos.

De los 143 alumnos elegibles obtuvimos el consentimiento informado de los padres/tutores de 62 sujetos para participar. De estos 62, observamos que 30 presentaban sialorrea, por tanto, éstos fueron y formaron nuestro grupo de estudio; diagnosticados de discapacidad psíquica y babeo, pertenecientes al Centro de Educación Especial Primitiva López, de Cartagena, Murcia (España). Los criterios de inclusión en el estudio fueron la discapacidad psíquica, siguiendo los criterios de la OMS, y presencia de babeo, además no presentar alergias a los componentes del producto del estudio y el consentimiento informado firma-

do por los padres/tutores. Se excluyeron del estudio aquellos sujetos en tratamiento para el babeo o tratamientos que fueran a influir en la salivación, o con patologías infecciosas activas.

Se realizó una historia clínica y una exploración oral por un explorador experimentado donde se recogieron características sociodemográficas que incluyen el género, el número de fármacos que tomaban los sujetos y el grado de discapacidad número de fármacos, y variables orales de oclusión como la clase molar, la presencia de incompetencia labial, mordida abierta o rasalte aumentado.

## Intervención

El tratamiento para el babeo consistió en la aplicación de una cinta de vendaje neuromuscular en la zona del hioides, de 5 cm de largo por 1,6 cm de ancho. La cinta se colocaba durante 3 días consecutivos, y al cuarto se descansaba, siendo la duración del tratamiento de 3 meses. La valoración de la eficacia se llevó a cabo mediante tres escalas clínicas validadas: "Dialorrhea Clinical Scale", "Drooling Rating Scale" y "Drooling Impact Scale". Se realizaron mediciones basales, al mes y a los 3 meses de la intervención.

## Resultados

En todas las escalas clínicas se observó una reducción estadísticamente significativa del babeo ( $p < 0,001$ ) a los tres meses de tratamiento, con el uso del vendaje neuromuscular. Las puntuaciones del babeo fueron mejorando con el tiempo de tratamiento, no estaban influidas por la mayoría de las variables orales analizadas (grado discapacidad, oclusión, resalte, competencia, labial).

## Discusión

Los estudios indican que el vendaje neuromuscular produce un aumento de la propiocepción local y fortalece los músculos débiles al promover la estimulación cutánea

para aumentar la contracción muscular. Entre las ventajas del vendaje neuromuscular encontramos que no posee efectos secundarios importantes, a diferencia de otros métodos empleados para el tratamiento del babeo, ocasionalmente se ha descrito una hipersensibilidad cutánea. Los puntos fuertes de este estudio son la inclusión de sistemas de puntuación para clasificar el babeo, así como un tratamiento de 3 meses de duración. En resumen, estos datos demuestran la eficacia de nuestro protocolo, que es bien tolerado y tiene un excelente perfil de seguridad. Nuestros hallazgos apoyan el uso del VNM como alternativa para el manejo del babeo ya que es un método simple, poco traumático y económico, siendo una alternativa para el tratamiento. Es por ello que se hace necesario llevar a cabo una investigación mayor de esta técnica.

## Conclusión

El tratamiento rehabilitador del babeo mediante la aplicación del vendaje neuromuscular en la región supra hioidea proporciona una mejoría clínica de la misma, tras un periodo de aplicación de tres meses, en las personas con discapacidad psíquica.

Palabras clave: sialorrea, hipersalivación, discapacidad psíquica.



# Papel de miR-18a en Cáncer de Mama

✿ **Ginés Luengo Gil** ✿

Premio “Ilustre Colegio de Médicos de la Región de Murcia”

## Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres en el mundo (Ferlay, Shin et al. 2010). Siendo la causa más común de muerte en esta enfermedad el desarrollo de metástasis en órganos distales y la generación de resistencias al tratamiento, existe un creciente interés en identificar nuevos marcadores pronósticos y predictivos de respuesta. Las células de cáncer de mama muestran una enorme heterogeneidad biológica, incluso entre los subtipos mejor caracterizados (Perou, Sørlie et al. 2000; Sørlie, Perou et al. 2001), complicando las aproximaciones terapéuticas. Además de lo anterior, en el cáncer de mama subtipo triple negativo (TNBC) y/o basal, la ausencia de dianas biológicas que permitan terapias moleculares dirigidas, sumado a su agresividad intrínseca y a su capacidad de adaptarse a las quimioterapias, propicia una mayor tasa de recaídas y por tanto un mayor impacto en mortalidad que el resto de subtipos tumorales (luminales, Her2) (Slamon, Leyland-Jones et al. 2001; CTSU 2005).

Los microRNAs (miRNAs) son una clase de pequeños RNA no codificantes que regulan negativamente la expresión de genes codificantes de proteínas, por unión generalmente a la región 3'UTR del RNA mensajero (mRNA), promoviendo su degradación y/o por bloqueo traduccional temprano en los ribosomas. Des-

de el descubrimiento de que juegan un papel muy importante en la patogénesis del cáncer (Gregory and Shiekhattar 2005; Calin and Croce 2006; Negrini, Nicoloso et al. 2009), la comunidad biomédica internacional ha hecho un notorio esfuerzo para comprender como la desregulación de la expresión de los miRNAs es capaz de modular características fenotípicas de las células tumorales y de su estroma circundante (impactando directamente en invasividad, agresividad, potencial metastásico y/o resistencia a agentes antitumorales), y como estos cambios modulan la plasticidad tumoral ante el tratamiento. En este contexto, la quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria (nQT) (Chen, Meric-Bernstam et al. 2004; Beriwal, Schwartz et al. 2006; Kaufmann, von Minckwitz et al. 2012) ofrece un excelente escenario terapéutico para estudiar los cambios en la expresión de miRNAs en los tumores mamarios en respuesta a la quimioterapia (gracias a la disponibilidad de muestra pre- y postquimioterapia), permitiéndonos evaluar como estos cambios pueden relacionarse con la respuesta patológica y/o con la tasa de supervivencia de las pacientes oncológicas.

Actualmente la respuesta completa patológica (pCR) está aprobada como marcador subrogado de beneficio terapéutico, mayormente en tumores Her2 y basales (Cortazar, Zhang et al. 2014; Di Cosimo, Arpino et al. 2014). Los esquemas que incluyen antraciclinas y ta-

xanos secuenciales proveen mejores tasas de respuesta, siendo por tanto los regímenes neoadyuvantes preferidos (Bear, Anderson et al. 2006; Rastogi, Anderson et al. 2008). Sin embargo, con la progresión de la enfermedad, los tumores adquieren resistencia o incluso multiresistencia al tratamiento. Existen múltiples procesos biológicos asociados con adquisición de resistencia, pero incluso a día de hoy las alteraciones moleculares que desencadenan estas resistencias siguen siendo pobremente conocidas (Coley 2008).

Existen también cientos de trabajos básicos, clínicos y traslacionales intentando elucidar el papel funcional de tanto miRNAs como sus mRNA dianas en tumor primario temprano en el contexto de la adyuvancia en el cáncer de mama (Lowery, Miller et al. 2009; Buffa, Camps et al. 2011; Enerly, Steinfeld et al. 2011; Cancer Genome Atlas Network 2012), pero a pesar de esto, estos estudios solo disponen de biopsias diagnósticas, careciendo de muestras tras el tratamiento, así como ausencia de datos de pCR, que podrían ayudarnos a monitorizar cambios moleculares que ocurren en el microambiente tumoral en respuesta al tratamiento. En los últimos años, algunos autores han empezado a utilizar las series de nQT como una herramienta útil para estudiar miRNAs como marcadores pronósticos y predictivos de respuesta en muchos tipos de cáncer (Drebber, Lay et al. 2011; Li, Chen et al. 2011; Preis, Gardner et al. 2011; Ko, Zehong et al. 2012; Liu, Qian et al. 2012; Kelly, Haibe-Kains et al. 2013; Shen, Wang et al. 2013; Watson, Bryan et al. 2013), sin embargo, parte de estos estudios están enfocados sólo en un reducido número de miRNAs en series clínicas pequeñas, por lo que la información es limitada.

MiR-18a (miR-18a; hsa-miR-18a-5p; MIMAT0000072) es un miembro de la familia del clúster miR-17-92 (Mourelatos, Dostie et al. 2002; Griffiths-Jones 2004; Tanzer and Stadler 2004; Griffiths-Jones, Grocock et al. 2006; Griffiths-Jones, Saini et al. 2008; Kozomara and Griffiths-Jones 2011; Kozomara

and Griffiths-Jones 2014), también denominado OncomiR-1. Este clúster se transcribe inicialmente como un largo RNA no codificante policistrónico (denominado pri-miRNA) que contiene seis miRNAs (miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b-1, miR-20a y miR-92a-1), que posteriormente es procesado por la enzima Drosha en el núcleo, para rendir una forma larga de precursor de miRNA (denominado pre-miRNA) que es subsecuentemente exportado al citosol vía exportina-5, donde es procesado finalmente por la enzima Dicer para dar el microRNA maduro (Ambros 2001; Lagos-Quintana, Rauhut et al. 2001). En el caso de miR-18a, la proteína multifuncional hnRNP A1 es necesaria para su maduración, así como para la represión de sus dianas in vivo (Guil and Caceres 2007).

MiR-17-92 y sus clúster de genes parálogos han sido implicados en una amplia variedad de enfermedades, incluido el cáncer, y por ello la comunidad biomédica les denomina como oncomiR. Su potencial oncogénico fue identificado por primera vez en cribados de tumorigénesis viral en ratones (Hwang, Martins et al. 2002; Wang, Wang et al. 2006; Landais, Landry et al. 2007). Los miembros del clúster 17-92 aparecen sobreexpresados en diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama (Mendell 2008). La activación constitutiva de miR-17-92 en humanos ha sido asociada con linfoma no-Hodgkin (Ota, Tagawa et al. 2004; Rinaldi, Poretti et al. 2007) y la delección del clúster causa letalidad en embriones murinos, produciendo defectos del desarrollo en pulmones y células linfoides (Ventura, Young et al. 2008).

La sobreexpresión de miR-18a en líneas celulares inyectadas en modelo murino, también ha demostrado que disminuye la tasa de supervivencia a través del silenciamiento de PTEN (Mouw, Yui et al. 2014). En los últimos años, otros autores encontraron en cribados en arrays de proteínas que miR-18a bloquea la expresión del receptor de estrógenos alfa en MCF7 (Leivonen, Mäkelä et al. 2009). Además de esto, otros autores demostraron que



miR-18a aparece sobreexpresado en TNBC en comparación con el subtipo luminal A (Calvano Filho, Calvano-Mendes et al. 2014), reforzando la idea de que existe una regulación compleja entre estos dos marcadores moleculares. Por otra parte, miR-18a puede aumentar la autofagia vía inhibición de la ruta de señalización de mTOR, así como silenciar la expresión de Dicer, contribuyendo a aumentar la resistencia a paclitaxel (Fan, Dai et al. 2016; Sha, Zhang et al. 2016).

## Hipótesis y objetivos

La hipótesis de trabajo fue que la sobreexpresión de miR-18a podría tener impacto en pronóstico y en respuesta al tratamiento. Por tanto, se exploró la asociación de la expresión de miR-18a (en el contexto del nicho tumoral) con las características clínicas y anatómicas, así como con los resultados clínicos (supervivencia, respuesta a tratamiento) de una serie retrospectiva de neoadyuvancia, en el contexto no explorado del esquema de quimioterapia neoadyuvante; así como a su vez se trató de profundizar en la comprensión de la biología básica de miR-18a en un contexto fundamentalmente de célula luminal, y como se interrelacionan ambos contextos (oncología traslacional).

## Material y métodos

### Pacientes y características clínicas

Un total de 121 mujeres con carcinoma invasivo de mama (estadios II-III) que recibieron nQT (antraciclinas y taxanos secuenciales) se reclutaron en un Servicio Oncológico de la Región de Murcia (Tabla 1). La evaluación clínica incluyó examen físico, test sanguíneos de rutina, radiografías torácicas, mamografías, exámenes de ultrasonidos, imagen por resonancia magnética de la mama y biopsia del núcleo del tumor primario. Se determinó la afectación gan-

glionar por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonidos en axila o supraclavicular. Se realizó biopsia de ganglio centinela previo a la quimioterapia en los casos con evaluación inicial negativa de metástasis en nódulos linfáticos. En tumores localmente avanzados (definidos como cT3N1, cN2-3 o cT4), se adicionó al trabajo de preparación pruebas de gammagrafía ósea completa y tomografía computarizada de tórax y abdomen. Para determinar la respuesta clínica, se realizó imagen por resonancia magnética de la mama tras completar quimioterapia y previo a la cirugía. Se obtuvo consentimiento informado de todas las pacientes y el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

### Extracción de RNA y cuantificación

Se obtuvo el RNA total a partir de biopsias fijadas en formalina e incluidas en parafina (FFPE) utilizando el kit RNeasy FFPE Kit (QIAGEN) siguiendo instrucciones del fabricante. El RNA total de células en cultivo se extrajo lisando las células en RNAzol (MRC) y purificando en Direct-zol RNA MiniPrep kit (ZYMO Research). Todos los miRNAs (sin pre-amplificación previa) y los mRNA (pre-amplificando en las muestras parafinadas) se retrotranscribieron y amplificaron (cuantificando) utilizando ensayos de expresión génica TaqMan (Life-Technologies) en equipo LightCycler® 480 Real-Time PCR System. La expresión génica se calculó de forma relativa utilizando el método del  $2\Delta\Delta Ct$  utilizando snRNA U6 y ACTB como controles endógenos para miRNA y mRNA respectivamente.

### Cultivos celulares

Se utilizaron las líneas celulares MCF7 (luminal) (ATCC: HTB-22) y EA.hy926 (ATCC: CRL-2922) obtenidas del Servicio de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Murcia, y se mantuvieron y subcultivaron en DMEM- GlutaMAX 1 g/l glucosa, 10% suero bovino fetal, 1% aminoácidos

esenciales y 1% piruvato (GIBCO). Se llevaron a cabo controles de micoplasmas utilizando el kit Venor®GeM Mycoplasma PCR Detection Kit (Minerva Biolabs). La autenticación de las líneas celulares se realizó en nuestro laboratorio utilizando los loci STR recomendados por la ATCC (TH01, TPOX, vWA, CSF1PO, D16S539, D7S820, D13S317 and D5S818 más Amelogenina).

### **Transfección transitoria para análisis funcionales**

La transfección transitoria se realizó utilizando siPORT NeoFX Transfection Agent (Invitrogen) y mirVana™ miRNA Mimics (Life-Technologies) o miRCURY LNA™ microRNA Inhibitors (EXIQON) siguiendo las instrucciones del fabricante (e incluyendo control negativo en cada transfección).

### **Ensayos de proliferación**

Los ensayos de proliferación se realizaron por conteo celular en un contador celular automatizado TC10 (Bio-Rad) y por XTT utilizando el kit XTT Cell Proliferation Kit II (Roche) en células transfectadas con miR-18a (mimic) o silenciadas (LNAs) a concentraciones de entre 50-100 nM, e incluyendo controles negativos en cada caso, en placas de 24 pocillos (contador automatizado, tres réplicas biológicas por condición) o de 96 pocillos (XTT, ocho réplicas biológicas por condición) y con incubaciones desde 0 a 72 horas. Las lecturas de XTT se realizaron en lector de placas Biotek Synergy HT.

### **Inmunohistoquímica (IHQ) de biopsias y de bloques celulares**

La evaluación de la expresión de receptor de estrógenos alfa (REα) en biopsia tumoral de muestras clínicas se realizó por patólogos de un Hospital General Universitario de la Región de Murcia. Para la evaluación de la expresión del REα en células MCF7 por IHQ, éstas se precipitaron centrifugando a 1000g por 5 minutos y fueron fijadas con formalina por 24 horas. Posteriormente

te las células se incluyeron en parafina y se cortaron y tiñeron en AutostainerLink 48 utilizando un anticuerpo específico de REα de uso común en diagnóstico.

### **Ensayos de apoptosis**

Se evaluó la apoptosis tras sobreexpresión o silenciamiento de miR-18a utilizando el kit Apo-ONE® Homogeneous Caspase-3/7 Assay siguiendo instrucciones del fabricante en placas opacas de 96 pocillos. La fluorescencia fue medida en lector de placas Biotek Synergy HT.

### **Electroforesis y western-blot**

Tras lisis celular utilizando tampón RIPA con inhibidores de proteasas y fosfatasa (Thermo-Fisher), la concentración proteica se determinó utilizando el método del ácido bicincolínico. La electroforesis se realizó en geles SDS-PAGE en condiciones reducidas con 25 µg de proteína total de lisado celular por pocillo, en equipo de electroforesis de Bio-Rad. La transferencia a membranas de PVDF se realizó utilizando equipo Amersham TE 77 PWR durante una hora. El western-blot se realizó utilizando leche descremada al 5% en PBS-Tween como agente de bloqueo, así como utilizando los anticuerpos RE-alfa (ab32063) y β-actina (A5441-2ML). Las bandas específicas en las membranas de PVDF se revelaron utilizando la solución de luminol de Amersham ECL Prime, en equipo ImageQuant LAS4000 (GE-Healthcare).

### **Ensayo de angiogénesis**

5.000 células EA.hy926 fueron sembradas por octuplicado en 100 µl de medio de cultivo, previamente condicionado por el crecimiento de células tumorales MCF7, que habían sido transfectadas con miR-18a o su silenciador y controles en placas de 96 pocillos que previamente habían sido tratadas con matrigel (BD). Tras 18 horas de incubación, se cuantificó la longitud de los vasos formados por microfotografía y análisis de

imagen, utilizando el plugin Angiogenesis Analyzer para ImageJ.

### **Análisis del transcriptoma**

Tras 48 horas de incubación transitoria, triplicados de células MCF7 sobreexpresando o silenciado miR-18a (100 nM) con controles fueron lisadas utilizando RNAzol y el RNA total extraído se chequeo para integridad y calidad previamente al análisis con microarray. La expresión del transcriptoma global se cuantificó utilizando las tiras Human Gene 2.1 ST Array Strips (Affymetrix, SAI) y el análisis de los datos se realizó utilizando Partek y GSEA. Las firmas genéticas utilizadas para el análisis de GSEA fueron para resistencia a terapia hormonal (Creighton, Massarweh et al. 2008) y para subtipo molecular (Smid, Wang et al. 2008). Los datos de los microarrays se depositaron en GEO con número de acceso GSE102121.

### **Efectos de la terapia hormonal en el crecimiento de células transfectadas con miR-18a**

Tras 24 horas de transfección transitoria (50 nM miR-18a o control) en medio con suero bovino fetal desprovisto de hormonas (charcoal), las células se sembraron a razón de 25.000 por pocillo (placas de 24) y tras adherirse éstas, se estimularon con 10 nM de estradiol y se trataron en paralelo con 1  $\mu$ M de 4-hidroxitamoxifeno, 1  $\mu$ M de everolimus, 1  $\mu$ M de palbociclib y sus respectivas combinaciones. Tras tratamiento, las células fueron despegadas con tripsina y contadas en contador automatizado TC10 (Bio-Rad) a 24, 48 y 72 horas.

### **Análisis de series de validación**

Muestras de biopsias de tejido fresco congeladas de una serie clínica de cáncer de mama de una serie adyuvante (n=100) de otro Hospital General Universitario de la Región de Murcia se utilizó como serie de validación parcial de resultados interna (serie tejido fresco o HS, Tabla Supl. 1). Da-

tos de las series públicas (biológicos y clínicos) TCGA (Cancer Genome Atlas Network 2012), Oxford (GSE22220) (Buffa, Camps et al. 2011) y Oslo (GSE19536) (Enerly, Steinfeld et al. 2011) se utilizaron como series de validación externa.

### **Métodos estadísticos**

Se seleccionaron los cuartiles de expresión como puntos de corte. La distribución normal de cada variable se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. La asociación de miR-18a con variables biológicas, clínicas y patológicas se evaluó utilizando test no paramétricos (test U de Mann-Whitney, test de los rangos de Wilcoxon, test de Kruskal-Wallis y coeficiente de correlación de Spearman). Para comparaciones múltiples se utilizó ANOVA con corrección de comparaciones múltiples (Bonferroni o FDR). Para la evaluación de supervivencia global (SG), libre de enfermedad (SLE) y libre de recaída a distancia (SLRE) se utilizaron curvas de Kaplan-Meier, test de log-rango y análisis multivariante mediante test de los riesgos proporcionales de Cox. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 21. Los gráficos se construyeron con GraphPad Prism 4.0 y SPSS. Todos los experimentos fueron replicados al menos tres veces.

## **Resultados y discusión**

### **Resultados**

#### **Asociación de miR-18<sup>a</sup> con características anatomopatológicas del tumor**

La expresión de miR-18a se examinó en muestras de biopsias FFPE pre- y post-tratamiento de una serie consecutiva de 121 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (nQT) (Tabla 1). Un total de 95 muestras pre- y 100 muestras post-tratamiento fueron extraídas purificadas y cuantificadas de forma satisfactoria. En

ambos grupos (pre vs post), la expresión de miR-18a se asoció directamente con características clínicas desfavorables: tumores pobremente diferenciados ( $p=0.016$  y  $p=0.008$ ; **Figura 1A**) y subtipo triple negativo ( $p=0.001$  y  $p=0.034$ ; **Figura 1B**). Se observó asociación con afectación ganglionar sólo tras tratamiento ( $p=0.054$  y  $p=0.004$ ; **Figura 1C**). El tratamiento con nQT incrementó de forma consistente la expresión global de miR-18a ( $p=0.001$ ) (**Figura 1D**). No se encontró ninguna asociación entre la expresión de miR-18a y la respuesta completa patológica (OR=2.185; 95%CI=0.783-6.097;  $p=0.136$ ; **Figura 1E**). Se demostró a su vez que la expresión de miR-18a aparece aumentada en tumores que presentan alteración de TP53 ( $p=0.0001$ ) (**Figura 1F**), lo cual fue validado en la serie clínica de Oslo ( $p=0.000025$ ) (**Figura Supl. 1**). Por subtipos, se confirmó que la expresión de miR-18a aparece aumentada en tumores basales y disminuida en tumores subtipo Luminal A (**Figura Supl. 2**).

Tabla 1. Características de las pacientes

Características	N	%
<i>N</i>	121	100%
Edad (mediana; min-max)	56,4 (21-79)	
<b>Historia familiar con cáncer de mama</b>		
No	97	80.2
Si	23	19.0
Desconocido	1	0.8
<b>Estatus menopáusico</b>		
Post-menopáusico	60	49.6
Pre-menopáusico	61	50.4
<b>Estado clínico</b>		
IIA	19	15.7
IIB	34	28.1
IIIA	40	33.1
IIIB	8	6.6
IIIC	20	16.5

**Estadio clínico del tumor primario**

T1-2	52	43.0
T3-4	69	57.0

**Estadio clínico de los módulos linfáticos**

N0-1	75	62.0
N2-3	46	38.0

**Tipo histológico**

Ductal	113	93.4
Lobulillar	5	4.1
Otros	3	2.5

**Grado histológico tumoral**

GI-II	46	38.0
GIII	61	54.4
No disponible	14	11.6

**Invasión linfovascular**

No	90	74.4
Si	22	18.2
No disponible	9	7.4

**Subtipos IHQ pre-quimioterapia**

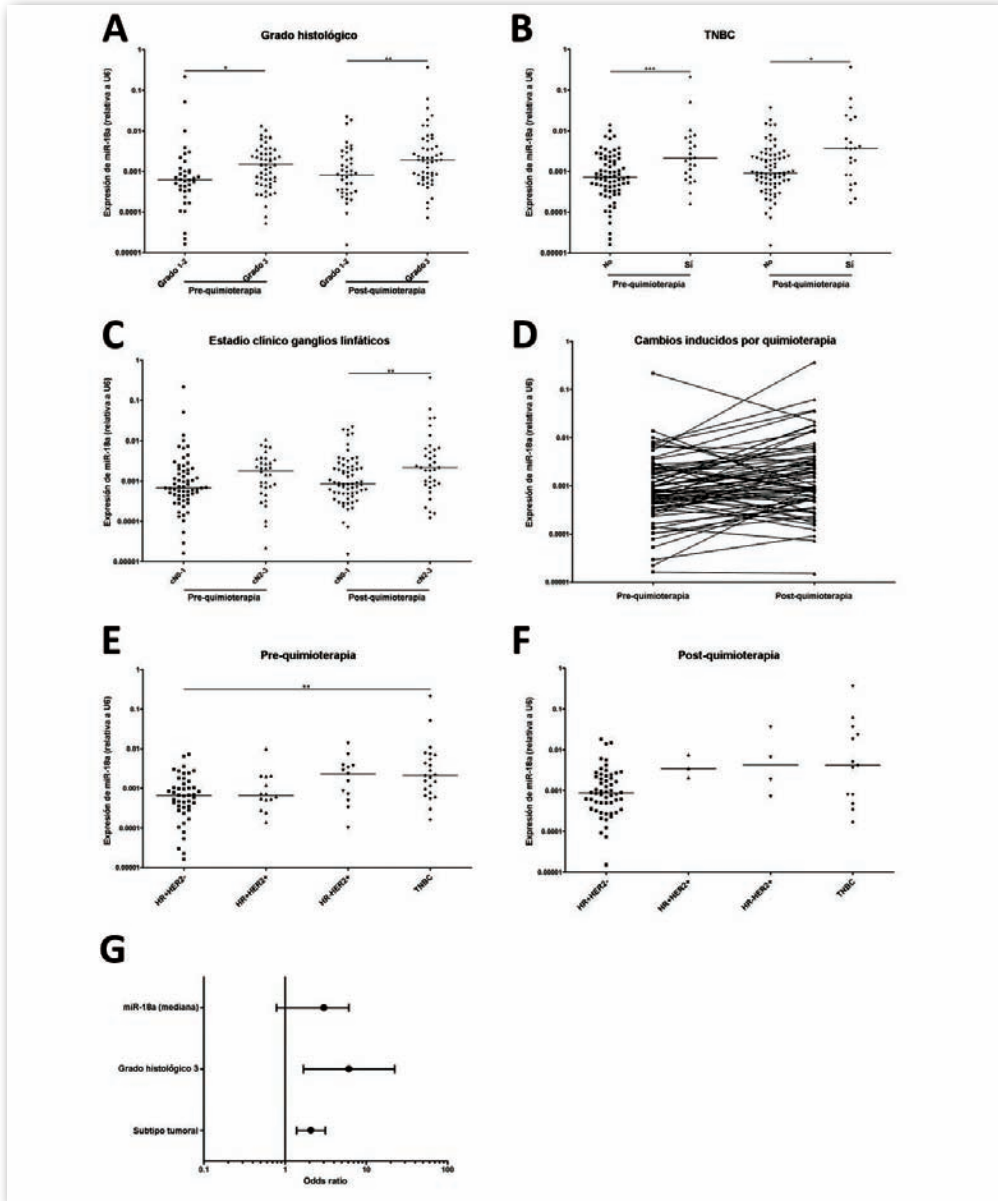
Receptores hormonales (HZR)+	61	50.4
HR+HER2+	16	13.2
HER2NEU+	13	10.7
Triple Negativo	26	21.5
No disponible	5	4.1

**Esquema de tratamiento**

ACx4 - Docetaxelx4	97	80.2
Antraciclinas y paclitaxel semanal	10	8.3
Esquema sin antraciclinas	2	1.7
Esquema con antaciclinas y sin taxanos	4	3.3
Esquema con antaciclinas y taxanos concomitantes	8	6.6

**Tratamiento con trastuzumab**

No	99	81.8
Neoadyuvante y adyuvante	17	14.0
Sólo adyuvante	5	4.1



**Figura 1:** Asociación de las características clínicas y anatomopatológicas de la expresión de miR-18a antes y después de tratamiento. La expresión de miR-18a se asoció con tumores pobremente diferenciados (A), subtipo triple negativo (B) y estadio clínico de los nódulos linfáticos 2-3 (C). (D) Con el tratamiento, la quimioterapia provocó

un aumento de la expresión de miR-18a. (E) La expresión de miR-18a no se asoció con respuesta completa patológica. (F) MiR-18a aparece sobreexpresado en tumores con TP53 mutado. (G) MiR-18a no se asoció con respuesta completa patológica.

### Los niveles de expresión elevados de miR-18a impactan en supervivencia

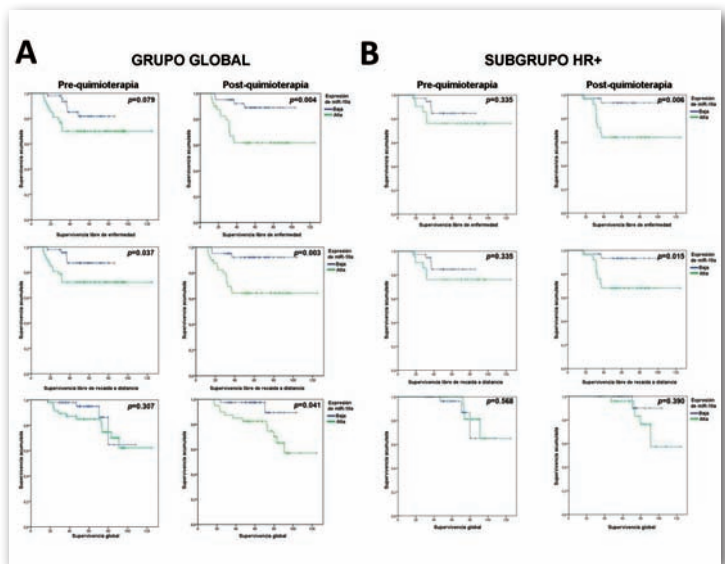
En el análisis de supervivencia, los pacientes con tumores que presentaban elevada expresión de miR-18a tuvieron menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y menor supervivencia libre de recaída a distancia (SLRD), especialmente en las biopsias post-tratamiento. Los niveles elevados de miR-18a (por en-

cima de la mediana de la serie) mostraron un impacto en supervivencia global (SG) sólo en la biopsia post-tratamiento (Figura 2A). Estos resultados se confirmaron para SLE (sólo post) y SLRD (pre y post), pero no para SG, en un análisis multivariante que incluyó las variables que fueron clínicamente relevantes en el análisis univariante previo (Tabla 2: grupo completo).

Tabla 2. Análisis de supervivencia (multivariante) global y en subtipo HR+

Variables	SLE			SLRD			SG		
	HR	95%IC	p	HR	95%IC	p	HR	95%IC	p
<b>Glo-bal</b>	Prequimioterapia								
	miR-18a	2.386; 0.951-5.988; 0.064		3.014; 1.061-8.564; <b>0.038</b>		1.588; 0.484-5.209; 0.446			
	cN <sub>2-3</sub>	2.642; 1.107-6.304; <b>0.029</b>		2.890; 1.124-7.431; <b>0.028</b>		4.392; 1.492-12.932; <b>0.007</b>			
	pCR	0.108; 0.014-0.817; <b>0.031</b>		0.121; 0.016-0.925; <b>0.042</b>		0.198; 0.025-1.532; 0.121			
	Postquimioterapia								
	miR-18a	3.092; 1.015-9.416; <b>0.047</b>		3.879; 1.105-13.621; <b>0.034</b>		2.591; 0.549-12.234; 0.229			
<b>HR+</b>	Subtipo tumoral	1.578; 1.113-2.237; <b>0.010</b>		1.407; 0.968-2.046; 0.073		1.785; 1.174-2.714; <b>0.007</b>			
	ypN+	7.299; 1.614-31.809; <b>0.008</b>		13.277; 1.747-100.882; <b>0.012</b>		10.004; 1.274-78.581; <b>0.029</b>			
	Prequimioterapia								
miR-18a	1.723; 0.498-5.960; 0.391		1.723; 0.498-5.960; 0.391		0.618; 0.131-2.921; 0.544				
cN <sub>2-3</sub>	1.669; 0.431-6.465; 0.458		1.669; 0.431-6.465; 0.458		1.967; 0.431-8.968; 0.382				
pCR	0; 0-0; 0.986		0; 0-0; <b>0.986</b>		0; 0-0; 0.993				
Postquimioterapia									
	miR-18a	5.112; 1.098-23.797; <b>0.038</b>		4.262; 0.903-20.116; 0.067		2.051; 0.233-18.056; 0.517			
	ypN+	8.112; 1.031-63.813; <b>0.047</b>		>100; <0.001->100; 0.932		>100; <0.001->100; 0.963			

Figura 2: Análisis de supervivencia de acuerdo con la expresión por debajo o por encima de la mediana de la serie. (A) Análisis en el grupo completo antes de la quimioterapia (panel izquierdo) y tras quimioterapia (panel derecho) para SLE, SLRD y SG. La expresión de miR-18a tuvo un impacto pronóstico adverso en supervivencia, especialmente en el tumor residual (tras tratamiento). (B) Análisis en el subgrupo con receptores hormonales positivos. La sobreexpresión de miR-18a tuvo un impacto pronóstico adverso para SLE y SLRD en este subtipo tras el tratamiento.



### La expresión de miR-18a se asoció con un estatus proliferativo activo

Tratando de elucidar posibles mecanismos por los cuales miR-18a impactaba negativamente en el resultado clínico de las pacientes, se utilizó en un primer paso la serie pública del consorcio internacional TCGA (The Cancer Genome Atlas) (Cancer Genome Atlas Network 2012) para construir dos sets de genes basados en los genes mejor correlacionados (positiva y negativamente, ver Material y Métodos), y se realizó un análisis de enriquecimiento funcional utilizando el software Genemania (Warde-Farley, Donaldson et al. 2010). Los genes directamente asociados con la expresión de miR-18a fueron aquellos implicados en características mitóticas. A la inversa, se observó una tendencia (no significativa) en los genes inversamente asociados con respuesta a estímulo estrogénico (Tabla 3). Esta tendencia podría ser debida a los mecanismos de represión estrogénica mediados por miR-18a y previamente reportados por otros autores.

Tabla 3. Anotaciones funcionales (en inglés) de los genes mejor correlacionados directa o inversamente con miR-18<sup>o</sup> en el TCGA

<b>Correlación directa (Pearson's &gt;0.4)</b>			
Características	FDR	Genes en red	Genes en genoma
M phase of mitotic cell cycle	<0.001	42	238
mitosis	<0.001	40	227
nuclear division	<0.001	40	227
cell cycle checkpoint	<0.001	39	230
organelle fission	<0.001	40	246
interphase of mitotic cell cycle	<0.001	38	258

<b>Correlación inversa (Pearson's &lt;-0.4)</b>			
Características	FDR	Genes en red	Genes en genoma
interphase	<0.001	38	263
condensed chromosome	<0.001	23	82
chromosome segregation	<0.001	26	118
G1/S transition of mitotic cell cycle	<0.001	30	184
microtubule-based process	<0.001	36	284
DNA replication	<0.001	31	204
chromosome, centromeric region	<0.001	21	87
microtubule cytoskeleton organization	<0.001	29	201
response to estradiol stimulus	0,259	5	18
phospholipid binding	0,316	12	161
microtubule motor activity	0,316	6	37
response to estrogen stimulus	0,323	6	39
intracellular steroid hormone receptor signaling pathway	0,549	8	86
motor activity	0,549	7	65
phosphatidylinositol phosphate binding	0,712	6	51
response to steroid hormone stimulus	0,712	7	70
branched-chain amino acid catabolic process	0,712	4	19
GDP binding	0,762	5	35

Tabla 4. Asociación de la expresión de miR-18a con genes asociados a proliferación y con ESR1

Serie	Propia (neoady.)		Tejido congelado	TCGA	Oxford	Oslo	Validación en	
	preQT	PostQT						
Método	RT-qPCR		RT-qPCR	RNA-seq	Microarray	Microarray	-	
MKI67	r	0.280	0.341	0.309	0.536	0.498	0.405	6/6
	p	0.014	0.007	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	
	n	77	62	98	685	207	99	
MYBL2	r	0.317	0.292	0.084	0.639	0.629	0.618	5/6
	p	0.005	0.021	0.411	<0.001	<0.001	<0.001	
	n	77	62	98	685	207	99	
ESR1	r	-0.439	-0.293	-0.200	-0.467	-0.535	-0.375	6/6
	p	<0.001	0.011	0.048	<0.001	<0.001	<0.001	
	n	84	75	98	685	207	99	

Se validó la asociación de miR-18a con estatus proliferativo en nuestra serie mediante RT-qPCR, midiendo la expresión en las biopsias de MKI67 y de MYBL2, dos genes conocidos e implicados en proliferación. Estos resultados a su vez fueron validados para MKI67 utilizando nuestra serie de tejido fresco congelado en una serie adyuvante (n=100) (ver Material y Métodos), así como ambos marcadores en tres series públicas externas (Tabla 4). Así mismo, se confirmó la correlación inversa entre miR-18a y el receptor de estrógenos, tanto a nivel de RNA como de proteína en las muestras pre-quimioterapia (Figura Supl. 4A y 4B respectivamente) como en las muestras post-quimioterapia (Figura Supl. 4C y 4D respectivamente).

Para tratar de entender mejor los mecanismos por los cuales miR-18a podría inducir proliferación, se realizaron microarrays de expresión génica a partir de RNA total obtenido de células MCF7 transfectadas transitoriamente con 100 nM de miR-18a, antimir-18a, y respectivos controles. La eficiencia de la transfección se midió por RT-qPCR (Figura 3A). El análisis realiza-

do a nivel exónico mostró que miR-18a parece estar implicado en biogénesis y organización de componentes celulares en MCF7 (Figura 3B). A nivel global, los genes más sobreexpresados o silenciados por miR-18a se muestran en la Figura 3C, así como los genes codificantes con mayor alteración en su expresión se muestran en la Figura 3D. El análisis de rutas mostró que miR-18a parece estar implicado en vías de proliferación como ciclo celular ( $p < 0.001$ ), vía de señalización del receptor de estrógenos ( $p = 0.001$ ), replicación del DNA ( $p = 0.002$ ), vía de señalización de PI3K-Akt ( $p = 0.02$ ) o vía de señalización de TP53 ( $p = 0.04$ ) (Tabla 5). Estos resultados se confirmaron en el análisis de enriquecimiento por ontología génica (GO), indicando que miR-18a participaría en procesos como ciclo celular mitótico ( $p < 0.001$ ), fisión de organelas ( $p < 0.001$ ) y división nuclear ( $p < 0.001$ ), mostrando asociaciones complejas y múltiples con rutas de señalización implicadas en proliferación, en conjunto con otras vías moleculares alteradas (Tabla 5).



Tabla 5. Análisis de enriquecimiento de vías y de ontologías (miR-18a vs. anti-miR-18a)

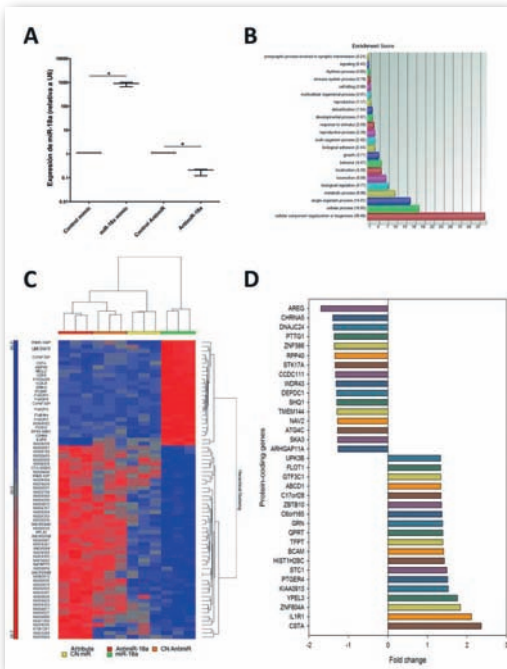
Enriquecimiento de vías			
Nombre de la vía	Base de datos	Valor de enriqueci.	Valor <i>p</i>
Cell cycle	kegg	12.3	<0.001
Ribosome biogenesis in eukaryotes	kegg	8.1	<0.001
HTLV-I infection	kegg	7.8	<0.001
Proteoglycans in cancer	kegg	7.6	0.001
Progesterone-mediated oocyte maturation	kegg	6.4	0.001
Estrogen signaling pathway	kegg	6.4	0.001
Small cell lung cancer	kegg	6.3	0.001
ECM-receptor interaction	kegg	6.3	0.001
DNA replication	kegg	6.0	0.002
Axon guidance	kegg	5.5	0.003
Oocyte meiosis	kegg	4.6	0.010
Viral carcinogenesis	kegg	4.4	0.012
FoxO signaling pathway	kegg	4.3	0.012
Toxoplasmosis	kegg	4.1	0.015
Fanconi anemia pathway	kegg	4.0	0.016
PI3K-Akt signaling	kegg	3.6	0.024
Reninangiotensin system	kegg	3.6	0.026
Fatty acid metabolism	kegg	3.2	0.038
p53 signaling pathway	kegg	3.1	0.040
Pathways in cancer	kegg	3.1	0.045

Enriquecimiento de ontologías			
Nombre de la vía	Base de datos	Valor de enriqueci.	Valor <i>p</i>
ErbB signaling pathway	kegg	3.0	0.045
Cell cycle process	biological process	42,2472	<0.001
mitotic cell cycle process	biological process	40,7017	<0.001
cellular component organization or biogenesis	biological process	38,4625	<0.001
cellular component organization	biological process	38,0109	<0.001
nuclear part	cellular component	36,1152	<0.001
non-membrane-bounded organelle	cellular component	35,2118	<0.001
intracellular non-membrane-bounded organelle	cellular component	35,2118	<0.001
organelle	cellular component	32,4852	<0.001
cell cycle	biological process	30,0329	<0.001
Nucleolus	cellular component	29,1604	<0.001
mitotic cell cycle	biological process	28,4114	<0.001
intracellular organelle part	cellular component	26,8683	<0.001
organelle part	cellular component	25,771	<0.001
nucleoplasm	cellular component	24,8585	<0.001
mitotic nuclear division	biological process	24,4082	<0.001
intracellular organelle	cellular component	23,8029	<0.001
organelle fission	biological process	22,7509	<0.001
nuclear division	biological process	22,2391	<0.001

<b>protein binding</b>	molecular function	20,2643	<0.001
<b>organelle organization</b>	biological process	19,1028	<0.001
<b>membranebound organelle</b>	cellular component	17,7005	<0.001

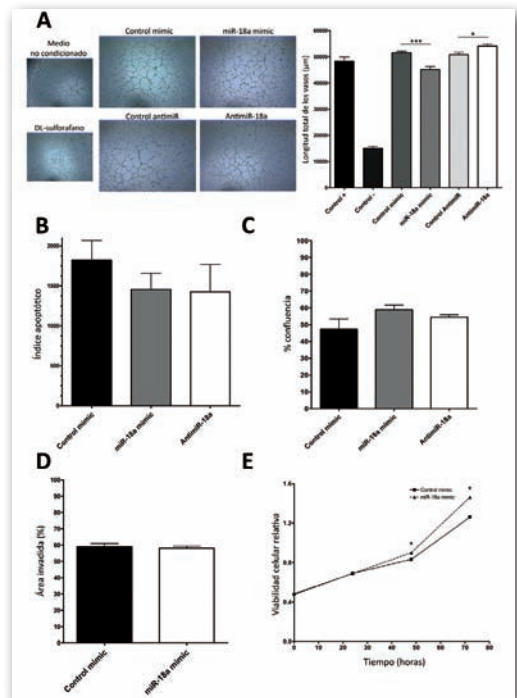
**Figura 3:** Análisis del transcriptoma de células MCF7 tras sobreexpresión y silenciamiento de miR-18a (A) Previo al análisis se confirmó la correcta transfección de las células. (B) El análisis de enriquecimiento mostró que miR-18a estaría implicado en funciones tales como organización de componentes celulares, biogénesis o vías metabólicas. (C) Microarray comparando cada condición (dos controles, sobreexpresión y silenciamiento) y mostrando la lista con los principales genes diferencialmente expresados. (D) Listado con los principales genes codificantes de proteínas diferencialmente expresados.



**Asociación de la expresión de miR-18a con angiogénesis, apoptosis, migración e invasión**

Se evaluó el efecto de la sobreexpresión

de miR-18a en MCF7 para intentar justificar el fenotipo clínico más agresivo mostrado por las células luminales con mayor expresión de miR-18a. Se observó que el medio condicionado por células MCF7 que sobreexpresaban miR-18a provocó un descenso en la densidad microvascular en ensayos de angiogénesis con células EA.hy926 ( $p=0.001$ ). Por otra parte, utilizando anti-miR-18a, el efecto fue el opuesto, un ligero incremento en densidad microvascular ( $p=0.027$ ) (Figura 4A). No se encontró ninguna diferencia con en el índice apoptótico basal al transfectar con miR-18a ni con anti-miR-18a en MCF7 ( $p=ns$ ) (Figura 4B). No se observaron diferencias ni en migración ( $p=0.200$ ) (Figura 4C) ni en invasión ( $p=0.506$ ) (Figura 4D). Como se pronosticó por métodos in silico y como se observó en la serie clínica, midiendo con XTT se confirmó que miR-18a estimulaba la proliferación en MCF7, con diferencias significativas a partir de 48-72 horas post-transfección (Figura 4E).



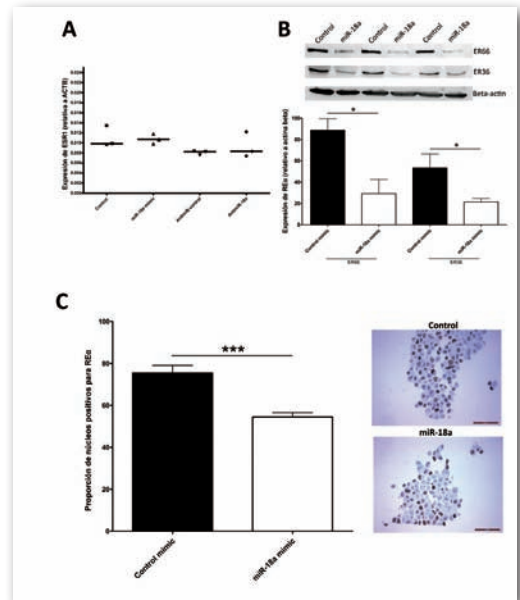
**Figura 4:** Análisis de los efectos de miR-18a en MCF7 in vitro. (A) MiR-18a mostró un pequeño pero significativo efecto antiangiogénico sobre el modelo endotelial EA.hy926. (B) MiR-18a no mostró efectos sobre el índice apoptótico basal. (C) No se observaron diferencias en migración tras transfección con miR-18a. (D) MiR-18a no afectó al potencial invasivo de MCF7. (E) La sobreexpresión de miR-18a incrementó el índice proliferativo de MCF7.

### MiR-18a reprime la expresión del receptor de estrógenos alfa sólo por bloqueo traduccional

Como estudios previos reportaban, miR-18a tiene como diana al receptor de estrógenos alfa, pero como demostramos nosotros, sólo a nivel de traducción. Para demostrar esto, en primer lugar produjimos transfección transitoria en MCF7 con miR-18a y con un control negativo (100 nM mimic o control), y tras 48 horas de incubación, las células se lisaron y se extrajo el RNA para determinar los niveles de expresión del RE $\alpha$  por RT-qPCR. La sobreexpresión de miR-18a no afectó a los niveles de mRNA de ESR1, tal y como se muestra en la Figura 5A, indicando que en apariencia, no hubo degradación del RNA mensajero del receptor de estrógenos. En segundo lugar, por western-blot, se confirmó que miR-18a bloquea la traducción de ESR1, tanto en la isoforma de 66 como en la de 36 kDa (Figura 5B). El bloqueo en la traducción del receptor de estrógenos alfa se confirmó a su vez por inmunohistoquímica utilizando células MCF7, pero utilizando un anticuerpo validado en la rutina clínica y contando el número de células totales y núcleos positivos para RE $\alpha$  (Figura 5C).

**Figura 6:** Efectos de diferentes tratamientos anti-hormonales y sus combinaciones bajo condiciones de estimulación estrogénica (10 nM estradiol) y sobre células MCF7 previamente transfectadas (control/miR-18a). (A) Curvas de crecimiento de

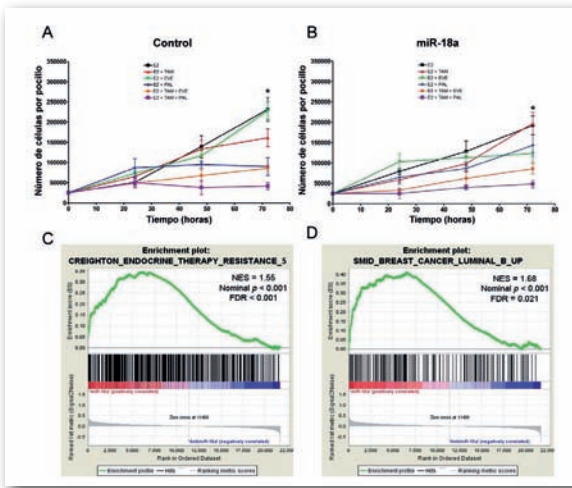
células MCF7 control. (B) Curvas de crecimiento de células MCF7 con sobreexpresión de miR-18a. E2, estradiol; TAM, tamoxifeno; EVE, everolimus; PAL, palbociclib. \* Indica significativo tras corrección de Bonferroni. (C-D) Análisis de GSEA con las firmas de resistencia endocrina (grupo 5) (Creighton, Massarweh et al. 2008) y con subtipo Luminal B (Smid, Wang et al. 2008) respectivamente.



### Las células transfectadas con miR-18a fueron resistentes al tratamiento con palbociclib in vitro, a diferencia de células control

Se comprobó el efecto de tamoxifeno, everolimus, palbociclib y sus combinaciones sobre MCF7 suplementadas con 10 nM de estradiol y previamente transfectadas con miR-18a. Las células que sobreexpresaban miR-18a fueron resistentes a tamoxifeno, everolimus y palbociclib ( $p=ns$ ), mientras que fueron sensibles a la combinación de tamoxifeno + everolimus o tamoxifeno + palbociclib ( $p=0.044$  y  $p=0.024$  respectivamente). Las células control, por el contrario, fueron resistentes a tamoxifeno y everolimus ( $p=ns$ ), mientras que fueron

sensibles a palbociclib y las combinaciones de tamoxifeno + everolimus o tamoxifeno + palbociclib ( $p=0.032$ ,  $p=0.002$  y  $p=0.002$  respectivamente) (Figura 6A-B). Por otra parte, el análisis de GSEA demostró que el transcriptoma de las células sobreexpresando miR-18a se correlacionaba con las firmas de resistencia endocrina (grupo 5) (Creighton, Massarweh et al. 2008) y con subtipo Luminal B (Smid, Wang et al. 2008).



**Figura 6:** Efectos de diferentes tratamientos anti-hormonales y sus combinaciones bajo condiciones de estimulación estrogénica (10 nM estradiol) y sobre células MCF7 previamente transfectadas (control/miR-18a). (A) Curvas de crecimiento de células MCF7 control. (B) Curvas de crecimiento de células MCF7 con sobreexpresión de miR-18a. E2, estradiol; TAM, tamoxifeno; EVE, everolimus; PAL, palbociclib. \* Indica significativo tras corrección de Bonferroni. (C-D) Análisis de GSEA con las firmas de resistencia endocrina (grupo 5) (Creighton, Massarweh et al. 2008) y con subtipo Luminal B (Smid, Wang et al. 2008) respectivamente.

## Discusión

En el presente estudio se encontró que la expresión de miR-18a podría ser un buen

marcador pronóstico para supervivencia libre de enfermedad y, en el esquema neoadyuvante y en concreto en el cáncer de mama, especialmente en el contexto de la biopsia post-tratamiento. Este impacto pronóstico sería útil dentro de un contexto comparativo de subtipos global, así como dentro del subtipo luminal. Se encontró que la sobreexpresión de miR-18a en células modelo de subtipo luminal (MCF7) incrementa ligeramente la tasa proliferativa. Este incremento parece ser independiente del estímulo estrogénico, debido a que miR-18a provoca un silenciamiento del receptor de estrógenos alfa, por un mecanismo de bloqueo traduccional durante la síntesis proteica. De hecho, la expresión de miR-18a mostró una potente correlación inversa con el mRNA de ESR1, tanto en nuestra serie como en externas como la del TCGA, a la vez que mostró una potente correlación con marcadores de proliferación tales como MKI67 o MYBL2. Otra evidencia que sugiere importancia de miR-18a en proliferación es su mayor nivel de expresión en tumores triple negativo, así como en el contexto de los tumores luminales, la expresión de miR-18a es significativamente mayor en el subtipo Luminal B, grupo con características proliferativas incrementadas respecto al grupo Luminal A (Figura Supl. 2) (Calvano Filho, Calvano-Mendes et al. 2014).

Es bien conocido que la expresión de pri-miR-17-92 está inducida por el receptor de estrógenos alfa tras el estímulo con 17- $\beta$ -estradiol en células que expresan receptores hormonales, pero sus cambios son significativamente mayores que los miRNAs maduros derivados de éste, por lo que deben existir mecanismos de inhibición durante la biogénesis de los mismos (Guil and Caceres 2007; Castellano, Giamas et al. 2009). Otra evidencia que sugiere que la proliferación inducida por miR-18a es al menos parcialmente independiente de receptor de estrógenos, es el hecho de que los tumores que no expresan receptores hormonales, como los tumores triple ne-

gativo y/o basales, presentan de media mayor nivel de expresión de miR-18a y mayor índice proliferativo, a pesar de tener en muchos casos muy baja o nula expresión de receptores hormonales. La expresión de miR-17-92 está inducida mayoritariamente por MYC en algunos tipos de cáncer (O'Donnell, Wentzel et al. 2005; Bui and Mendell 2010), así como por otras proteínas como VEGF a través de la activación de ERK/ELK1 en células endoteliales (Chamorro-Jorganes, Lee et al. 2016). La sobreexpresión de miR-18a en el subtipo triple negativo podría por tanto ser debida en parte a mayor nivel de expresión de MYC (Xu, Chen et al. 2010) y/o de VEGF (Luengo-Gil, Gonzalez-Billalabeitia et al. 2015).

En este estudio no fuimos capaces de demostrar claramente un candidato regulado por miR-18a que esté implicado en proliferación, más allá del receptor de estrógenos alfa, tras múltiples estudios de cribado tanto in silico como in vitro, utilizando la aproximación básica de interacción de miRNA-mRNA candidato. Sin embargo, puesto que un miRNA puede regular hasta 200 genes diferentes (Wu, Sun et al. 2007), sus efectos globales en el transcriptoma y/o en el proteoma y por tanto en la fisiología celular, podría ser significativa en la modulación del fenotipo biológico tumoral y por tanto influir en el resultado clínico. Por tanto, utilizamos la aproximación basada en rutas (Hayes, Peruzzi et al. 2014) para evaluar los cambios globales en el transcriptoma utilizando microarrays, y de este modo encontramos algunas rutas implicadas en proliferación, que parecen estar afectadas tras la modulación de los niveles de miR-18a. Estos resultados fueron consistentes con aproximaciones bioinformáticas previas, utilizando la base de datos del TCGA, y seleccionando los genes mejor correlacionados directa e inversamente con miR-18a. De esta forma, encontramos que existía una correlación directa de estos marcadores con proliferación, e indirectamente con rutas dependientes de receptor de estrógenos alfa. Hasta donde conocemos, no existen estudios vincu-

lando a miR-18a en proliferación en cáncer de mama, pero el papel del cluster miR-17-92, así como del propio miR-18a en proliferación, ha sido ampliamente estudiado tanto in vitro como in vivo en algunos tipos de cáncer, así como en tejido sano (Li, Choi et al. 2014; Dal Bo, Bomben et al. 2015; Chen, Tian et al. 2016; Zhang, Lei et al. 2016).

En el presente estudio demostramos a su vez que las células MCF7 sobreexpresando miR-18a de forma transitoria, incrementaron su resistencia al tratamiento con palbociclib in vitro. La combinación de este fármaco con tamoxifeno incrementó el efecto antiproliferativo en nuestro modelo y rompió la resistencia, indicando que las pacientes con tumores luminales sobreexpresando miR-18a podrían obtener beneficio clínico de tratamientos que combinasen terapia hormonal con inhibidores de CDk4/6. La sensibilidad intrínseca de las células MCF7 con expresión basal de miR-18a (silvestres), podría indicar que los pacientes con tumores con baja expresión de miR-18a, podrían obtener cierto beneficio clínico tanto de esquemas que incluyesen tamoxifeno más un inhibidor de CDk4/6 o un inhibidor de mTOR.

Hasta donde sabemos, no existen trabajos previos analizando el impacto pronóstico y predictivo de respuesta de miR-18a en el contexto del cáncer de mama y esquema de tratamiento neoadyuvante, así como las implicaciones moleculares de su sobreexpresión en este contexto. Nuestros resultados que demuestran una asociación directa de la expresión de este marcador con características tumorales más agresivas, así como con impacto negativo en supervivencia libre de enfermedad (fundamentalmente en biopsias post-quimioterapia), especialmente en el subtipo luminal, su asociación con características proliferativas aumentadas y su aparente capacidad de estimular la proliferación en MCF7, a pesar de su capacidad para bloquear al receptor de estrógenos alfa, sugieren que miR-18a podría ser un interesante diana para silenciar en los tumores más agresivos. Estos resulta-

dos no pueden ser explicados meramente por la asociación de mayores niveles de expresión en el subtipo triple negativo, ya que los niveles elevados impactan negativamente en el pronóstico también en el subtipo luminal, así como se observó una tendencia en el resto de subtipos. Además de lo anterior, los cambios provocados sobre el transcriptoma de células MCF7 al sobreexpresar miR-18a se asociaron con la firma característica del subtipo Luminal B y en contraste con células a las que se silenció este miRNA.

Nuestro trabajo posee numerosas limitaciones, siendo la más importante de ellas el pequeño tamaño muestral, especialmente en los grupos con expresión negativa de receptores hormonales. Sin embargo, nuestros resultados experimentales parecen estar en concordancia con nuestros datos clínicos y patológicos, y se necesitarán futuros esfuerzos para validar estos resultados. En paralelo, se necesitarán mayores esfuerzos para profundizar en los mecanismos moleculares que desencadena la sobreexpresión de miR-18a en este contexto, de forma que nos permitiese entender con mayor claridad a que dianas afecta, que podrían ser candidatas para la subsecuente aproximación terapéutica y para una mejor estratificación de las pacientes con cáncer de mama.

## Conclusiones

La expresión de miR-18a se asocia directamente con subtipos tumorales más agresivos, impactando negativamente en supervivencia, al menos en el contexto del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos secuenciales y tras el tratamiento. MiR-18a parece incrementar el índice proliferativo de células de cáncer de mama luminales, y de forma independiente de receptor de estrógenos. La sobreexpresión de miR-18a parece conferir resistencia a palbociclib, si bien esta resistencia pudo ser revertida en combinación con tamoxifeno. La

expresión de miR-18a se asocia directamente con alteración de rutas proliferativas y con el subtipo Luminal B. Se necesitarán futuros estudios, tanto para una mayor comprensión de los mecanismos moleculares modulados por miR-18a, así como para una mejor estratificación de las pacientes con cáncer de mama, que podrían obtener beneficio clínico del tratamiento con tamoxifeno + palbociclib en aquellos tumores con alta expresión de miR-18a, así como para otras futuras aproximaciones terapéuticas.

## Bibliografía

- AMBROS, V. (2001). “*microRNAs: tiny regulators with great potential.*” *Cell* 107(7): 823-826.
- BEAR, H.D.; ANDERSON, S. et al. (2006). “*Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27.*” *J Clin Oncol* 24(13): 2019-2027.
- BERIWAL, S.; SCHWARTZ, G.F. et al. (2006). “*Breast-Conserving Therapy after Neoadjuvant Chemotherapy: Long-term Results.*” *Breast J* 12(2): 159-164. 28.
- BUFFA, F.M.; CAMPS, C. et al. (2011). “*microRNA-associated progression pathways and potential therapeutic targets identified by integrated mRNA and microRNA expression profiling in breast cancer.*” *Cancer Res* 71(17): 5635-5645.
- BUI, T.V. AND MENDELL, J.T. (2010). “*Myc: Maestro of MicroRNAs.*” *Genes Cancer* 1(6): 568-575.
- CALIN, G.A. AND CROCE, C.M. (2006). “*MicroRNA signatures in human cancers.*” *Nat Rev Cancer* 6(11): 857-866.
- CALVANO FILHO, C.M.C.; CALVANO-MENDES, D.C. et al. (2014). “*Triple-negative and luminal A breast tumors: differential expression of miR-18a-5p, miR-*

- 17-5p, and miR-20a-5p." *Tumor Biol* 35(8): 7733-7741.
- CANCER GENOME ATLAS NETWORK (2012). "Comprehensive molecular portraits of human breast tumours." *Nature* 490(7418): 61-70.
  - CASTELLANO, L., GIAMAS, G. et al. (2009). "The estrogen receptor- $\alpha$ -induced microRNA signature regulates itself and its transcriptional response." *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(37): 15732-15737.
  - COLEY, H.M. (2008). "Mechanisms and strategies to overcome chemotherapy resistance in metastatic breast cancer." *Cancer Treat Rev* 34(4): 378-390.
  - CORTAZAR, P.; ZHANG, L. et al. (2014). "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *Lancet* 384(9938): 164-172.
  - CREIGHTON, C.J.; MASSARWEH, S. et al. (2008). "Development of resistance to targeted therapies transforms the clinically associated molecular profile subtype of breast tumor xenografts." *Cancer Res* 68(18): 7493-7501.
  - CTSU, R.I. (2005). "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." *Lancet* 365(9472): 1687-1717.
  - CHAMORRO-JORGANES, A.; LEE, M.Y. et al. (2016). "VEGF-Induced Expression of miR-17-92 Cluster in Endothelial Cells Is Mediated by ERK/ELK1 Activation and Regulates Angiogenesis" *Circ Res* 118(1): 38-47.
  - CHEN, A. M.; MERIC-BERNSTAM, F. et al. (2004). "Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience." *J Clin Oncol* 22(12): 2303-2312.
  - CHEN, Y.; TIAN, L. et al. (2016). "MicroRNA-17-92 cluster regulates pancreatic beta-cell proliferation and adaptation." *Mol Cell Endocrinol* 437: 213-223.
  - DAL BO, M.; BOMBEN, R. et al. (2015). "The MYC/miR-17-92 axis in lymphoproliferative disorders: A common pathway with therapeutic potential." *Oncotarget* 6(23): 19381-19392.
  - DI COSIMO, S.; ARPINO, G. et al. (2014). "Neoadjuvant treatment of HER2 and hormone-receptor positive breast cancer – Moving beyond pathological complete response." *Breast* 23(2): 188-192.
  - DREBBER, U.; LAY, M. et al. (2011). "Altered levels of the onco-microRNA 21 and the tumor-suppressor microRNAs 143 and 145 in advanced rectal cancer indicate successful neoadjuvant chemoradiotherapy." *Int J Oncol* 39(2): 409.
  - ENERLY, E.; STEINFELD, I. et al. (2011). "miRNA-mRNA integrated analysis reveals roles for miRNAs in primary breast tumors." *PLoS One* 6(2): e16915.
  - FAN, Y.X.; DAI, Y.Z. et al. (2016). "MiR-18a upregulation enhances autophagy in triple negative cancer cells via inhibiting mTOR signaling pathway." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20(11): 2194-2200.
  - FERLAY, J.; SHIN, H.R. et al. (2010). "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008." *Int J Cancer* 127(12): 2893-2917.
  - GREGORY, R.I. AND SHIEKHATTAR, R. (2005). "MicroRNA biogenesis and cancer." *Cancer Res* 65(9): 3509-3512.
  - GRIFFITHS-JONES, S.; GROCOCK, R.J. et al. (2006). "miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature." *Nucleic Acids Res* 34(suppl 1): D140-D144.
  - GRIFFITHS-JONES, S.; SAINI, H.K. et al. (2008). "miRBase: tools for microRNA genomics." *Nucleic Acids Res* 36(suppl 1): D154-D158.
  - GRIFFITHS-JONES, S. (2004). "The microRNA registry." *Nucleic Acids Res* 32(suppl 1): D109-D111.
  - GUIL, S. AND CACERES, J.F. (2007). "The multifunctional RNA-binding protein hnRNP A1 is required for processing of miR-18a." *Nat Struct Mol Biol* 14(7): 591-596.

- HAYES, J.; PERUZZI, P.P. et al. (2014). “MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy.” *Trends Mol Med* 20(8): 460-469.
- HWANG, H.C.; MARTINS, C.P. et al. (2002). “Identification of oncogenes collaborating with p27Kip1 loss by insertional mutagenesis and high-throughput insertion site analysis.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(17): 11293-11298.
- KAUFMANN, M.; VON MINCKWITZ, G. et al. (2012). “Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer.” *Ann Surg Oncol* 19(5): 1508-1516.
- KELLY, A.D.; HAIBE-KAINS, B. et al. (2013). “MicroRNA paraffin-based studies in osteosarcoma reveal reproducible independent prognostic profiles at 14q32.” *Genome Med* 5(1): 2.
- KO, M.A., ZEHONG, G. et al. (2012). “MicroRNA Expression Profiling of Esophageal Cancer Before and After Induction Chemoradiotherapy.” *Ann Thorac Surg* 94(4): 1094-1103.
- KOZOMARA, A. AND GRIFFITHS-JONES, S. (2011). “miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data.” *Nucleic Acids Res* 39(suppl 1): D152-D157.
- KOZOMARA, A. AND S. GRIFFITHS-JONES (2014). “miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data.” *Nucleic Acids Res* 42(D1): D68-D73.
- LAGOS-QUINTANA, M.; RAUHUT, R. et al. (2001). “Identification of novel genes coding for small expressed RNAs.” *Science* 294(5543): 853-858.
- LANDAIS, S.; LANDRY, S. et al. (2007). “Oncogenic potential of the miR-106-363 cluster and its implication in human T-cell leukemia.” *Cancer Res* 67(12): 5699-5707.
- LEIVONEN, S., MÄKELÄ, R. et al. (2009). “Protein lysate microarray analysis to identify microRNAs regulating estrogen receptor signaling in breast cancer cell lines.” *Oncogene* 28(44): 3926-3936.
- LI, Q.; CHEN, Z. et al. (2011). “Involvement of NF- $\kappa$ B/miR-448 regulatory feedback loop in chemotherapy-induced epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells.” *Differentiation* 18(1): 16-25.
- LI, Y.; CHOI, P.S. et al. (2014). “MYC through miR-17-92 suppresses specific target genes to maintain survival, autonomous proliferation, and a neoplastic state.” *Cancer Cell* 26(2): 262-272.
- LIU, K.; QIAN, T. et al. (2012). “Decreased expression of microRNA let-7i and its association with chemotherapeutic response in human gastric cancer.” *World J Surg Oncol* 10: 225.
- LOWERY, A.J.; MILLER, N. et al. (2009). “MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu receptor status in breast cancer.” *Breast Cancer Res* 11(3): R27.
- LUENGO-GIL, G.; GONZALEZ-BILLALBEITIA, E. et al. (2015). “Effects of conventional neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on tumor angiogenesis.” *Breast Cancer Res Treat* 151(3): 577-587.
- MENDELL, J.T. (2008). “miRiad roles for the miR-17-92 cluster in development and disease.” *Cell* 133(2): 217-222.
- MOURELATOS, Z.; DOSTIE, J. et al. (2002). “miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs.” *Genes Dev* 16(6): 720-728.
- MOUW, J.K.; YUI, Y. et al. (2014). “Tissue mechanics modulate microRNA-dependent PTEN expression to regulate malignant progression.” *Nat Med* 20(4): 360-367.
- NEGRINI, M.; NICOLOSO, M.S. et al. (2009). “MicroRNAs and cancer—new paradigms in molecular oncology.” *Curr Opin Cell Biol* 21(3): 470-479.
- O’DONNELL, K.A.; WENTZEL, E.A. et al. (2005). “c-Myc-regulated microR-



- NAs modulate E2F1 expression." *Nature* 435(7043): 839-843.
- OTA, A.; TAGAWA, H. et al. (2004). "Identification and characterization of a novel gene, *C13orf25*, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma." *Cancer Res* 64(9): 3087-3095.
  - PEROU, C.M.; SØRLIE, T. et al. (2000). "Molecular portraits of human breast tumours." *Nature* 406(6797): 747-752.
  - PREIS, M.; GARDNER, T.B. et al. (2011). "MicroRNA-10b expression correlates with response to neoadjuvant therapy and survival in pancreatic ductal adenocarcinoma." *Clin Cancer Res* 17(17): 5812-5821.
  - RASTOGI, P.; ANDERSON, S.J. et al. (2008). "Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27." *J Clin Oncol* 26(5): 778-785.
  - RINALDI, A.; PORETTI, G. et al. (2007). "Concomitant *MYC* and microRNA cluster miR-17-92 (*C13orf25*) amplification in human mantle cell lymphoma." *Leuk Lymphoma* 48(2): 410-412.
  - SHA, L.Y.; ZHANG, Y. et al. (2016). "MiR-18a upregulation decreases *Dicer* expression and confers paclitaxel resistance in triple negative breast cancer." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20(11): 2201-2208.
  - SHEN, Y.; WANG, P. et al. (2013). "miR-375 is upregulated in acquired paclitaxel resistance in cervical cancer." *Br J Cancer* 109(1): 92-99
  - SLAMON, D. J.; LEYLAND-JONES, B. et al. (2001). "Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2." *N Engl J Med* 344(11): 783-792.
  - SMID, M.; WANG, Y. et al. (2008). "Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse." *Cancer Res* 68(9): 3108-3114.
  - SØRLIE, T.; PEROU, C.M. et al. (2001). "Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(19): 10869-10874.
  - TANZER, A. AND STADLER, P.F. (2004). "Molecular evolution of a microRNA cluster." *J Mol Biol* 339(2): 327-335.
  - VENTURA, A.; YOUNG, A.G. et al. (2008). "Targeted Deletion Reveals Essential and Overlapping Functions of the miR-17~ 92 Family of miRNA Clusters." *Cell* 132(5): 875-886.
  - WANG, C.L.; WANG, B.B. et al. (2006). "Activation of an oncogenic microRNA cis-tron by provirus integration." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(49): 18680-18684.
  - WARDE-FARLEY, D.; DONALDSON, S.L. et al. (2010). "The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function." *Nucleic Acids Res* 38(Web Server issue): W214-220.
  - WATSON, J.A.; BRYAN, K. et al. (2013). "miRNA profiles as a predictor of chemoresponsiveness in Wilms' tumor blastema." *PLoS One* 8(1): e53417.
  - WU, W.; SUN, M. et al. (2007). "MicroRNA and cancer: Current status and prospective." *Int J Cancer* 120(5): 953-960.
  - XU, J.; CHEN, Y. et al. (2010). "MYC and Breast Cancer." *Genes Cancer* 1(6): 629-640.
  - ZHANG, W.; LEI, C. et al. (2016). "miR-18a promotes cell proliferation of esophageal squamous cell carcinoma cells by increasing *cyclin D1* via regulating *PTEN-PI3K-AKT-mTOR* signaling axis." *Biochem Biophys Res Commun* 477(1): 144-149.

## Tablas y figuras suplementarias

Tabla suplementaria 1. Serie de tejido fresco congelado (o HS) de adyuvancia para validación parcial de resultados.

Variable	N	%
N	100	100
Estadio clínico del tumor primario		
T1-2	83	83
T3-4	14	14
No disponible	3	3
Estatus de los módulos linfáticos		
N0-1	63	63
N2-3	31	31
No disponible	6	6
Estatus de los receptores hormonales		
Negativo	22	22
Positivo	77	77
No disponible	1	1
Estatus HER2		
Negativo	76	76
Positivo	23	23
No disponible	1	1
Triple negativo		
No	85	85
Si	14	14
No disponible	1	1
Subtipos IHQ		
HR+	77	77
HR+ HER2+	15	15
HER2/neu+	8	8
Triple Negativo	14	14
No disponible	1	1
Estatus de p53		
Mutado	22	22
Silvestre	74	74
No disponible	4	4

Figura suplementaria 1. Expresión de miR-18a en función del estatus mutacional de p53.

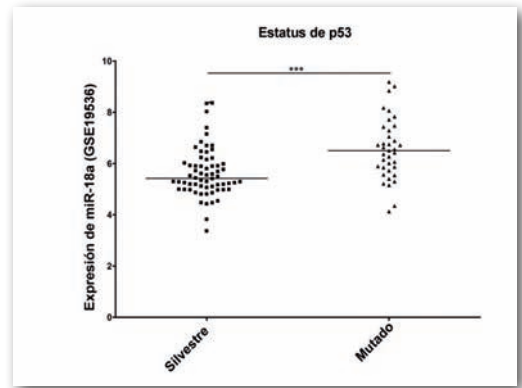


Figura suplementaria 2. Niveles de expresión de miR-18a por subtipos. (A-B) Perfil de expresión según subtipos inmunohistoquímicos en nuestra serie. (C) Perfil de expresión por subtipos moleculares en la serie de validación. (D-E) Perfil de expresión de miR-18a en series externas (TCGA y Oslo).

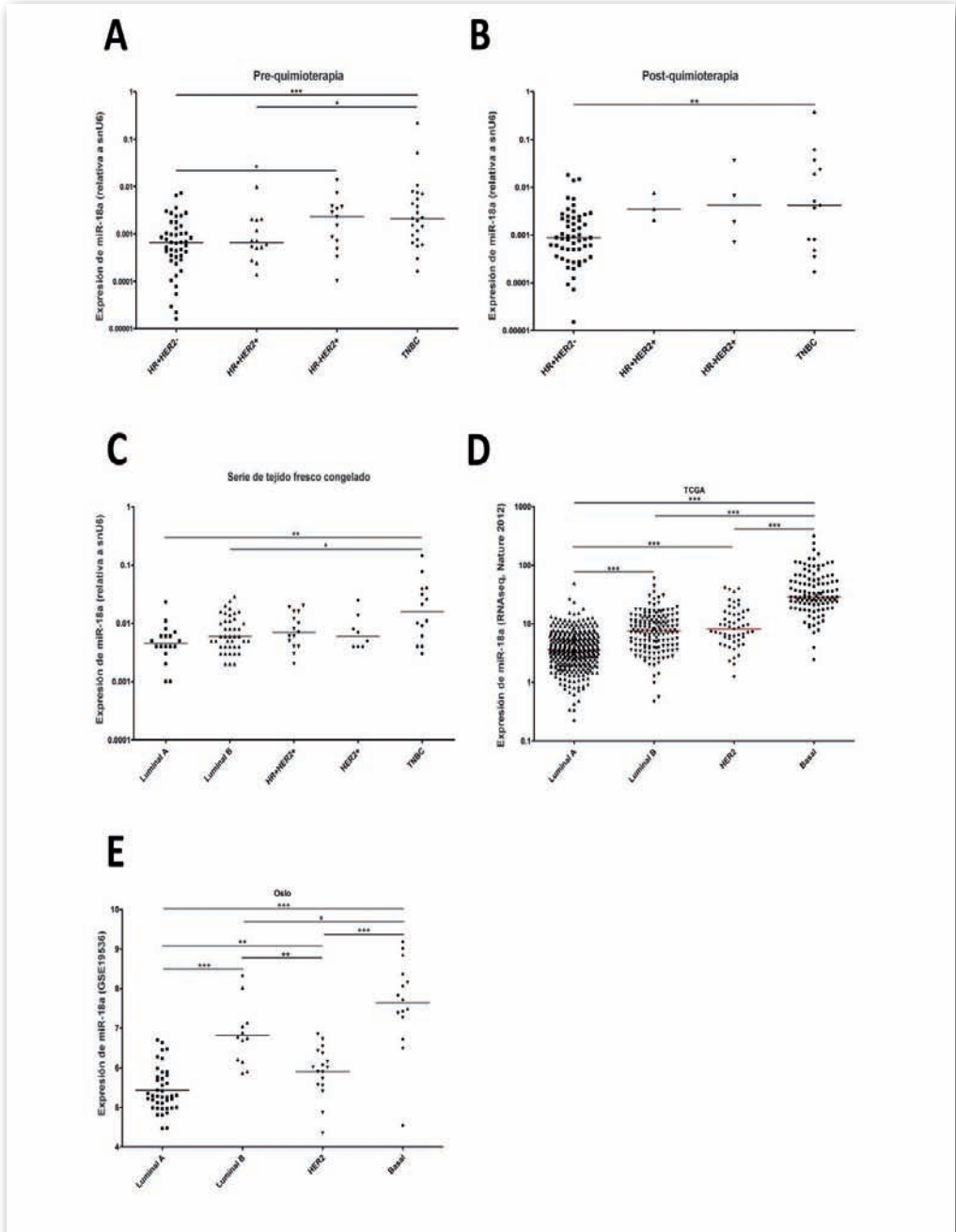


Figura suplementaria 3. Análisis de supervivencia (SLE, SLRD, SG) en nuestra serie. (A) Subtipo triple negativo. (B) Subtipo Her2+.

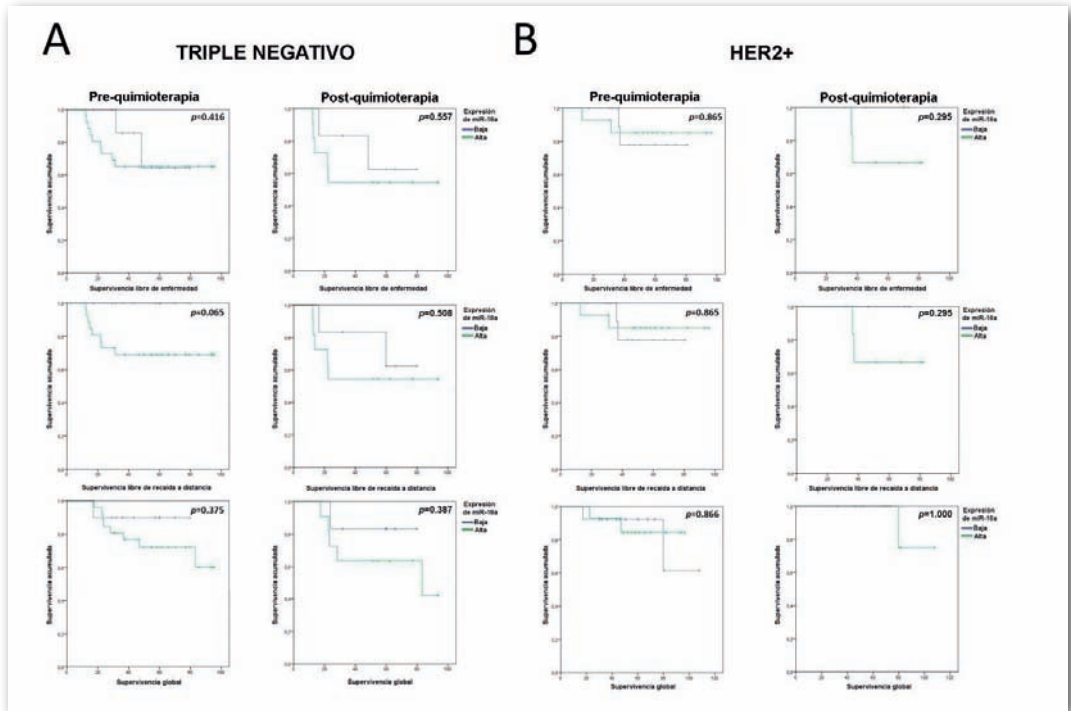
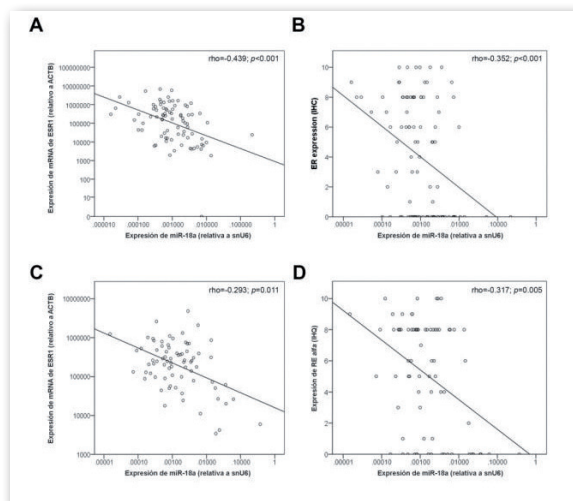


Figura suplementaria 4. Correlación de la expresión de miR-18a y el receptor de estrógenos alfa en nuestra serie de neoadyuvancia. (A-B) Correlación en muestras prequimioterapia con mRNA y proteína (IHQ) respectivamente. (C-D) Correlación en muestras postquimioterapia con mRNA y proteína (IHQ) respectivamente.



**Biblioteca**



# Arcanismo anti-gálico, o Margarita Mercurial 1721 del Dr. Francisco Suarez de Ribera

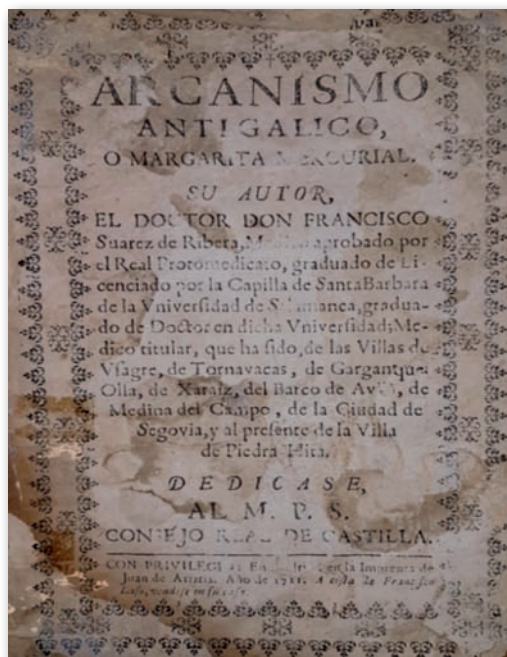
✿ José López González ✿

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

Con el libro más antiguo que se conserva en la Biblioteca de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia comenzamos este apartado en el que se abordarán y se pondrán en valor las obras científicas más relevantes que han llegado hasta nuestros días.

El mismo autor publicó dos ediciones de *Arcanismo Anti-gálico, o Margarita Mercurial*, una en 1721 impresa en Madrid y otra en 1731 en Zaragoza. La primera edición se encuentra digitalizada en: Biblioteca Nacional de España, Biblioteca Universidad Complutense de Madrid, Hathi Trust Digital Library, Google Libros; y la edición de 1731 se puede consultar en: Biblioteca Digital Real Academia Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes, Biblioteca de la Universidad de Cádiz.

La obra que nos ocupa proviene del primer tercio del siglo XVIII, reinando en España el primer rey de la Casa de Borbón, Felipe V, coincide con el movimiento ilustrado proveniente de Europa. Es esta época la de creación de las primeras Academias de Medicina en España (Sevilla 1693, Valladolid 1731, Madrid 1734, Cartagena 1740, Murcia 1758, Barcelona 1770, Cádiz 1785)<sup>1</sup>. A pesar de los espectaculares avances de la química, los adelantos



terapéuticos del siglo XVIII fueron escasos. Los viejos métodos de aplicar ventosas, sangrar o recetar purgantes permanecían en la práctica diaria del médico, mientras que la sífilis y demás enfermedades venéreas seguían tratándose con dosis masivas, y a veces letales, de mercurio. La teriaca, antigua panacea inventada por Huxham, aún continuaba empleándose en forma de una popular cocción de corteza de quina, que se creía eficaz contra todo tipo

1. Ferrándiz Araujo, C. *Las Reales Academias de Medicina de España*. Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, 2011.

de fiebres<sup>2</sup>. Entre los remedios dispensados en las farmacias también se encontraban polvos de opio y soluciones arsenicales. En cuanto a la Salud Pública del siglo XVIII, únicamente un pequeño porcentaje de población, de minorías privilegiadas, tenía la posibilidad de consultar con un médico cualificado; por lo que la gran mayoría de la población era atendida por charlatanes sin preparación para dispensar un adecuado tratamiento.

En la primera página del libro estudiado se puede observar la siguiente información: título, autor, dedicatoria, lugar de publicación, imprenta, año, editor y lugar de venta.

El título es “Arcanismo Anti-galico, ó Margarita Mercurial”.

Su autor fue el doctor Francisco Suarez de Ribera<sup>3</sup> (Salamanca ca. 1680 – Madrid 1754) que en esta época era Aprobado por el Real Protomedicato, graduado de Licenciado y graduado de Doctor por la Universidad de Salamanca, y Médico Titular en la Villa de Piedra-Hita, y previamente de: Usagre, Tornavacas, Garganta la Olla, Xaraiz, Barco de Ávila, Medina del Campo, y Segovia. A partir de 1922 se trasladó a Madrid y culminó su carrera en 1931 como Médico de la Real Cámara. Destaca el gran número de obras impresas, publicó cerca de cincuenta volúmenes. Muchos de los cuales eran textos ajenos, traducidos o comentados. Por ejemplo reeditó la traducción de *Materia Médica* de Dioscórides realizada por Andrés Laguna en el siglo XVI. Publicó en España el primer diccionario enciclopédico de ciencias médicas: *Clave Medico-Chirurgica y Diccionario Médico*

2. Lyons, A; Petrucelli, R.J. *Historia de la Medicina*. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A.; 1980. p.482.

3. Más información: Granjel, L.S. *Francisco Suárez de Ribera, médico salmantino del siglo XVIII*. Salamanca: Seminario Historia de la Medicina; 1967. Valverde, J.L. *La farmacia y las ciencias farmacéuticas en la obra de Suárez de Rivera*. Salamanca: Seminario Historia de la Medicina; 1970. López Piñero, J.M.; Suárez de Rivera, Francisco (ca. 1680-1754). MCN Biografías [sede web]. Madrid: Micronet SA. [acceso 25-4-2018]. Carreras Panchón, A. Francisco Suárez de Ribera. Diccionario Biográfico Electrónico de la Real Academia de la Historia de España. [acceso 20-4-2018]. Imagen: Biblioteca Nacional de España.

(1730-1731). Hernández Morejón abordó la mentalidad científica de Suárez de Ribera destacando sus contradicciones y su falta de crítica que lo llevaron a creer en la astrología, magia natural o supersticiones vulgares. Sobre una base galénica tradicional incorporó muchas novedades, como las procedentes de la iatroquímica. Dedicó un interés especial a los medicamentos y contribuyó con sus publicaciones a difundir en España los remedios químicos. Otros autores<sup>4</sup> también citan “Arcanismo Antigalico” del Dr. Suárez de Ribera.



El autor dedica el libro al M.P.S. (Muy Poderoso Señor) Consejo Real de Castilla.

Se imprimió en Madrid, en la Imprenta de

4. Chinchilla, A. *Anales Históricos de la Medicina en general, y biográfico-bibliográfico de la española en particular*. Valencia: Imp. José Mateu Cervera; 1846. Scarpetta, L.; Vergara, S. *Resumen de los documentos que forman la Colección adicional a la nueva Biblioteca Pineda*. Bogotá: Imp. de Ignacio Borda; 1875.



Juan de Ariztia en 1721. El editor fue Francisco de Laso, mercader de libros en Madrid, que vendía el libro en sus establecimientos.

El libro comienza con unas palabras del autor exponiendo el motivo por el que lo escribió: en respuesta a una Epístola Médico-Práctica contra el mercurio, dedicada a su persona, escrita en Salamanca por Bachiller Philaletes (pseudónimo) en diciembre de 1720. Continúa con tres aprobaciones para su publicación de: Fr. Carlos de la Calleja (Dr. en Sagrada Teología, Predicador General perpetuo, y Predicador de Su Magestad), Dr. Cristóbal Damasio (Vicario de la Villa de Madrid), y Dr. Joseph Ximenez Curto (Médico en esta Corte). Continúa con la Suma del Privilegio de su Magestad; Cesión del Privilegio por diez años a Francisco de Laso; Fe de erratas; Tasa; Prólogo del autor; Elogio del Bachiller Antonio Ramos de Vergas; Soneto y Dézima de elogio del Bachiller Antonio Rodríguez de Noboa y Sampayo; Dézimas y Consecuencia del Bachiller Francisco Pérez y Sandoval; Advertencia; Tabla de los capítulos que contiene; finaliza con Índice de las cosas más notables que se contienen en los cinco libros de este arcanismo.

El libro posee 104 páginas no numeradas y 246 numeradas, en total 350 páginas. Las numeradas son las comprendidas en la “Tabla de los capítulos que contiene”. Hay 49 capítulos en “Arcanismo Anti-gálico, ó Margarita Mercurial” contenidos en cinco libros:

- Libro Primero: Del Morbo Gálico: Consta de proemio y dieciocho capítulos.
- Libro Segundo: De los morbos, en donde se sujeta el morbo galico: doce capítulos.
- Libro Tercero: De los remedios animales y vegetales, antídotos del morbo galico: cinco capítulos.
- Libro Cuarto: De los minerales, que son antídotos del morbo galico: seis capítulos.
- Libro Quinto: En donde se trata, si son verdaderos prohibentes del hydrargiro, los que comúnmente llaman prohibentes: ocho capítulos.

“Arcanismo Anti-gálico, ó Margarita Mercurial” aborda consideraciones generales acerca del tratamiento general de la sífilis -también llamada morbo antigálico-. Los conocimientos acerca de la sífilis del primer tercio del siglo XVIII que refleja Suárez de Ribera son diversos: modo cómo se comunica el morbo gálico (“la variedad de contactos, por medio de los cuales un cuerpo sano recibe los miasmas venéreos del cuerpo infecto”); el fermento gálico se comunica por el aire; signos para conocer el morbo gálico; el morbo gálico se cura más fácilmente en los plebeyos y en la gente rústica que en los nobles; sangrías, purgas (baños de Ledesma), agua fría de nieve y leche para los galicados; cuadro clínico: otros morbos, fiebre héctica gálica, reumatismo gálico, dolor de muelas venéreo, úlceras de la boca, dolor gálico lateral, asma gálica, hidropesía del pecho venérea, disentería gálica, cólica venérea, gonorrea gálica; remedios vegetales: palo santo, zarza parrilla, sazafrán, bardana, escabiosa, pimpinela, saponaria; remedios animales: víboras, culebras, rasuras de marfil, cuerno de ciervo; remedios minerales: azufre, antimonio, cinabrio, argento vivo; condicionantes del tratamiento: debilidad de fuerzas, edad pueril y senil, mujeres preñadas galicadas, enfermedades del pecho, fiebre, enfermedades de los nervios.

En el siglo XVIII sigue siendo la lúes venérea, el morbo gálico, como durante el Renacimiento y el Barroco, enfermedad muy difundida, aunque los autores españoles no incluyen al problema aportación original alguna. Cuanto escriben los médicos y cirujanos de la España ilustrada, solo es reiteración o divulgación de conceptos ya conocidos<sup>5</sup>. El tratamiento de la sífilis con mercurio se utilizó durante más de cinco siglos desde el siglo XVI hasta el siglo XX, cuando se descubrió la penicilina.

5. Riera, J. *El tema de la sífilis en la literatura médica española del siglo XVIII*. Medicina e Historia 1965; XIV.



## Relación de libros recibidos en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia durante el año 2017

PROCEDENCIA	TÍTULO	AÑO	FECHA ENTRADA
Fundación Lilly	Psiquiatría: situación actual y perspectivas de futuro. Libro homenaje al profesor Juan José López-Ibor	2017	05/01/2017
Real Academia Nacional de Medicina	Epónimos en Cardiología. Manuel Díaz-Rubio/José Luis Rodrigo López	2017	05/01/2017
Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas	Vol. XIX – nº 4	2017	05/01/2017
ADICAE Minis. Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad	Diez relatos sobre hipotecas tóxicas y otros abusos. Finalista del Primer Concurso de Relatos Cortos: consumidores y vivienda en tiempos de crisis	2017	05/01/2017
Real Academia Alfonso X el Sabio	Discurso de apertura del Curso Académico 2017. Diez mil poetas y un poema. Salvador García Jiménez. 4 ejemplares	2017	07/03/2017
Real Academia Nacional de Medicina	Algunos hitos de la autoexperimentación en Medicina. Manuel Díaz-Rubio. 4 ejemplares	2017	08/03/2017
Real Academia Alfonso X el Sabio	La Guerra de Sucesión en los pliegos de cordel Fco. J. Guillamón Álvarez, Julio D. Muñoz Rodríguez, Fco. J. Flores Arroyuelo y Juan González Castaño	2017	25/04/2017

Academia Malagueña de Ciencias	Boletín de la Academia Malagueña de Ciencias. Vol. XVIII	2017	28/04/2016
Academia de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia	Anales 2016. 3 Vols.	2017	16/05/2017
Real Academia Alfonso X el Sabio	Mula. Repertorio Heráldico. Juan González Castaño/Rafael González Fernández	2017	07/06/2017
Real Academia Alfonso X el Sabio	Yecla. Repertorio Heráldico. Fernando E. Ruiz Ibáñez	2017	07/06/2017
Real Academia Alfonso X el Sabio	Totana. Repertorio Heráldico. Pedro Martínez Cavero	2017	07/06/2017
Real Academia Alfonso X el Sabio	Cieza. Repertorio Heráldico. Manual de la Rosa González	2017	07/06/2017
Real Academia Alfonso X el Sabio	Canticos Mysteriosos para la música. Villancicos que se han de cantar en los maytines del nacimiento de nuestro señor. Villancicos que se han de cantar en los maytines del nacimiento de nuestro señor. Letras de los villancicos que se han de cantar en los maytines del Sagrado nacimiento de nuestro señor... Juan González Castaño	2017	07/06/2017
Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana	Anales 2016. Vol. 17	2017	17/07/2017
Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana	Sesión Inaugural 2017	2017	17/07/2017
Fundación Uriach	Revista de Estudios Históricos de las Ciencias de la Salud. Medicina e Historia. Nº 2 Quita Época	2017	17/07/2017
Academia de Farmacia Santa M <sup>a</sup> . de España de la Región de Murcia	El Colegio de Farmacéuticos de la provincia de Murcia a través de su primer órgano oficial "Revisgta de Medicina y Farmacia" (1905-1912). Dr. José López González	2017	10/10/2017

Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana	Anales 2016	2017	20/10/2017
Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana	Sesión Inaugural. Enero 2017	2017	20/11/2017
Premios Princesa de Asturias	Fundación Princesa de Asturias	2017	20/11/2017
Revista de Estudios Históricos de las Ciencias de la Salud	Medicina e Historia. Nº 3 – 2017 Quinta Época	2017	20/11/2017
Real Academia Alfonso X el Sabio	José Echegaray y Eizaguirre. Autobiografía. 2 ejemplares	2017	20/11/2017
Academia de Farmacia Santa M <sup>a</sup> . de España de la Región de Murcia	Microbiota Intestinal: presente y futuro. Discurso de la Ilma. Sra. D <sup>a</sup> . María Cecilia Moreno Bejar. 2 ejemplares	2017	08/12/2017
Donación del Dr. D. Francisco Alonso de Vega	Los Moriscos y la Medicina. Un capítulo de la medicina y la ciencia marginadas en la España del siglo XVI. Luis García Ballester	2017	19/12/2017
Donación del Dr. D. Francisco Alonso de Vega	Discurso Medicinales. Juan Méndez Nieto	2017	19/12/2017



# Índice de materias

## SESION INAUGURAL DEL CURSO 2017

‘ <b>Memoria del Curso 2017</b> ’	
<b>Madrid García, Ginés</b> .....	33
‘ <b>Discurso Inauguración</b> ’	
■ <b>Luna Maldonado, Aurelio</b>	
<i>Relaciones entre ciencia y política. Las líneas prioritarias en la investigación médica.</i>	
<i>Problemas éticos</i> .....	49
‘ <b>In memoriam Ilmo. Sr. D. Manuel Fuentes Aynat</b> ’ .....	63
■ <b>Martínez Hernández, Antonio</b> .....	65
■ <b>Ruipérez Abizanda, Juan Antonio</b> .....	67

## ACADÉMICOS DE HONOR

■ <b>Matesanz Acedos, Rafael</b>	
<i>El modelo español de donación y trasplantes</i> .....	75
■ <b>Martínez Mojica, Francisco Juan</b>	
<i>Diálogos bacteria-virus. Discusiones letales, acuerdos vitales</i> .....	91

## ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

■ <b>Sánchez-Guerrero Villajos, Inmaculada</b>	
<i>Alergia alimentaria: cómo afrontar el reto que plantean las proteínas de transferencia de lípidos</i> .....	123
■ <b>Ángel Manuel Gil Agudo</b>	
<i>La robótica en la rehabilitación de las personas con lesión medular</i> .....	155
■ <b>Rivera Rocamora, Julio César</b>	
<i>La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, 1803-1806</i> .....	167
■ <b>Calvo Guirado, José Luis</b>	
<i>Actualización de implantes dentales y nuevos biomateriales</i> .....	179

## MESAS REDONDAS

‘Tecnología versus Humanización en las Unidades de Cuidados Intensivos’ .....	189
‘Epidemia de Gripe H1N1 en las Unidades de Cuidados Intensivos; de la Oxigenoterapia Simple a la Oxigenación Extracorpórea’ .....	193
■ <b>González Díaz, Gumersindo</b> <i>La Gripe H1N1; visión del problema</i> .....	197
■ <b>Moreno Docón, Antonio</b> <i>Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus influenza</i> .....	199
■ <b>Carrillo Alcaraz, Andrés</b> <i>Sistema de Oxigenación con alto flujo de oxígeno en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica</i> .....	203
■ <b>Llamas Fernández, Noemí</b> <i>Utilidad de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por gripe H1N1</i> .....	207
■ <b>Jiménez Sánchez, Roberto</b> <i>Ventilación mecánica invasiva “protectora” y maniobras de reclutamiento</i> .....	211
■ <b>Jara Rubio, Rubén</b> <i>Terapia ECMO (Oxigenación con Membrana Extracorpórea)</i> .....	215
‘Investigación en Odontología Clínica y Experimental’ .....	217
‘Nutrición, Estrés Oxidativo y Biodisponibilidad’ .....	219
■ <b>Marhuenda Hernández, Javier</b> <i>Compuestos bioactivos del vino tinto y su efecto a nivel sistémico</i> .....	221
■ <b>Morilla Ruiz, Juana M<sup>a</sup>.</b> <i>Pasado, presente y futuro de trabajos dirigidos en el ámbito de la Nutrición</i> .....	223
■ <b>Villano Valencia, Débora</b> <i>Efectos saludables de la ingesta de brotes de brócoli sobre el metabolismo energético y el estado inflamatorio en adultos con sobrepeso</i> .....	225
■ <b>Galindo Tovar, Alejandro</b> <i>Fosfodiesterasas y limitación de la función cardíaca</i> .....	227
‘Regeneración y reparación de tejidos. Biomateriales, Ortobiología e Ingeniería de Tejidos’ .....	229
‘Seguridad alimentaria; ¿podemos estar tranquilos?’ .....	231



## CONFERENCIAS

- **Pacheco Guevara, Rafael**  
*Acercamiento a los aspectos éticos y legales de las enfermedades infecciosas; a propósito del virus del ébola* ..... 243
- **Salcedo Cánovas, César**  
*Osteogénesis a distracción; de la taumaturgia a la ciencia (Evolución de la elongación ósea como método reconstructivo del aparato locomotor del siglo XX al XXI)* ..... 249
- **Fernández Jaén, Tomás F.**  
*El deporte paralímpico; encuentro hombre, sociedad y medicina* ..... 259
- **Osuna Carrillo de Albornoz, José Ignacio**  
*La neurobiología de los pecados capitales*..... 271
- **Juan Alcaraz, Francisco Emilio**  
*Abordaje de la EPOC desde Atención Primaria en Murcia; contradicciones* ..... 277

## SESIONES INTERNACIONALES

- ‘¿Son sostenibles los nuevos tratamientos oncológicos para el Sistema Sanitario?’. *Día Mundial contra el cáncer* ..... 281
- **Sánchez Martínez, Fernando Ignacio**  
*Los fármacos oncológicos enfoque farmacoeconómico*..... 285
- **Pacheco Guevara, Rafael**  
*Las bases éticas y económicas del racionamiento en los Sistemas de Salud. El problema de los fármacos en oncología* ..... 287
- **Sánchez Martínez, Fernando Ignacio**  
*Propuesta para la toma de decisiones desde la economía de la salud* ..... 291
- ‘**Biomedicina (tijera y cristal): ciencia con nombre de mujer**’.  
*Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia* ..... 295
- ‘**XIV Conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia 2017**’ ..... 299
- **Herrero Ezquerro, María-Trinidad**  
*XIV Conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia 2017* ..... 302
- **Ayuso Hernández, Enrique**  
*Presentación XIV Semana Mundial del Cerebro en Murcia 2017* ..... 303
- **Galbis Olivares, Antonio L.**  
*El cerebro: Del miedo a las Obsesiones* ..... 305

- **Sánchez Álvarez, Carmen**  
*El cerebro, las emociones y la música* ..... 307
- ‘Mesa Redonda sobre Fibromialgia’. *Día Internacional de la Fibromialgia* ..... 309
- **Hidalgo Tallón, Francisco Javier**  
*Fibromialgia*..... 311
- **Olmo-Fernández Delgado, Juan Antonio**  
*Aportaciones de la rehabilitación en el tratamiento de la Fibromialgia*..... 315
- ‘El suelo y la salud’. *Día Mundial del Medio Ambiente* ..... 319
- **Molina Miñano, M<sup>a</sup>. Encarnación**  
*Instrumentos administrativos para la protección, conservación y recuperación de suelos* ... 321
- **Ayala Gómez, Antonio**  
*El entorno: Uno de los pilares básicos en el control del envejecimiento*..... 325
- ‘Sigo Siendo yo’. *Día Mundial del Alzheimer* y ‘Prevenir la fragilidad: contienda del siglo XXI’. *Día Mundial de las Personas Mayores*..... 329
- **Herrero Ezquerro, María-Trinidad**  
*II Conmemoración de la Semana Mundial de las Personas Mayores en la Región de Murcia* ..... 332
- ‘Cambio climático y salud’. *2º Aniversario de la Cumbre Mundial de París sobre Cambio Climático* ..... 333
- **Victoria Jumilla, Francisco**  
*Cambio Climático y Salud* ..... 335
- **Sánchez-López, Pedro F.**  
*Sistema regional de prevención de los efectos del exceso de temperaturas en salud y gestión de las enfermedades transmisibles por el mosquito tigre*..... 339
- ‘Atención integral al niño oncológico’. *Día Mundial de la Infancia* ..... 343
- ‘Conmemoración en la Región de Murcia 1817-2017’. *200 Aniversario Enfermedad de Párkinson*..... 345
- **Linazasoro Cristóbal, Gurutz**  
*Futuro terapéutico en la enfermedad de Párkinson* ..... 347

#### LA ACADEMIA EN LA HISTORIA

- **Meteorología Médica - Francisco Abellán - 1860** ..... 351

## OTRAS SESIONES ACADÉMICAS Y CURSOS

- ‘Máster en Bioderecho; Derecho, Ética y Ciencia’.**  
*Acto de Clausura del Curso 2016/2017* ..... 359
- **Cantero Martínez, Josefa**  
*El derecho a la protección de la salud como un derecho transportable por Europa:  
 luces y sombras* ..... 361
  - **Dias Pereira, André Gonçalo**  
*Futuro terapéutico en la enfermedad de Párkinson* ..... 363
- ‘Hipnosis Clínica en la práctica’.**  
*XXXIV Edición de los Cursos de Verano* ..... 367
- **Belmonte García, Lorena; Padilla del Rey, María Luz  
 y Carrillo Córdoba, Mariángeles**  
*Conclusiones* ..... 370

## ACTOS SOLEMNES

- Solemne Acto Conjunto de Apertura de las Academias de la Región de Murcia .... 373**

## RESUMEN DE PREMIOS DE LA REAL ACADEMIA

- **Lorca Larrosa, María**  
*Nueva alternativa de tratamiento en pacientes con sialorrea y discapacidad psíquica*..... 379
- **Luengo Gil, Ginés**  
*Papel de miR-18a en Cáncer de Mama*..... 383

## BIBLIOTECA

- **López González, José**  
*Arcanismo anti-gálico, o Margarita Mercurial 1721 del Dr. Francisco Suarez de Ribera .. 407*



# Índice de autores

- **Abellán, Francisco**  
*Meteorología Médica* ..... 351
- **Álvarez López, María del Rocío**  
*Discurso de contestación del Dr. Francisco Juan Martínez Mojica  
como Académico de Honor*..... 103  
*Discurso de presentación de la Dra. Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos  
como Académica Correspondiente* ..... 119
- **Ayala Gómez, Antonio**  
*El entorno: Uno de los pilares básicos en el control del envejecimiento* ..... 325
- **Ayuso Hernández, Enrique**  
*Palabras de presentación XIV Semana Mundial del Cerebro en Murcia 2017*..... 303
- **Ballesta Germán, José Francisco**  
*Palabras del Alcalde en el Acto Inauguración del Curso 2017* ..... 55
- **Belmonte García, Lorena**  
*Conclusiones - Hipnosis clínica en la práctica*..... 370
- **Calvo Guirado, José Luis**  
*Actualización de implantes dentales y nuevos biomateriales* ..... 179
- **Cantero Martínez, Josefa**  
*El derecho a la protección de la salud como un derecho transportable en Europa:  
luces y sombras*..... 361
- **Carrillo Alcaraz, Andrés**  
*Sistema de Oxigenación con alto flujo de oxígeno en el tratamiento  
de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica* ..... 203
- **Carrillo Córdoba, Mariángeles**  
*Conclusiones - Hipnosis clínica en la práctica*..... 370
- **Clavel-Sainz Nolla, Manuel**  
*Palabras del Presidente en el Acto Inauguración del Curso 2017* ..... 57  
*Apuntes. Historia trasplante de órganos en el acto de recepción  
del Dr. Rafael Matesanz Acedos como Académico de Honor*..... 85  
*Palabras del Presidente en el acto de recepción  
del Dr. Francisco Juan Martínez Mojica como Académico de Honor* ..... 113
- **Dias Pereiras, André Gonçalo**  
*Fin de vida: debate actual en Portugal* ..... 363

- **Fernández Jaén, Tomás F.**  
*El Deporte Paralímpico: Encuentro, Hombre, Sociedad y Medicina* ..... 259
- **Galbis Olivares, Antonio L.**  
*El cerebro: Del miedo a las Obsesiones*..... 305
- **Galindo Tovar, Alejandro**  
*Fosfodiesterasas y limitación de la función cardíaca* ..... 227
- **Gil Agudo, Ángel Manuel**  
*La robótica en la rehabilitación de las personas con lesión medular* ..... 155
- **González Díaz, Gumersindo**  
*La Gripe H1N1; visión del problema* ..... 197
- **Guillén Navarro, Encarna**  
*Palabras Consejera de Sanidad en el Acto de Inauguración del Curso 2017* ..... 51
- **Herrero Ezquerro, María-Trinidad**  
*XIV Conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia* ..... 302  
*II Conmemoración de la Semana Mundial de las Personas Mayores en la Región de Murcia*..... 332
- **Hidalgo Tallón, Francisco Javier**  
*Fibromialgia*..... 311
- **Jara Rubio, Rubén**  
*Terapia ECMO (Oxigenación con Membrana Extracorpórea)* ..... 215
- **Jiménez Sánchez, Roberto**.....  
*Ventilación mecánica invasiva “protectora” y maniobras de reclutamiento*..... 211
- **Juan Alcaraz, Francisco Emilio**  
*Abordaje de la EPOC desde Atención Primaria en Murcia; contradicciones*..... 277
- **Linazasoro Cristóbal, Gurutz**  
*Futuro terapéutico en la enfermedad de Párkinson* ..... 347
- **Llamas Fernández, Noemí**  
*Utilidad de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por gripe H1N1* ..... 297
- **López González, José**  
*Arcanismo anti-gálico, o Margarita Mercurial 1721 del Dr. Francisco Suarez de Ribera*..... 407

- **Lorca Larrosa, María**  
*Nueva alternativa de tratamiento en pacientes con sialorrea y discapacidad psíquica.....* 379
- **Luengo Gil, Ginés**  
*papel de miR-18a en Cáncer de Mama .....* 383
- **Luna Maldonado, Aurelio**  
*Relaciones entre ciencia y política. Las líneas prioritarias en la investigación médica.  
Problemas éticos .....* 41
- **Madrid García, Ginés**  
*Memoria del Curso 2017.....* 33
- **Marhuenda Hernández, Javier**  
*Compuestos bioactivos del vino tinto y su efecto a nivel sistémico .....* 221
- **Martínez Hernández, Antonio**  
*Adiós a un compañero excepcional - Necrológica D. Manuel Fuentes Aynat .....* 65
- **Martínez Mojica, Francisco Juan**  
*Diálogos bacteria-virus. Discusiones letales, acuerdos vitales .....* 91
- **Martínez Romero, José Luis**  
*Discurso de presentación del Dr. Ángel Manuel Gil Agudo  
como Académico Correspondiente .....* 151
- **Matesanz Acedos, Rafael**  
*El modelo español de donación y trasplantes .....* 75
- **Molina Miñano, M<sup>a</sup>. Encarnación**  
*Instrumentos administrativos para la protección, conservación y recuperación de suelos..* 321
- **Moreno Docón, Antonio**  
*Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus influenza.....* 199
- **Morilla Ruiz, Juana M<sup>a</sup>.**  
*Pasado, presente y futuro de trabajos dirigidos en el ámbito de la Nutrición.....* 223
- **Olmo-Fernández Delgado, Juan Antonio**  
*Aportaciones de la rehabilitación en el tratamiento de la Fibromialgia.....* 315
- **Ortuño Pacheco, Guzmán**  
*Discurso de presentación del Dr. Julio César Rivera Rocamora  
como Académico Correspondiente .....* 163

- **Osuna Carrillo de Albornoz, José Ignacio**  
*La neurobiología de los pecados capitales: La toma de decisiones* ..... 271
- **Pacheco Guevara, Rafael**  
*Acercamiento a los aspectos éticos y legales de las enfermedades infecciosas; a propósito del virus del ébola* ..... 243  
*Las bases éticas y económicas del racionamiento en los Sistemas de Salud.*  
*El problema de los fármacos en oncología*..... 287
- **Padilla del Rey, María Luz**  
*Conclusiones - Hipnosis clínica en la práctica*..... 370
- **Parrilla Paricio, Pascual**  
*Discurso de contestación del Dr. Rafael Matesanz Acedos como Académico de Honor* ..... 81
- **Rivera Rocamora, Julio César**  
*La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, 1803-1811* ..... 167
- **Ruipérez Abizanda, Juan Antonio**  
*In memoriam - Necrológica D. Manuel Fuentes Aynat* ..... 67  
*En recuerdo de Manuel Fuentes - Necrológica D. Manuel Fuentes Aynat* ..... 69
- **Salcedo Cánovas, César**  
*Osteogénesis a distracción; de la taumaturgia a la ciencia* ..... 249
- **Sánchez Álvarez, Carmen**  
*Discurso de presentación de la conferencia del Dr. Rafael Pacheco Guevara* ..... 241  
*El cerebro, las emociones y la música* ..... 307
- **Sánchez López, Pedro F.**  
*Sistema regional de prevención de los efectos del exceso de temperaturas en salud y gestión de las enfermedades transmisibles por el mosquito tigre* ..... 339
- **Sánchez Martínez, Fernando Ignacio**  
*Los fármacos oncológicos: enfoque farmacoeconómico* ..... 285  
*Propuesta para la toma de decisiones desde la economía de la salud* ..... 291
- **Sánchez-Mora Molina, María Isabel**  
*Palabras Consejera de Educación y Universidades en el Acto Inauguración del Curso 2017* ..... 53
- **Sánchez-Guerrero Villajos, Inmaculada**  
*Alergia alimentaria: cómo afrontar el reto que plantean las proteínas de transferencia de lípidos* ..... 123



- **Victoria Jumilla, Francisco**  
*Cambio Climático y Salud* ..... 335
- **Villano Valencia, Débora**  
*Efectos saludables de la ingesta de brotes de brócoli sobre el metabolismo energético y el estado inflamatorio en adultos con sobrepeso* ..... 225
- **Villegas García, Manuel**  
*Palabras del Consejero de Salud en el acto de recepción del Dr. Rafael Matesanz Acedos como Académico de Honor* ..... 87  
*Palabras del Consejero de Salud en el acto de recepción del Dr. Francisco Juan Martínez Mojica como Académico de Honor* ..... 111

## 90º Aniversario del descubrimiento de la Penicilina (1928-2018)

Alexander Fleming



En 1928, el investigador Alexander Fleming protagonizó un acontecimiento que cambiaría el curso de la historia de la Medicina. El hallazgo de la penicilina, que Fleming no dio a conocer hasta 1929, abrió las puertas de la revolución antibiótica.

Todo comenzó a finales de julio de 1928 cuando, antes de irse de vacaciones, Fleming dejó unas 50 placas inoculadas para que creciera una bacteria patógena, el estafilococo. A su regreso, el 3 de septiembre, en el desordenado laboratorio encontró una de esas placas contaminada con un moho.

En lugar de tirar a la basura ese experimento fallido, la curiosidad de Fleming le impulsó a analizarlo. Observó que, alrededor del hongo, las colonias de estafilococos más cercanas a él estaban muertas, mientras que las más lejanas se habían reproducido normalmente. Inmediatamente, se percató de que el hongo, llamado *Penicillium notatum*, había liberado alguna sustancia bactericida, que Fleming bautizó como penicilina.

Alexander Fleming abandonó sus trabajos en-

tre 1929 y 1931 porque sus experimentos le indicaron que aquella sustancia no permanecería en el cuerpo después de ser inyectada y que por ello no podría servir para tratar una infección.

Sin embargo, sus artículos y conferencias acerca del tema fueron retomadas por Howard Florey, Ernst Chain y Norman Heatley, quienes purificaron la penicilina y la usaron en ratones infectados con estafilococos para salvarles la vida. Después de superar los ensayos clínicos en humanos, Florey, Chain y Fleming recibieron el premio Nobel de Medicina en 1945 por el descubrimiento y producción de la penicilina. Aquello estimuló la búsqueda de nuevos antibióticos y transformó la medicina.

La penicilina, como origen de los antibióticos, comenzó a utilizarse de forma masiva en la Segunda Guerra Mundial, donde se hizo evidente su valor terapéutico. Desde entonces, se ha utilizado con gran eficacia en el tratamiento contra numerosos gérmenes infecciosos, especialmente cocos.



Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

Institución bicentenaria fundada en Murcia el 29 de mayo de 1811